



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

07-9957

TITULO: NUEVOS D-HOMO-ESTRA-1,3,5,(10)-TRIENOS SUSTITUIDOS EN LA
POSICIÓN 2 COMO INHIBIDORES DE 17 β -HIDROXIESTEROIDE ESHIDROGENASA
TIPO 1.

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

DIRECCIÓN Müllerstrasse 178, 13353, Berlin, Alemania

APODERADO J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, 01 DE FEBRERO, 2007

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-009957-00000-0000
Fol: 2007-02-01 18:49:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTE/II
Evo: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folio: 83

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESellschaft

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/007314

Fecha Julio 4, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/003012

Fecha Enero 12, 2006

6

Título (54): NUEVOS D-HOMO-ESTRA-1.3.5.(10)-TRIENOS SUSTITUIDOS EN LA
POSICIÓN 2 COMO INHIBIDORES DE 17B-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA
TIPO 1.

7

Clasificación Internacional (51) C07J 63/00; A61K 31/56; A61P 5/32

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Julio 2, 2004

(31) Número de Solicitud

10 2004 032 673.8

9

Comprobante de pago No. 07 - 6.218

Fecha Enero 22, 2007

10

ANEXOS☒

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

☐

Documento que acredite 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/EP2005/007314

1. CHRISTIAN GEGE

Mochentalerweg 26,
89584 Ehingen,
Alemania.

Nacionalidad: Alemana.

2. WILKO REGENHARDT

Reichenaustrasse. 43,
81243 München,
Alemania.

Nacionalidad: Alemana.

3. OLAF PETERS

Langenhainer Strasse. 8,
99891 Tabarz,
Alemania.

Nacionalidad: Alemana.

4. ALEXANDER HILLISCH

Zum Teller Hof 44,
42553 Velbert,
Alemania.

Nacionalidad: Austriaca.

5. JERZY ADAMSKI

Strassbergerstrasse 10,
80809 München,
Alemania.

Nacionalidad: Alemana.

6. GABRIELE MÖLLER

Darmstädter Strasse 3,
80992 München,
Alemania.

Nacionalidad: Alemana.

7. DOMINGA DELUCA

Oberländerstrasse 6,
81371 München,
Alemania.

Nacionalidad: Italiana.

8. WALTER ELGER

Schorlemerallee 12B,
14195 Berlin,
Alemania.

Nacionalidad: Alemana.

9. BIRGITT SCHNEIDER

Damaschkeweg 19,
07745 Jena,
Alemania.

Nacionalidad: Alemana.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

N1 . 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,218
FECHA : ENERO 22 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-009957- -00000-0000
Fee: 2007-02-01 18:45:55 Dep. 2020 NUECREACIONE:
Tm. 11 PATENTEIYH
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Follow: 83

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57477382	22/01/2007	3,869,000.00

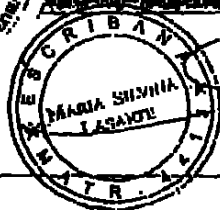
CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

REL MSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ACTUACION NOTARIAL

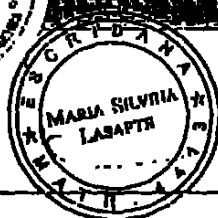
5
N-004947041

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 Autorizada, 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 mi, al**
15 **folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y**
16 **transcripto 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 mencionando 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 Berlín, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



ACTUACION NOTARIAL



[Handwritten signature]

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, declamaciones,
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, tachar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, 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 transcriba textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A
continuacion de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen).- La versión en inglés es para su información
únicamente.- Registro de Actas Nº R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboracion según el Artículo 3, Párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta de 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 Seußs, 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 tuvo a la vista en el día de hoy las Actas del
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de



ACTUACION NOTARIAL

N 004947043

1 Acta HR D 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.



H 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:
3258/2005/15 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. 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 pasó 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

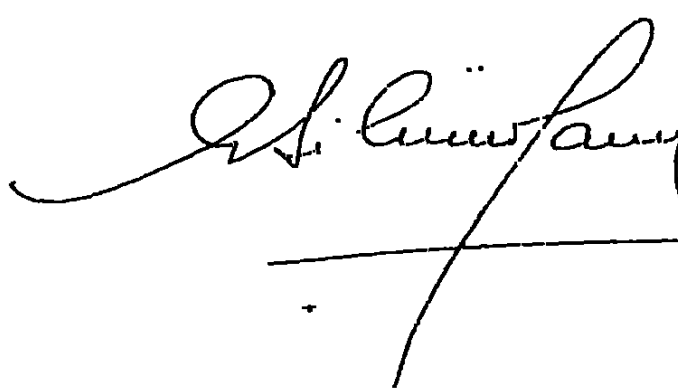


ACTUACION NOTARIAL



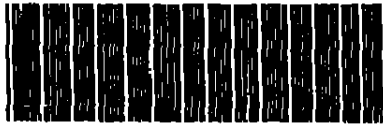
N 004947044

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, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA 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

LEGALITACION

050623226358



23/08/2005

8211.00

14:48:41

050623035431

050623035431



23/08/2005

830.00

14:48:40



N 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

CECUB
044
BUEI

9

APOSTILLE

REPÚBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CIUDAD DE

BUENOS

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

ROC. ALBERTO J. RIVERA (P.)
ABOGADO EN EJERCICIO
C. 10.000.000.000.000

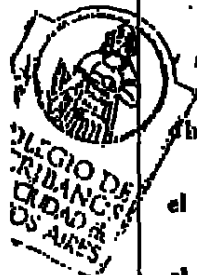


LEGALIZACION



1 006549405

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 se hace sobre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2005

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Januar 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/003012 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07J 63/00,
A61K 31/56, A61P 5/32

14195 Berlin (DE). SCHNEIDER, Birgit [DE/DE];
Damaschkeweg 19, 07745 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/007314

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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, GH, GI, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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.

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juli 2005 (04.07.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004032673.8 2. Juli 2004 (02.07.2004) DE

(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), eurasisches (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, LV, 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).

(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): GEGE, Christian
[DE/DE]; Mochentalerweg 26, 89584 Ehingen (DE).
REGENHARDT, Wilko [DE/DE]; Reichensstr. 43,
81243 München (DE). PETERS, Olaf [DE/DE]; Lan-
genhainer Str. 8, 99891 Tabarz (DE). HILFISCH,
Alexander [AT/DE]; Zum Teller Hof 44, 42553 Velbert
(DE). ADAMSKI, Jerzy [DE/DE]; Strassbergerstrasse
10, 80809 München (DE). MÖLLER, Gabriele [DE/DE];
Darmstädter Strasse 3, 80992 München (DE). DELUCA,
Domènica [IT/DE]; Oberländerstrasse 6, 81371 München
(DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemmerallee 12B,

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

(54) Title: NOVEL 2-SUBSTITUTED D-HOMO-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENES AS INHIBITORS OF 17 β -HYDROXYSTEROID
DEHYDROGENASE TYPE 1

(54) Bezeichnung: NEUE 2-SUBSTITUIERTE D-HOMO-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENE ALS INHIBITOREN DER 17 β -HYDRO-
XYSTEROIDDEHYDROGENASE TYP 1

(57) Abstract: The invention relates to novel 2-substituted D-homo-estra-1,3,5(10)-trienes of general formula (I) wherein R² repre-
sents a C₁-C₈ alkyl, a C₁-C₈ alkoxy group or a halogen atom, R¹³ represents a hydrogen atom or a methyl group, and R¹ represents
a hydrogen atom or a fluorine atom. The invention also relates to the pharmaceutically acceptable salts of said compounds, to the
production thereof, and to the use of the same as medicaments for the prophylaxis and treatment of oestrogen-dependent diseases
that can be influenced by the inhibition of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue 2-substituierte D-Homo-Estra-1,3,5(10)-triene der allgemeinen Formel (I),
worin R² eine C₁-C₈-Alkyl, eine C₁-C₈-Alkyloxygruppe oder ein Halogenatom, R¹³ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R¹
ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom, bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, deren Herstellung und Verwendung
als Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie estrogenabhängiger Erkrankungen, die sich durch Hemmung der 17 β -Hydroxystero-
iddehydrogenase Typ 1 beeinflussen lassen.

WO 2006/003012 A1

Neue 2-substituierte D-Homo-estra-1,3,5(10)-triene als Inhibitoren der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-substituierte D-Homo-Estra-1,3,5(10)-triene, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung estrogenabhängiger Erkrankungen, die sich durch Hemmung der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 beeinflussen lassen sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

Sexualhormone kontrollieren die Proliferation und Funktion von steroidsensitivem normalen sowie malignen Gewebe [E. E. Baulieu, Hormones, a complex communication network. In *Hormones*, eds. E. E. Baulieu and P.A. Kelly, Herman Publisher Paris and Chapman and Hall New York, 1990, pp. 147-149; D.D. Thomas, *Cancer* 63 (1984) 595-601].

Estradiol ist das aktivste weibliche Sexualhormon, welches außer den bekannten Effekten auf das Reproduktionssystem weitere Funktionen beim Knochen- und Lipid-metabolismus, im kardiovaskulären System sowie regulatorische Effekte im zentralen Nervensystem ausübt. Es wird bei prämenopausalen Frauen primär in den Ovarien produziert. Ein weiterer großer Teil der aktiven Estrogene wird im peripheren Gewebe aus inaktiven Steroidprecursoren gebildet, die beim Menschen in den Nebennieren in großen Mengen in das Blut ausgeschüttet werden.

Nach der Menopause sinkt der Estradiolspiegel im Blut auf ca. 1/10 des Gehalts von prämenopausalen Frauen [T.Thorsten, M. Tangen, K. F. Stoa, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18 (1982) 333-337; A. A. van Landeghem et al., *Cancer Res.* 45 (1985) 2900-2906]. Ab diesem Zeitpunkt werden Estrogene hauptsächlich über die Biosynthese im peripheren Gewebe zur Verfügung gestellt [F. Labrie, *Intracrinology. Mol. Cell. Endocrinol.* 78(1991) C113-C118].

Estrogene werden über das Blut vom Tumorgewebe aufgenommen und stimulieren dessen Wachstum.

Die Konzentration des Intratumoralen Estradiols bleibt jedoch auch nach der Menopause auf hohem Niveau erhalten, vergleichbar dem bei prämenopausalen Frauen [A. A. van Landeghem et al., *Cancer Res.* 45 (1985) 2900-2906]. Die hohe Estradiolkonzentration im Tumorgewebe bei postmenopausalen Frauen wird durch Biosynthese von Estrogenen im Tumorgewebe verursacht.

Estradiol (E2) wird im Brustkrebsgewebe entweder über den Aromatase- oder den Sulfataseweg gebildet [Y. J. Abul-Hajj, R. Iverson, D. T. Kiang, Steroids 33 (1979) 205-222; A. Lipton et al., Cancer 59 (1987), 779-782; E. Perel et al., J. Steroid Biochem. 29 (1988) 393-399]. Androstendion wird aus dem Blut vom Tumorgewebe aufgenommen, zu Estron (E1) aromatisiert und anschließend zu Estradiol (E2) reduziert (Aromataseweg). Beim Sulfataseweg wird Estronsulfat durch die Steroidsulfatase in E1 umgewandelt und wiederum zu E2 reduziert.

Der entscheidende letzte Schritt der Steroidsynthese wird von 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenasen (17 β -HSD), zugehörig zur Familie der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenasen/ 17-Ketosteroidreduktasen katalysiert. Diese Enzyme wandeln geringer aktive 17-Ketosteroide in deren aktive 17 β -Hydroxysterole um und umgekehrt. Sowohl Estrogene als auch Androgene zeigen die höchste Affinität zu den entsprechenden Rezeptoren in der 17 β -Hydroxyform, d.h. die 17 β -HSD-Enzyme steuern die biologische Aktivität der Sexualhormone [H. Paltoketo et al., J. Mol. Endocrinol. 23 (1999), 1-11; P. Vihko et al., Mol. Cell. Endocrinol. 171 (2001) 71-76].

Bestimmte extragonadale Gewebe wie Brust- und Prostatagewebe exprimieren reduktive 17-HSD's und wandeln so die im Blut zirkulierenden Vorstufen mit geringerer Aktivität in den Zielgeweben in die aktiveren Formen um [F. Labrie et al., Steroids 62 (1997) 148-158; H. Paltoketo et al., Horm. 55 (1999) 353-398].

Bis heute sind 11 verschiedene 17 β -HSD's bekannt. Sie unterscheiden sich in ihrer Gewebeverteilung, der katalytischen Aktivität, in ihrer Substratspezifität, der subzellulären Lokalisation und durch den Regulationsmechanismus. Für eine große Anzahl der Hydroxysteroiddehydrogenasen konnte deren Beteiligung an der Pathogenese von Erkrankungen des Menschen gezeigt werden, bspw. für Pseudohermaphroditismus [17 β -HSD 3, W. M. Geissler et al., Nat. Genet. 7 (1994) 34-39], bifunktionales Enzymdefizit [17 β -HSD 4, E. G. van Grunsven et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 2128-2133], polyzystische Nierenerkrankung [17 β -HSD 8, M. M. Maxwell et al., J. Biol. Chem. 270 (1995) 25213-25219] und die Alzheimer-Erkrankung [17 β -HSD 10, S. D. Yan et al., Nature 389 (1997) 688-695; X. Y. He et al., J. Biol. Chem. 274 (1999) 15014-15019].

Die humanen plazentalen 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenasen Typ 1 und Typ 2 gehören derselben Steroiddehydrogenase-Reduktase-Proteinfamilie (SDR) an. Sie unterscheiden sich voneinander unter anderem durch die Reaktionsrichtung, die von den Enzymen katalysiert wird.

17 β -HSD 1 steuert vor allem die Reduktion von Estron zu Estradiol [T. Puranen et al., *Endocrinology* 138 (1997) 3532-3539] unter Beteiligung von NADPH als Co-Faktor [J. Z. Jin, S. X. Lin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 259 (1999) 489-493].

5 In kultivierten Zellen unterstützt die HSD 1 teilweise die Reduktion von Androstendion und Androstendion. Es konnte aber eindeutig gezeigt werden, dass phenolische Substrate bevorzugt werden [M. Poutanen et al., *Endocrinology* 133 (1993) 2639-2644]. Im Vergleich mit 17 β -HSD 1 katalysiert die 17 β -HSD 2 dagegen die entgegengesetzte Reaktion, nämlich die Umwandlung von Estradiol zu Estron und von Androstendion und Dihydrotestosteron zu Androstendion [L. Wu et al., *J. Biol. Chem.* 268 (1993) 12984-12989] und agiert bevorzugt in Anwesenheit der nicht-phosphorylierten Form des Co-Faktors NAD [F. Labrie et al., *Steroids* 62 (1997) 148-158].

17 β -HSD 1 und 2 werden in normalem Brustdrüsengewebe exprimiert [G. Söderqvist, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1996) 1190-1193; M. Miettinen, *Breast Cancer Res. Treat.* 57(1999) 175-182].

15 Im Gegensatz zu normalem Brustgewebe findet man in malignen Brustepithelzellen die reduktive Aktivität (durch 17 β -HSD 1) gegenüber der oxidativen (durch 17 β -HSD 2) erhöht [M. M. Miettinen et al., *Biochem. J.* 314 (1996) 839-845; V. Speirs, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 67 (1998) 267-274]. Es wurde beobachtet, dass Estradiol in malignen Brustzellen akkumuliert wird, was ebenfalls auf eine Aktivität der 17 β -HSD 1 hinweist [A. Vermeulen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22 (1986) 515-525]. Außerdem wurde gefunden, dass in Anwesenheit von 17 β -HSD 1 die Verabreichung von Estron in gleicher Weise zu einem Wachstum von Brustkrebszellen führt wie die Verabreichung von Estradiol allein. Im Gegensatz dazu bewirkt die Verabreichung von Estron allein ohne 17 β -HSD 1 diesen Effekt nicht [M. M. Miettinen et al., *Int. J. Cancer* 68 (1996) 600-604].

Die Dominanz der 17 β -HSD 1 in malignem Gewebe führt zu einem verstärkten Estrogen-abhängigen Wachstum und Fortschritt von Tumoren, während die oxidative 17 β -HSD 2 normale Brustgewebezellen vor einem exzessiven Estradioleffekt schützen [P. Vihko et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 171 (2000) 71-76].

30 Im Falle der Endometriose spielt das Gleichgewicht zwischen der 17 β -HSD 1 und 2 eine Rolle. 17 β -HSD 1 wird in eutopischem Gewebe exprimiert, das Hormon-inaktivierende Enzym 17 β -HSD 2 fehlt jedoch völlig [S. E. Bulun et al., *J. Mol. Endocrinol.* 25 (2000) 35-42].

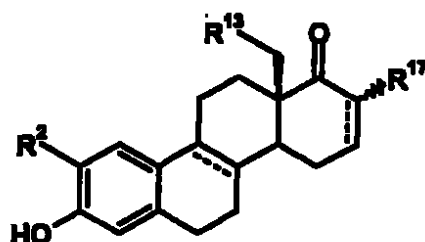
35 Auch bei Prostatacarcinomen ist 17 β -HSD 2 erniedrigt [J. P. Elo et al., *Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 705-712].

- Unter den bisher entwickelten 17β -HSD 1-Inhibitoren unterscheidet man die irreversiblen von den reversiblen Inhibitoren. Die irreversiblen Inhibitoren enthalten eine reaktive funktionelle Gruppe, welche durch Bildung einer kovalenten Bindung mit einem Aminosäurerest des Enzyms dieses inaktiviert. Bekannte Vertreter der genannten Gruppe sind 16-Methylen-estradiole, Acetylen-substituiertes 16-Seco-estradiol [R. J. Auchus, D. F. Covey, *Biochemistry* 25 (1983) 7295-7300; J. L. Thomas et al., *J. Biol. Chem.* 258 (1983) 11500-11504; B. Tobias et al., *J. Biol. Chem.* 257 (1982) 2783-2786] oder auch 16 α -Halogenalkyl-estradiole [K. M. Sam et al., *Drug Des. Discov.* 15 (1997) 157-180; M. R. Tremblay, D. Poirier, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 66 (1998) 179-191].
- 5 Zu den reversiblen Inhibitoren gehören 16,17-Pyrazol- oder 16,17-Isoxazol-estrondervate [F. Sweet et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180 (1991), 1057-1063], Estradiolderivate mit einer langen 7 α -Undecanamid- [C. Labrie et al. *Cancer Res.* 52 (1992), 610-615; S. J. Santner, R. J. Santen, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 45 (1993) 383-390] oder mit einer 6 β -Thiaheptanamid-Seitenkette [D. Poirier, P. Dionne, S. Auger, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 64 (1998), 83-90].
- 10 Ein Spezialfall als 17β -HSD 1-Hemmer ist das 16-Oxoestron: es zählt bei neutralem pH-Wert 7.2 zu den reversiblen, unter basischen Bedingungen bei pH 8.5 zu den irreversiblen Inhibitoren [H. Inano, B. Tamaoki, *Eur. J. Biochem.* 129 (1983) 691-695].
- 15 Die bisher bekannten sowohl reversiblen als auch die irreversiblen Inhibitoren besitzen nur eine mäßige Aktivität als 17β -HSD 1 - Hemmer.
- Kürzlich wurde durch Modellierung-Untersuchungen der erste Hybrid-Inhibitor gefunden [M. Tremblay, D. Poirier et al., *FASEB* 13 (2002) 1829-1831]. Der Hybrid-Inhibitor, bei dem Estradiol mit Adenosin über eine Spacer aus 8 Methylengruppen an 16-Stellung verknüpft ist, hemmt die 17β -HSD 1 als bisher bester Inhibitor mit einem IC_{50} -Wert von 52 nM.
- 25 Aufgrund der Größe dieses Moleküls dürfte diese Verbindung nur schwer oral bioverfügbar sein. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass das Molekül mit anderen NAD(P)(H)-abhängigen Enzymen eine Kreuzreaktion eingeht.
- 30 Die 17β -HSD 1 ist vor dem bekannten Stand der Technik ein Target für die lokale Hemmung der Estradiol-Biosynthese. Begleitend zur Behandlung mit Antihormonen, die die Bindung des aktiven Steroids am entsprechenden Rezeptor unterbinden sollen, können 17β -HSD 1 - Hemmer unterstützend zur Behandlung von Estrogen-abhängigen Erkrankungen eingesetzt werden.
- 35

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, weitere Verbindungen bereitzustellen, die eine selektive Hemmung der 17 β -HSD 1 bewirken. Diese Verbindungen sollen zur Behandlung Estrogen-abhängiger Erkrankungen sowie hormonabhängiger Tumorerkrankungen geeignet sein, die sich durch Hemmung der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 beeinflussen lassen.

Weitere Gegenstände vorliegender Erfindung sind die Herstellung und Verwendung dieser Verbindungen als Arzneimittel zur Behandlung Estrogen-abhängiger Erkrankungen sowie hormonabhängiger Tumorerkrankungen, die sich durch Hemmung der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 beeinflussen lassen.

Die Aufgabe wird gemäß vorliegender Erfindung durch die Bereitstellung neuer 2-substituierter D-Homo-Estra-1,3,5(10)-triene der allgemeinen Formel I gelöst



(I)

worin

- R^2 eine gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, einen Aryl- oder einen Alkylarylrest, eine C_1 - C_8 -Alkoxygruppe oder ein Halogenatom,
- 20 R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
- R^{17} ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom,

bedeuten, wobei die gestrichelten Linien im B- und D-Ring des Steroidmoleküls zusätzliche Doppelbindungen sein können, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung die neuen Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutische Darreichungsformen, die die neuen Substanzen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze können für die Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Behandlung estrogen-abhängiger Erkrankungen sowie hormon-abhängiger Tumorerkrankungen, die sich durch Hemmung der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 beeinflussen lassen, verwendet werden.

Es wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäßen niedermolekularen 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-triene stärker als bisher bekannte 17 β -HSD 1-Inhibitoren eine selektive Hemmung der 17 β -HSD 1-Enzymaktivität *in vitro* bewirken.

Wenn nicht näher definiert, handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung bei einem Arylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann, um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest, wobei der Phenylrest bevorzugt ist. Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt Aryl immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₆-alkyl)- oder Di(C₁₋₆-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Die C₁-C₆-Alkylgruppen für R² können gesättigt oder ungesättigt und teilweise oder vollständig substituiert sein. Als Vertreter der gesättigten Alkylreste sind Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, oder tert.-Butyl, n-, iso- oder neo-Pentylgruppe, Hexyl, Heptyl oder Octyl zu nennen. Methyl-, Ethyl- und Propyl sind bevorzugt.

Als Vertreter für ungesättigte Alkylreste stehen Allyl und Vinyl.

Für den C₁-C₆-Alkoxyrest R² kann eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-, iso-, oder tert.-Butoxy, n-, iso- oder neo-Pentoxygruppe stehen.

Für ein Halogen kann im Fall von R² ein Chlor-, Iod- oder Bromatom stehen.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R² C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkyl oder C₂-C₈-Alkenyl bzw. Brom oder Chlor und R¹⁸ ein Wasserstoffatom sind.

- 5 Die nachstehend genannten Verbindungen sowie deren Verwendung sind erfindungsgemäß bevorzugt:
- 1) 2-Methoxy-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 1
 - 2) 2-Ethoxy-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 3) 2-Chloro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2
 - 10 4) 2-Bromo-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 3
 - 5) 2-Iodo-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4
 - 6) 2-Chloro-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a
 - 7) 2-Chloro-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b
 - 8) 2-Bromo-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 15 9) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 10) 2-(2-Phenylethyl)-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 6
 - 11) 2-Allyl-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7
 - 12) 2-Allyl-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 13) 2-Allyl-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 20 14) 2-Chloro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
 - 15) 2-Bromo-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol 8
 - 16) 2-Allyl-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
 - 17) 2-Propyl-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 18) 2-Methoxy-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 25 19) 2-Ethoxy-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 20) 2-Chloro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 21) 2-Bromo-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 22) 2-Iodo-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 23) 2-Chloro-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 30 24) 2-Chloro-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 25) 2-Bromo-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 26) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 27) 2-Allyl-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 28) 2-Allyl-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 35 29) 2-Allyl-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 30) 2-Chloro-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

15

31) 2-Bromo-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

32) 2-Allyl-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

33) 2-Propyl-17 α -oxo-17 α -homo-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

5

Pharmakologische Daten

Hemmung der Aktivität der humanen 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1

10

Das Testverfahren ist in der Literatur gut beschrieben [Adamski J, Sierralta WD, Jungblut PW, Acta Endocrinol (Copenh.) 121(2) (1989), 161-7] und wird im Folgenden dargestellt.

15 Humane 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenasen (17 β -HSDs) werden in *E. coli* Bakterien als His-Tag-Proteine oder als GST-Fusionsproteine überexprimiert. Die Suspensionen der Bakterienpellets in isotoner Kochsalzlösung werden für die Ermittlung der Enzymaktivitäten der 17 β -HSDs bzw. zur Untersuchung deren Beeinflussung durch potentielle Inhibitoren (Estrogenderivate) eingesetzt.

20 Die Messungen erfolgen in Doppelbestimmung und bei Bedarf bei verschiedenen Konzentrationen an potentiellen Inhibitoren (z.B. bei Bestimmung der IC₅₀-Werte). Neben dem Zielenzym 17 β -HSD1 werden andere Steroid-metabolisierende Enzyme in den Test einbezogen, um Kreuzreaktivitäten der Estrogenderivate zu untersuchen.

25 Zu einem definierten Volumen 100 mM Natriumphosphat-Puffer werden ³H-markiertes Substrat, Bakteriensuspension, DMSO (im Kontrollansatz; final 1%) oder die potentiellen Inhibitoren (Estrogenderivate in DMSO) sowie geeigneter Cofaktor (NADP(H) oder NAD(H); 5 mg/ml in H₂O) gegeben. Die Inkubation der Proben erfolgt bei 37°C im Wasserbad unter Schütteln, so dass in der Kontrolle (ohne zu testende Substanzen) ein Umsatz von etwa 30% erreicht wird.

30 Die Trennung von radioaktiv markiertem Substrat und Produkt erfolgt anschließend, nach Extraktion über 1 ml reversed phase-(RP-18)-Kartuschen, mittels HPLC auf einer RP18-Säule mit Acetonitril:Wasser 1:1 (v/v) als mobiler Phase. Die Radioaktivität wird mit Hilfe eines Durchfluss-Szintillationszählers detektiert.

35 Die Auswertung des Substratumsatzes mit und ohne zu testende Substanzen wird durch die Integration der Substrat- und Produkt-Peaks durchgeführt. Der Umsatz der

Kontrolle wird auf 100% Umsatz normalisiert.

Tab. 1 Hemmung der humanen 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase

5

Struktur	17 β HSD1 IC ₅₀ [nM]
1	85
2	77
3	52
4	52
5a	87
5b	128
6	15
7	24
Estron	109

Dosierung

5

Im allgemeinen sind zufriedenstellende Resultate bei der Behandlung estrogen-abhängiger Erkrankungen sowie hormonabhängiger Tumorerkrankungen zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 5 µg bis 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise

10

dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 10 µg bis 30 mg pro kg Körpergewicht.

Geeignete Dosierungen für die erfindungsgemäßen Verbindungen betragen von 0,005 bis 50 mg pro Tag pro kg Körpergewicht, je nach Alter und Konstitution des Patienten, wobei die notwendige Tagesdosis durch Einmal- oder Mehrfachabgabe appliziert werden kann.

15

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw. verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

20

Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

25

Für die intraartikuläre Injektion können entsprechend zubereitete Kristallsuspensionen verwendet werden.

Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

30

35

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

- 5 Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

- Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0,01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.
- 10

- Die vorliegende Erfindung umfasst die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Behandlung von estrogenabhängigen Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase positiv beeinflussen lassen.
- 15

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von hormonabhängigen Tumorerkrankungen der männlichen und weiblichen Keimdrüsen, männlichen und weiblichen Sexualorgane einschließlich der Brustdrüsen, insbesondere von Prostatakarzinomen oder Mammakarzinomen verwendet.
- 20

- Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose bevorzugt.
- 25

- Ferner betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch/ pharmakologisch verträglichen Salzes, ohne oder zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthalten.
- 30

- Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel können zur oralen, rektalen, vaginalen, subkutanen, perkutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation vorgesehen sein. Sie enthalten neben üblichen Träger- und/ oder Verdünnungsmitteln mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung.
- 35

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
5 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.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die mindestens eine der
10 erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, werden bevorzugt oral appliziert.

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

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

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten herge-
25 stellten 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.

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

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltenden 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 einkapselt.

5

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

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Prophylaxe und zur Therapie von Mamma- oder Prostatakarzinomen bzw. Endometriose mit einem oder mehreren der folgenden Wirkstoffe kombiniert verabreicht werden:

- 1) Antiandrogene wie Cyproteronacetat, Flutamid, Casodex etc.
- 2) Gonadotropinhormon (GnRH) Agonisten wie Synarel, Lupron, Buserelin
- 15 3) Aromatasehemmer wie Anastrozol, Formestan, Letrozol, Exemestan
- 4) 5 α -Reduktase Hemmer wie Finasterid
- 5) Zytostatika wie Vinblastin, Daunorubicin
- 6) VEGF-Kinase-Inhibitoren
- 7) Antigestagene wie Onapristone, Mifepristone
- 20 8) Antiöstrogene wie Tamoxifen
- 9) Antisense Oligonukleotide
- 10) EGF-Antikörper

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

- 5 Ausgehend von den 17-Keto-Derivaten können 17-Oxirane (M. Hübner, I. Noack, *J. prakt. Chem.* 1972, 314, 667), und daraus die entsprechenden 17 α -Homo-Derivate (M. Hübner, K. Ponsold, *Z. Chem.* 1982, 22, 186) hergestellt werden. Die genannten Reaktionschritte können vor oder nach Funktionalisierung der 2-Position durchgeführt werden.

10

Die Einführung von Halogenen in die 2-Position erfolgt mittels *ortho*-Thallierung wie in der Literatur für 17-Keto-Derivate beschrieben (P.C. Bulman Page et al., *Tetrahedron* 1990, 46, 2059).

- 15 Die Funktionalisierung des C-Atoms 2 eines Estra-1,3,5(10)-trien-17-on-derivates erfolgt vorzugsweise durch Friedel-Crafts-Acylierung wie in der Literatur beschrieben (T. Nambara et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1979, 18, 474). Nach Wechsel der Schutzgruppe in Position 3 wird durch Baeyer-Villiger-Oxidation ein 2-Carboxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on generiert (M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5. Edition, Wiley Sons 2001, 1417-1418). Der Ester wird versetzt und mit dem entsprechenden Alkylhalogenid unter basischen Bedingungen in einen 2-Alkylether überführt. Die Spaltung der Schutzgruppe in Position 3 erfolgt wie in der Literatur beschrieben (T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, 1999, 249-275). Dieses Verfahren oder andere (P.N. Rao, J.W. Cassac, *Steroids* 2002, 67, 1065) sind entsprechend auf die 17 α -Homo-Derivate anwendbar.

25

Aus den 2-Acylderivaten können durch Reduktion mit Natriumborhydrid, Hydrierung und anschließender Oppenauer-Oxidation (C. Djerassi, *Org. React.* 1951, 6, 207) die entsprechenden 2-Alkylderivate hergestellt werden.

30

Die Einführung der 2-Allylgruppe kann über eine Claisen-Umlagerung wie in der Literatur beschrieben (L. Trosi et al., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1771) erfolgen. Nachfolgend kann analog der von T. Buskas et al. (*J. Org. Chem.* 2000, 65, 958) beschriebenen Methoden weiter funktionalisiert werden.

35

Längere, auch ungesättigte oder funktionalisierte Alkylreste in 2-Position können über die Sonogashira-Kupplung geeigneter, evtl. entsprechend geschützter Alkine und nachfolgender (partieller) Hydrierung erhalten werden.

- 5 Die 17-Fluorierung des 17 α -Ketons kann wie von A.C. Stafford et al. (*Steroids* 1997, 62, 750) oder auch S. Stavber et al. (*Synthesis* 2002, 2809) beschrieben durchgeführt werden.

- Die Synthese von 16,17-Dehydroderivaten kann ebenfalls analog bekannter Verfahren
10 (siehe z.B. P.N. Rao et al., *Steroids* 2002, 67, 1079) durchgeführt werden.

Herstellungsverfahren

15 Beispiel 1

2-Methoxy-17 α -oxo-17 α -homöestra-1,3,6(10)-trien-3-ol 1

- 3.61 g 17 α -Azidomethyl-3,17 β -dihydroxy-2-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien und 7.5 g Natriumiodid wurden in 250 mL Acetonitril suspendiert und bei Raumtemperatur langsam mit 15 mL Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach 4h wurden weitere 4 mL
20 Trimethylsilylchlorid zugegeben und nach weiteren 2.5h wurde mit ges. Natriumthiosulfatlsg. und Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässer. Natriumbicarbonatlsg. gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 10:1 $\rightarrow$ 7:1 $\rightarrow$ 5:1) lieferte 2.12 g (87%) 2-Methoxy-17 α -oxo-
25 17 α -homöestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 1 als farblose Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.77 (dd, 2H; 6-CH₂), 3.86 (s, 3H; 2-OCH₃), 5.48 (s, 1H; 3-OH), 6.63, 6.78 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Beispiel 2

30 2-Chloro-17 α -oxo-17 α -homöestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2

- 307 mg (851 μ mol) 3-Acetoxy-2-chloro-17 α -oxo-17 α -homöestra-1,3,5(10)-trien wurden in 24 mL Dichlormethan/Methanol (2:1) gelöst und mit 45 mg Natriummethanolat versetzt. Nach 1.5h wurde mit Amberlite IR120 (H+) neutralisiert, gefiltert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Flashchromatographie (Toluol/Essigester = 25:1)
35 lieferte 173 mg (64%) 2-Chloro-17 α -oxo-17 α -homöestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2 als farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.12 (s, 3H; 18- CH_3), 2.62-2.82 (m, 2H; 17-H, 8- CH_2), 5.39 (s, 1H; 3-OH), 6.72, 7.21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Beispiel 3

5 2-Bromo-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,6(10)-trien-3-ol 3

3 wurde analog der für die 17-Ketoderivate beschriebenen Methode von P.C. Bulman Page et al., *Tetrahedron* 1990, 46, 2059 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.12 (s, 3H; 18- CH_3), 2.62-2.82 (m, 2H; 17-H, 8- CH_2), 5.41 (s, 1H; 3-OH), 6.73, 7.34 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

10

Beispiel 4

2-Iodo-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4

4 wurde analog der für die 17-Ketoderivate beschriebenen Methode von P.C. Bulman Page et al., *Tetrahedron* 1990, 46, 2059 hergestellt.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.12 (s, 3H; 18- CH_3), 2.62-2.71 (ddd, J = 6.8, 14.1, 14.1 Hz, 1H; 17-H), 2.77-2.81 (m, 2 H; 8- CH_2), 5.29 (s, 1H; 3-OH), 6.71, 7.52 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Beispiel 5

20 2-Chloro-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a und 2-Chloro-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b

80 mg (188 μmol) 2-Chloro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2 wurden mit etwa 190 mg 1-Fluor-4-hydroxy-1,4-diazonia-bicyclo[2,2,2]-octan bis(tetrafluoroborat) auf Aluminiumoxid in 10 mL Methanol für 5h am Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 1N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen

25 Phasen werden getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Reinigung mittels HPLC (Chiracel OJ-H, n-Heptan/2-Propanol = 6:4) lieferte je etwa 10 mg 2-Chloro-17 α -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a und 2-Chloro-17 β -Fluoro-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b als farblose Feststoffe.

5a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.13 (s, 3H; 18- CH_3), 5.32 (ddd, J_{HF} = 48.8, J_{HH} = 7.4, 12.5 Hz, 1H; 17 β -H), 6.72, 7.21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) — $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = -192.20 (dd, J = 48.9, 12.8 Hz).

30

5b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.21 (d, J = 3.1 Hz, 3H; 18- CH_3), 4.86 (ddd, J_{HF} = 49.2, J_{HH} = 3.9, 6.6 Hz, 1H; 17 α -H), 6.73, 7.20 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) — $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = -183.02 – -183.28 (m).

Beispiel 6**2-(2-Phenylethyl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 6**

5 56 mg (123 μ mol) 3-Acetoxy-2-Iodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien wurden in 8 mL Triethylamin/THF (3:1) gelöst, mit 3 mg Palladium-II-acetat, 5 mg Kupfer-I-Iodid, 6.5 mg Triphenylphosphin und 26 μ L Phenylacetylen versetzt und 45 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschließend wurde mit Essigester verdünnt, mit 1N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, 10 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und flashchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester 10:1 $\rightarrow$ 5:1). Man erhält 42 mg (80%) 3-Acetoxy-2-(2-phenylethynyl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien als braunschwarze Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.12 (s, 3H; 18- CH_3), 2.35 (s, 3H, COCH_3), 6.82, 7.50 (2 s, 2H; 1-H, 4-H), 7.31-7.48 (m, 5H; Ph) — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 16.79, 20.84, 22.87, 25.59, 15 25.80, 26.22, 29.75, 32.33, 37.08, 38.14, 42.69, 48.17, 50.17, 84.58, 92.92, 114.101, 121.64, 122.91, 128.12, 129.82, 131.24, 137.92, 138.52, 148.90, 168.97, 215.83.

27 mg (63 μ mol) 3-Acetoxy-2-(2-phenylethynyl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien wurde in 10 mL Essigester/THF (9:1) gelöst, mit 3 Tropfen Essigsäure und 55 mg Palladium auf Aktivkohle (10%lg) versetzt und 3h hydriert. Anschließend wurde der 20 Katalysator abfiltriert, am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit Toluol coevaporiert. Der Rückstand wurde in 6 mL Dichlormethan gelöst, mit 20 mL Methanol und 100 mg Natriummethanolat versetzt und 2h gerührt. Danach wurde mit Amberlite IR120 (H^+) neutralisiert, gefiltert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 5:1) lieferte 16 mg (65%) 2-(2- 25 Phenylethyl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 6 als farblose Nadeln.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.13 (s, 3H; 18- CH_3), 2.85-2.89 (m, 4H, PhCH_2), 4.46 (s, 1H; OH), 6.48, 7.02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H), 7.19-7.30 (m, 5H; Ph).

Beispiel 7**2-Allyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7**

30 315 mg (1.11 mmol) 17a-Oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol wurden in 5 mL absolutem DMF gelöst, mit 1.6 g Calciumcarbonat und 1 mL Allylbromid versetzt und für 3h auf 60°C erhitzt. Anschließend wird mit Essigester versetzt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und 35 am Rotationsverdampfer eingeengt. Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester =

20

40:1 → 20:1 → 10:1) lieferte 322 mg (89%) 3-Allyloxy-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien als farblose Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (d, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.83-2.86 (m, 2H; 6-H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H; OCH₂), 5.26 (dd, J = 1.2, 10.6 Hz, 1H, =CH-H), 5.37 (dd, J = 1.2, 17.2 Hz, 1H; =CH-H), 5.99-6.07 (m, 1H; CH=CH₂), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H; 4-H), 6.72 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H; 2-H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H; 1-H).

315 mg (971 μmol) 3-Allyloxy-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien wurden in 25 mL Diethylanilin unter Argon gelöst und für 8h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit 10 Essigester versetzt und mit 1N Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 9:1) lieferte 312 mg (99%) einer Mischung der beiden Regioisomeren als farblosen Schaum. Aufrennung mittels HPLC (Chirapak AD-H, n-Heptan/2-Propanol = 8:2) lieferte 108 mg 2-Allyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7 als farblose Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (d, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.78-2.82 (m, 2H; 6-H), 3.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H; OCH₂CH=), 4.89 (s, 1H; OH), 5.12-5.18 (m, 2H, =CH₂), 5.94-6.05 (m, 1H; CH=CH₂), 6.54, 7.02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

20

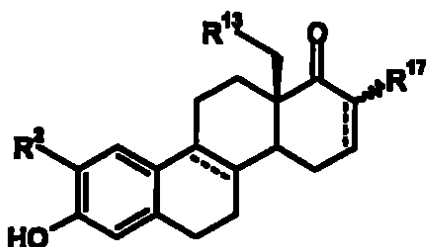
Beispiel 8

2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol 8

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.06 (d, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 5.95 (dd, J = 2.5, 10.0 Hz, 1H; =CH), 6.87-6.91 (m, 1H, =CH), 6.74, 7.36 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15.63, 25.64, 25.85, 27.13, 29.28, 32.08, 38.81, 42.34, 44.45, 45.32, 25 107.42, 115.37, 127.56, 128.61, 133.76, 137.46, 147.25, 149.79, 205.04.

Patentansprüche

1. 2-substituierte D-Homo-Estratriene der allgemeinen Formel I,



(I)

5 worin

R^2 eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe, einen Aryl- oder einen Arylrest, eine C_1 - C_8 -Alkyloxygruppe oder ein Halogenatom,

R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

10 R^{17} ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom,

bedeuten, wobei die gestrichelten Linien im B- und D-Ring des Steroidmoleküls zusätzliche Doppelbindungen sein können sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

15

2. 2-substituierte D-Homo-Estra-1,3,5(10)-triene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 ein C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkyl oder C_2 - C_8 -Alkenyl bzw. Brom oder Chlor ist.

- 20 3. 2-substituierte D-Homo-Estra-1,3,5(10)-triene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 ein Methoxy- oder Ethoxy-, ein Methyl-, Ethyl- oder Propyl- sowie ein Allylrest ist.

- 25 4. 2-substituierte D-Homo-Estra-1,3,5(10)-triene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^{13} ein Wasserstoffatom ist.

5. 2-substituierte D-Homoestra-1,3,5(10)-triene nach Anspruch 1, nämlich

- 1) 2-Methoxy-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 1
- 2) 2-Ethoxy-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 30 3) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2
- 4) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 3
- 5) 2-Iodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4

21

- 6) 2-Chloro-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a
 7) 2-Chloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b
 8) 2-Bromo-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 9) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 5 10) 2-(2-Phenylethyl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 6
 11) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7
 12) 2-Allyl-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 13) 2-Allyl-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 14) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
 10 15) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol 8
 16) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
 17) 2-Propyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 18) 2-Methoxy-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 19) 2-Ethoxy-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 15 20) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 21) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 22) 2-Iodo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 23) 2-Chloro-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 24) 2-Chloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 20 25) 2-Bromo-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 26) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 27) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 28) 2-Allyl-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 29) 2-Allyl-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 25 30) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
 31) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
 32) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
 33) 2-Propyl-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 30
6. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels.
7. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 6
 35 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von estrogen-

abhängigen Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase positiv beeinflussen lassen.

- 5 8. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 6 oder 7, wobei zumindest ein weiterer Wirkstoff in Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet wird.
- 10 9. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 8, wobei der weitere Wirkstoff ein Antiandrogen, Antigestagen, Aromatasehemmer oder ein Antiestrogen ist.
- 15 10. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach einem der Ansprüche 8 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von hormonabhängigen Tumorerkrankungen der männlichen und weiblichen Keimdrüsen, männlichen und weiblichen Sexualorgane einschließlich der Brustdrüsen.
- 20 11. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie des Mammakarzinoms.
- 25 12. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie des Prostatakarzinoms.
- 30 13. Verwendung von 2-substituierten D-Homoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose.
14. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und ggf. zumindest einem weiteren Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen, wobei der weitere Wirkstoff ein Antiandrogen, Antigestagen, Aromatasehemmer oder ein Antiestrogen ist.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/EP2005/007314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J63/00 A61K31/56 A61P5/32

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/017973 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B.V.; VISSER, MONIQUE; COELINGH BENNINK, HERMAN, J) 6 March 2003 (2003-03-06) page 9, lines 15-18	1-14
A	US 6 541 463 B1 (LABRIE FERNAND ET AL) 1 April 2003 (2003-04-01) column 2; lines 24-39 columns 85-86; table 4'; compounds EM-1424	1-14
A	EGOROVA, V. V. ET AL: "Structure and reactivity of steroids. VI. Long range effects in estra--1,3,5-(10)-triene compounds" TETRAHEDRON, 29(2), 301-7 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1973; XP002350863 page 305, column 2, paragraph 1-5; table 4; compound 7	1-14
-/-		

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 2005

Date of mailing of the international search report

08/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/007314

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 005 835 A (JOHNS WILLIAM F) 24 October 1961 (1961-10-24) column 2, lines 45-53; examples 3,4	1-14
P,X	WO 2004/074309 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; HILLISCH, ALEXANDER; PETERS, OLAF; GEGE,) 2 September 2004 (2004-09-02) example 1	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/007314

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03017973	A	06-03-2003	WO 03017974	A1	06-03-2003
US 6541463	B1	01-04-2003	US 2004082556	A1	29-04-2004
US 3005835	A	24-10-1961	NONE.		
WO 2004074309	A	02-09-2004	AU 2004213148	A1	02-09-2004
			DE 10307103	A1	09-09-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abrechnungsdatum

PCT/EP2005/007314

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J63/00 A61K31/56 A61P5/32

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bemerkung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	WO.03/017973 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B.V; VISSER, MONIQUE; COELINGH BENNINK, HERMAN, J) 6. März 2003 (2003-03-06) Seite 9, Zeilen 15-18	1-14
A	US 6 541 463 B1 (LABRIE FERNAND ET AL) 1. April 2003 (2003-04-01) Spalte 2, Zeilen 24-39 Spalten 85-86; Tabelle 4'; Verbindungen EN-1424	1-14



Welche 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 Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zurecht zu 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 angegeben)

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 betrachtet wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Oktober 2005

Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts

08/11/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Palais des
N.E. - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Watchorn, P

24

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EGOROVA, V. V. ET AL: "Structure and reactivity of steroids. VI. Long range effects in estra-1,3,5-(10)-triene compounds" TETRAHEDRON, 29(2), 301-7 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1973, XP002350863 Seite 305, Spalte 2, Absatz 1-5; Tabelle 4; Verbindung 7	1-14
A	US 3 005 835 A (JOHNS WILLIAM F) 24. Oktober 1961 (1961-10-24) Spalte 2, Zeilen 45-53; Beispiele 3,4	1-14
P,X	WO 2004/074309 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; HILLISCH, ALEXANDER; PETERS, OLAF; GEGE,) 2. September 2004 (2004-09-02) Beispiel 1	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/007314

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO	03017973	A	06-03-2003	WO	03017974	A1	06-03-2003	
US	6541463	B1	01-04-2003	US	2004082556	A1	29-04-2004	
US	3005835	A	24-10-1961	KEINE				
WO	2004074309	A	02-09-2004	AU	2004213148	A1	02-09-2004	
				DE	10307103	A1	09-09-2004	

✓
25

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 12 de enero de 2006 (12.01.2006)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2006/003012 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes: C07J 63/00, A61K 31/56, A61P 5/32**
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/007314**
(22) **Fecha de presentación internacional: 04 de julio de 2005 (04.07.2005)**
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Antecedentes de prioridad:**
10 2004 032 673.8 del 2 de julio de 2004 (02.07.2004) 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): GEGE, Christian [DE/DE]; Mochentalerweg 26, 89584 Ehingen (DE). REGENHARDT, Wilko [DE/DE]; Reichenaustrasse 43, 81243 München (DE). PETERS, Olaf [DE/DE]; Langenhainer Strasse 8, 99891 Tabarz (DE). HILLISCH, Alexander [AT/DE]; Zum Teller Hof 44, 42553 Velbert (DE). ADAMSKI, Jerzy [DE/DE]; Strassbergerstrasse 10, 80809 München (DE). MÖLLER, Gabriele [DE/DE]; Darmstädter Strasse 3, 80992 München (DE). DELUCA, Dominga [IT/DE]; Oberländerstrasse 6, 81371 München (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemerallee 12B, 14195 Berlin (DE). SCHNEIDER, Birgitt [DE/DE]; Damaschkeweg 19, 07745 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, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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:

26

- 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: Nuevos D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 como inhibidores de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

(57) Resumen

La invención se refiere a nuevos D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de fórmula general (I), donde R² significa un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo alquiloxi C₁-C₈ o un átomo de halógeno, R¹³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R¹⁷ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, así como sus sales aceptables para uso farmacéutico, su producción y uso como agentes farmacéuticos para la profilaxis y terapia de enfermedades dependientes de estrógeno sobre las que puede influir la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

**Nuevos D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la
posición 2 como inhibidores de 17 β -hidroxiesteroide
deshidrogenasa tipo 1**

La presente invención se refiere a nuevos D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2, a su producción y uso como agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógeno sobre las que puede influir la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Las hormonas sexuales controlan la proliferación y la función del tejido normal sensible a esteroides así como del tejido maligno [E. E. Baulieu, Hormones, A Complex Communication Network. en *Hormones*, eds. E. E. Baulieu y P. A. Kelly, Herman Publisher Paris and Chapman and Hall New York, 1990, pp. 147-149; D. D. Thomas, *Cancer* 53 (1984) 595-601].

El estradiol es la hormona sexual femenina más activa, que, además de los efectos conocidos sobre el sistema reproductor, ejerce funciones adicionales sobre el metabolismo de huesos y lípidos y en el sistema cardiovascular, así como efectos reguladores sobre el sistema nervioso central. El mismo se produce en principio en los ovarios de las mujeres premenopáusicas. Una gran

4
23

porción adicional de los estrógenos activos se forma en el tejido periférico a partir de precursores esteroides inactivos, que en humanos se liberan al torrente sanguíneo en grandes cantidades desde las glándulas adrenales.

Después de la menopausia, el nivel de estradiol en sangre cae hasta aproximadamente 1/10 del contenido de las mujeres premenopáusicas [T. Thorsten, M. Tangen, K. F. Stoa, Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 18 (1982) 333-337; A. A. van Landeghem et al., Cancer Res. 45 (1985) 2900-2906]. A partir de ese momento, los estrógenos están disponibles principalmente en el tejido periférico a través de biosíntesis [F. Labrie, Intracrinology. Mol. Cell. Endocrinol. 78(1991) C1 13- C118].

El tejido tumoral absorbe los estrógenos de la sangre y estos estimulan el desarrollo de dicho tejido.

La concentración del estradiol intratumoral permanece constante a un alto nivel, sin embargo, aún después de la menopausia, es comparable al de las mujeres premenopáusicas [A. A. van Landeghem et al., Cancer Res. 45 (1985) 2900-2906]. La alta concentración de estradiol en el tejido tumoral en mujeres posmenopáusicas se produce por biosíntesis de estrógenos en el tejido tumoral.

El estradiol (E2) se forma en el tejido del cáncer de mamas ya sea mediante el método de la aromatasa o el método de la sulfatasa [Y. J. Abul-Hajj, R. Iverson, D. T. Kiang, Steroids 33 (1979) 205-222; A. Lipton et al., Cancer 59

29

(1987), 779-782; E. Perel et al., J. Steroid Biochem. 29 (1988) 393-399]. El tejido tumoral absorbe la androstenodiona de la sangre, aromatizada a estrona (E1) y luego es reducida a estradiol (E2) (método de la aromatasa). En el método de la sulfatasa, el sulfato de estrógeno es convertido por la esteroide sulfatasa en E1 y a su vez se reduce a E2.

El último paso decisivo de la síntesis de esteroides es catalizado por las 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasas (17β -HSD), que corresponden a la familia de las 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasas/ 17 -cetoesteroide reductasas. Dichas enzimas convierten los 17 -cetoesteroides menos activos en los 17β -hidroxiesteroides activos y viceversa. Ambos estrógenos y andrógenos muestran la mayor afinidad por los receptores correspondientes en la forma 17β -hidroxi, es decir, las 17β -HSD-enzimas controlan la actividad biológica de las hormonas sexuales [H. Peltoketo et al., J. Mol. Endocrinol. 23 (1999), 1-11; P. Vihko et al., Mol. Cell. Endocrinol. 171 (2001) 71-76].

Ciertos tejidos extragonadales tales como los tejidos de las mamas y la próstata expresan las 17 -HSDs reductoras y por lo tanto convierten a los precursores de baja actividad que circulan en la sangre en formas más activas en los tejidos objetivo [F. Labrie et al., Steroids 62 (1997) 148-158; H. Peltoketo et al., Horm. 55 (1999) 353-398].

Hasta ahora, se conocen 11 diferentes 17β -HSDs. Estas

✓
26

difieren en su distribución en los tejidos, actividad catalítica, su especificidad por un sustrato, localización subcelular y por el mecanismo de regulación. Para una gran cantidad de hidroxiesteroide deshidrogenasas, ha sido posible mostrar su participación en la patogénesis de enfermedades de humanos, por ejemplo en el pseudohermafroditismo [17 β -HSD 3, W. M. Geissler et al., Nat. Genet. 7 (1994) 34-39], déficit de enzima bifuncional [17 β -HSD 4, E. G. van Grunsven et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 2128-2133], nefropatía poliquística [17 β -HSD 8, M. M. Maxwell et al., J. Biol. Chem. 270 (1995) 25213-25219] y enfermedad de Alzheimer [17 β -HSD 10, S. D. Yan et al., Nature 389 (1997) 689-695; X. Y. He et al., J. Biol. Chem. 274 (1999) 15014-15019].

Las 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas placentarias humanas de tipo 1 y tipo 2 pertenecen a la misma familia de la proteína esteroide deshidrogenasa reductasa (SDR). Las mismas se distinguen entre sí, entre otras cosas, por la dirección de la reacción, que es catalizada por las enzimas.

La 17 β -HSD 1 controla en principio la reducción de estrona a estradiol [T. Puranen et al., Endocrinology 138 (1997) 3532-3539] con participación del NADPH como cofactor [J. Z. Jin, S. X. Lin, Biochem. Biophys. Res. Commun. 259 (1999) 489-493].

En células cultivadas, la HSD 1 apoya parcialmente la

reducción de androstenodiona y androstanodiona. Sin embargo, se puede mostrar claramente, que se prefieren los sustratos fenólicos [M. Poutanen et al., Endocrinology 133 (1993) 2639-2644].

Sin embargo, en comparación con la 17β -HSD 1, la 17β -HSD 2 cataliza la reacción opuesta, es decir la conversión de estradiol a estrona y de androstenodiona y dihidrotestosterona a androstanodiona [L. Wu et al., J. Biol. Chem. 268 (1993) 12964-12969] y preferiblemente actúa en presencia de la forma no fosforilada del cofactor NAD [F. Labrie et al., Steroids 62 (1997) 148-158].

Las 17β -HSD 1 y 2 se expresan en el tejido de glándulas mamarias normales [G. Söderqvist, J. Clin. Endocrinol. Metab. 83 (1998) 1190-1193; M. Miettinen, Breast Cancer Res. Treat. 57 (1999) 175-182].

Se ha descubierto que, en contraste con el tejido mamario normal, la actividad reductiva (por la 17β -HSD 1) en células epiteliales mamarias malignas aumenta en comparación con la actividad oxidativa (por la 17β -HSD 2) [M. M. Miettinen et al., Biochem. J. 314 (1996) 839-845; V. Speirs, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 67 (1998) 267-274]. Se observó que el estradiol se acumula en las células mamarias malignas, lo que también señala hacia una actividad de 17β -HSD 1 [A. Vermeulen et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 22 (1986) 515-525]. Además, se ha descubierto que en presencia de 17β -HSD 1, la administración de estrona conduce, de la

misma manera, al desarrollo de células de cáncer de mamas exactamente de igual manera que la administración de estradiol por sí mismo. En contraste con esto, la administración de estrona por sí misma sin 17 β -HSD 1 no produce este efecto [M. M. Miettinen et al., Int. J. Cancer 68 (1996) 600-604].

El dominio de la 17 β -HSD 1 en el tejido maligno da como resultado un mayor desarrollo y progreso dependientes del estrógeno de los tumores, mientras que la 17 β -HSD 2 oxidativa protege a las células del tejido mamario normal de un excesivo efecto del estradiol [P. Vihko et al. Mol. Cell. Endocrinol. 171 (2000) 71-76].

En el caso de la endometriosis, el equilibrio entre 17 β -HSD 1 y 2 desempeña un papel. La 17 β -HSD 1 se expresa en tejido eutópico, pero la enzima desactivante de la hormona 17 β -HSD 2 es completamente inexistente [S. E. Bulun et al. J. Mol. Endocrinol. 25 (2000) 35-42].

También, en el caso de los tipos de cáncer de próstata, la 17 β -HSD 2 se reduce [J. P. Elo et al., Endocrinol. Metab. 88 (2003) 705-712].

Entre los inhibidores de 17 β -HSD 1 que se desarrollaron anteriormente, se distinguen los inhibidores irreversibles de los inhibidores reversibles. Los inhibidores irreversibles contienen un grupo funcional reactivo, que desactiva a estos últimos formando una unión covalente con un radical aminoácido de la enzima. Los

3

ejemplos conocidos del grupo mencionado anteriormente son los 16-metileno-estradiolos, 16-secoestradiol sustituido con acetileno [R. J. Auchus, D. F. Covey, *Biochemistry* 25 (1983) 7295-7300; J. L. Thomas et al., *J. Biol. Chem.* 258 (1983) 11500-11504; B. Tobias et al., *J. Biol. Chem.* 257 (1982) 2783-2786] o bien 16 α -haloalquil-estradiolos [K. M. Sam et al., *Drug Des. Discov.* 15 (1997) 157-180; M. R. Tremblay, D. Poirier, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 66 (1998) 179-191].

Los inhibidores reversibles incluyen los derivados 16,17-pirazol- ó 16,17-isoxazol-estrona [F. Sweet et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180 (1991), 1057-1063], derivados de estradiol con una cadena lateral 7 α -undecanamida larga [C. Labrie et al. *Cancer Res.* 52 (1992), 610-615; S. J. Santner, R. J. Santen, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 45 (1993) 383-390] o con una cadena lateral 6 β -tiaheptanamida [D. Poirier, P. Dionne, S. Auger, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 64 (1998), 83-90].

Un caso especial como un inhibidor de 17 β -HSD 1 es la 16-oxoestrona: a un pH neutro de 7,2, esta incluye los inhibidores reversibles, y en condiciones básicas, a un pH de 8,5, incluye a los inhibidores irreversibles [H. Inano, B. Tamaoki, *Eur. J. Biochem.* 129 (1983) 691-695].

Los inhibidores tanto reversibles como irreversibles que se conocen de antes tienen solo una moderada actividad como inhibidores de 17 β -HSD 1.

Recientemente se descubrió el primer inhibidor híbrido mediante estudios de modelado [M. Tremblay, D. Poirier et al., FASEB 13 (2002) 1829-1831]. El inhibidor híbrido, donde el estradiol está unido a la adenosina a través de un espaciador que consiste en 8 grupos metileno en la posición 16, inhibe la 17 β -HSD 1 como el mejor inhibidor hasta hoy en día con un valor IC₅₀ de 52nmol.

Debido al tamaño de estas moléculas, sería difícil hacer que este compuesto sea biodisponible en forma oral. No es improbable que las moléculas sufran una reacción cruzada con otras enzimas dependientes de NAD(P)(H).

Del arte anterior conocido, se sabe que 17 β -HSD 1 es un objetivo para la inhibición local de la biosíntesis de estradiol. Si se utiliza un tratamiento acompañado de antihormonas, para impedir la unión del esteroide activo al receptor correspondiente, los inhibidores de 17 β -HSD 1 se pueden usar para apoyar el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógeno.

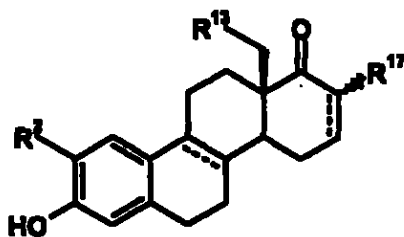
Por lo tanto, el objeto de la presente invención consiste en proveer compuestos adicionales que inhiben selectivamente la 17 β -HSD 1. Dichos compuestos son apropiados para tratar enfermedades dependientes de estrógeno así como enfermedades tumorales dependientes de hormonas, que pueden ser influidas por la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

Son sujetos adicionales de la presente invención la

11
25

producción y el uso de dichos compuestos como agentes farmacéuticos para tratar enfermedades dependientes de estrógeno así como enfermedades tumorales dependientes de hormonas, que pueden ser influidas por la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

Dicho objeto se consigue de acuerdo con la presente invención proporcionando los nuevos D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de la fórmula general I:



(I)

donde

R² significa un grupo alquilo C₁-C₈ saturado o insaturado, un radical aralquilo o alquilarilo, un grupo alquiloxi C₁-C₈ o un átomo de halógeno,

R¹³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R¹⁷ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

donde las líneas de puntos en los anillos B y D de las moléculas de esteroide pueden ser uniones dobles adicionales, así como sus sales aceptables para uso farmacéutico.

Además, la presente invención comprende los nuevos

✓
26

compuestos como ingredientes farmacéuticos activos, su producción, su aplicación terapéutica y formas de administración farmacéutica que contienen las nuevas sustancias.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención o sus sales aceptables para uso farmacéutico se pueden utilizar para producir un agente farmacéutico, en particular para tratar enfermedades dependientes de estrógeno así como enfermedades tumorales dependientes de hormonas sobre las que puede influir la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

Se determinó que los D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de bajo peso molecular de acuerdo con la invención producen una inhibición selectiva de la actividad de la enzima 17 β -HSD 1 *in vitro* que es más fuerte que la de los inhibidores de 17 β -HSD 1 conocidos anteriormente.

A no ser que además se especifique otra cosa, para los propósitos de la presente invención, este es un radical arilo que opcionalmente puede estar sustituido por un radical fenilo, 1- ó 2-naftilo, para lo cual se prefiere el radical fenilo. A no ser que se indique expresamente otra cosa, arilo siempre incluye además un radical heteroarilo. Los ejemplos de radicales heteroarilo son los radicales 2-, 3-, ó 4-piridinilo, los radicales 2- ó 3-furilo, los radicales 2- ó 3-tienilo, los radicales 2- ó 3-pirrolilo,

13
37

los radicales 2-, 4- ó 5-imidazolilo, el radical pirazinilo, los radicales 2, 4- ó 5- pirimidinilo o los radicales 3- ó 4-piridazinilo.

Como sustituyentes para un radical arilo o heteroarilo, se pueden mencionar por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, amino, mono(alquilo C_{1-8})- o di(alquilo C_{1-8})-amino, donde ambos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquilo)amino, donde ambos grupos aralquilo son idénticos o diferentes.

Los grupos alquilo C_1-C_8 para R^2 pueden ser saturados o insaturados y pueden estar parcial o completamente sustituidos. Como representativos de los radicales alquilo saturados, se pueden mencionar los grupos metilo, etilo, n-propilo-, iso-propilo-, n-, iso-, ó ter-butilo, n-, iso- o neo-pentilo, hexilo, heptilo u octilo. Se prefieren metilo, etilo y propilo.

Como representantes de los radicales alquilo insaturados, se citan alilo y vinilo.

El radical alcoxi C_1-C_3 R^2 puede ser un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-, iso-, ó ter-butoxi, n-, iso- o neo-pentoxi.

En el caso de R^2 , un halógeno puede ser un átomo de cloro, yodo o bromo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los

14
38

compuestos de fórmula general I, donde R^2 es un alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 o alquenilo C_2-C_3 o bromo, o cloro, y R^{13} es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con la invención, se prefieren los compuestos que se mencionan más adelante y su uso:

1) 2-Metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
1

2) 2-Etoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

3) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

2

4) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

3

5) 2-Yodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4

6) 2-Cloro-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol 5a

7) 2-Cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol 5b

8) 2-Bromo-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol

9) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol

10) 2-(2-Feniletíl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol 6

11) 2-Alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7

12) 2-Alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol

15
39

- 13) 2-Alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 14) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
- 15) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol 8
- 16) 2-Alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
- 17) 2-Propil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 18) 2-Metoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 19) 2-Etoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 20) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 21) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 22) 2-Yodo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 23) 2-Cloro-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 24) 2-Cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 25) 2-Bromo-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 26) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-

✓
KO

1,3,5(10)-trien-3-ol

27) 2-Alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

28) 2-Alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

29) 2-Alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

30) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10), 16-tetraen-3-ol

31) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10), 16-tetraen-3-ol

32) 2-Alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10), 16-tetraen-3-ol

33) 2-Propil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

Datos farmacológicos

Inhibición de la actividad de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 humana

El procedimiento de prueba está bien descrito en la literatura [Adamski, J., Sierralta, W. D., Jungblut, P. W., Acta Endocrinol (Copenh.) 121(2) (1989), 161-7] y se muestra a continuación. Las 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas humanas (17 β -HSDs) están sobreexpresadas en las bacterias de *E. coli* como proteínas His-Tag o como proteínas de fusión con GST. Las suspensiones de los pellets bacterianos en solución salina isotónica común se utilizan para determinar

✓
A1

las actividades enzimáticas de las 17β -HSDs o para el estudio de la influencia sobre las mismas de los inhibidores potenciales (derivados de estrógeno).

Las mediciones se realizan haciendo determinaciones por duplicado y, de ser necesario, a varias concentraciones de los inhibidores potenciales (por ejemplo, al determinar los valores de IC_{50}). Además de la enzima objetivo 17β -HSD1, en la prueba se incluyen otras enzimas que metabolizan esteroides para estudiar las reactividades cruzadas de los derivados de estrógeno.

El sustrato marcado con ^3H , suspensiones bacterianas, DMSO (en el lote de control; final 1%) o los inhibidores potenciales (derivados de estrona en DMSO) así como los cofactores apropiados (NADP(H) o NAD(H); 5mg/ml en H_2O) se agregan a un volumen definido de 100mmol de solución amortiguadora de pH al fosfato de sodio. La incubación de las muestras se lleva a cabo a $37^\circ C$ en un baño de agua mientras se agita, de tal manera de conseguir una conversión de aproximadamente 30% en el control (sin las sustancias que se van a probar).

Luego se realiza la separación de sustrato y producto radiomarcado, después de la extracción con 1ml de cartuchos (RP-18) de fase inversa, por medio de HPLC en una columna RP18 con acetonitrilo:agua 1:1 (v/v) como fase móvil. La radioactividad se detecta con ayuda de un contador de flujo-centelleo.

18
42

La evaluación de la conversión de sustrato con las sustancias que se van a probar y sin las mismas se lleva a cabo por integración de los picos de sustrato y producto. La conversión del control se normaliza a una conversión del 100%.

Tabla 1: Inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa humana

Estructura	17 β HSD1
	IC ₅₀ [nmol]
1	85
2	77
3	52
4	52
5a	87
5b	126
6	15
7	24
Estrona	109

Dosificación

En general, se pueden esperar resultados satisfactorios en el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógeno así como enfermedades tumorales dependientes de hormonas si las dosis diarias abarcan un rango entre 5 μ g y 50mg del compuesto de acuerdo con la invención por kg de peso corporal. En el caso de mamíferos mayores, por ejemplo humanos, una dosis diaria recomendada se encuentra dentro

del rango entre 10µg y 30mg por kg de peso corporal.

Las dosificaciones apropiadas para los compuestos de acuerdo con la invención son de entre 0,005 y 50mg por día por kg de peso corporal, dependiendo de la edad y constitución del paciente, donde la dosis diaria necesaria se puede administrar una o más veces.

La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se realiza de una manera conocida en el arte, donde el ingrediente activo se procesa con los vehículos, cargas, sustancias que influyen sobre la descomposición, agentes aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, correctores saborizantes, agentes colorantes, etc., que se utilizan comúnmente en galénicos, y se les da la forma de administración deseada. En este caso, se hace referencia a la Remington's Pharmaceutical Science, 15^a Ed., Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la administración oral, son apropiadas en particular las tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la administración parenteral, se pueden hacer preparados para inyección e infusión. Para inyección intraarticular, se pueden usar suspensiones de cristales preparadas de la manera correspondiente.

Para inyección intramuscular, se pueden usar soluciones

o suspensiones para inyección acuosas y al aceite y los correspondientes preparados de depósito.

Para administración rectal, los nuevos compuestos se pueden utilizar en forma de supositorios, cápsulas, soluciones (por ejemplo, en la forma de enemas) y ungüentos para terapia tanto sistémica como local.

Para la administración pulmonar de los nuevos compuestos, estos últimos se pueden utilizar en la forma de aerosoles e inhalantes.

Para aplicación tópica, se pueden hacer formulaciones en geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, leches y tinturas. En dichos preparados, la dosificación de los compuestos de fórmula general I debería ser de entre 0,01% y 20% para conseguir una acción farmacológica adecuada.

La presente invención comprende los compuestos de fórmula general I así como su uso para producir un agente farmacéutico, en particular para tratar enfermedades dependientes de estrógeno, sobre las que puede influir positivamente la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención se utilizan preferiblemente para producir un agente farmacéutico para tratar enfermedades tumorales dependientes de hormonas de las glándulas reproductivas masculinas y femeninas, órganos sexuales masculinos y

femeninos que incluyen las glándulas mamarias, en particular tipos de cáncer de próstata o tipos de cáncer de mamas.

Además, se prefieren los compuestos de acuerdo con la invención para producir un agente farmacéutico para tratar la endometriosis.

La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, opcionalmente en la forma de una sal compatible con el uso farmacéutico/farmacológico, sin coadyuvantes ni vehículos compatibles con el uso farmacéutico; o junto con los mismos.

Dichas composiciones farmacéuticas y agentes farmacéuticos se pueden proporcionar para administración oral, rectal, vaginal, subcutánea, percutánea, intravenosa o intramuscular. Además de los vehículos y/o diluyentes que se utilizan comúnmente, las mismas contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención.

Los agentes farmacéuticos de la invención se producen con los vehículos o diluyentes sólidos o líquidos que se utilizan comúnmente y los coadyuvantes de la técnica farmacéutica que se utilizan comúnmente que corresponden al tipo deseado de administración conocida con una dosificación apropiada. Los preparados preferidos consisten en una forma de administración que es apropiada para la administración oral. Dichas formas de administración son, por ejemplo, tabletas, tabletas de película, tabletas recubiertas,

cápsulas, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones o bien formas de depósito.

Las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma oral.

También se consideran los preparados parenterales, como por ejemplo las soluciones para inyección. Además, por ejemplo, también se puede mencionar como preparados los supositorios y agentes para aplicación vaginal.

Las tabletas correspondientes se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, como por ejemplo dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de depósito, como por ejemplo carboxilpolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas también pueden consistir en varias capas.

Por lo tanto, las tabletas recubiertas se pueden producir recubriendo núcleos, que se producen de manera análoga a las tabletas, con agentes que se utilizan comúnmente en recubrimientos de tabletas, por ejemplo polivinilpirrolidona o Shellac, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcar. En este caso, el revestimiento de las

tabletas recubiertas también puede consistir en varias capas, para lo cual se pueden usar los coadyuvantes que se mencionaron antes con las tabletas.

Las soluciones o suspensiones de los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente agentes mejoradores del sabor, como por ejemplo sacarina, ciclamato, o azúcar, así como, por ejemplo, sustancias saborizantes tales como extracto de vainilla o naranjas. Además, los mismos pueden contener coadyuvantes de suspensión, como por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, o conservantes, como por ejemplo p-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen compuestos de fórmula general I se pueden producir, por ejemplo, mezclando el(los) compuesto(s) de fórmula general I con un vehículo inerte tal como lactosa o sorbitol y encapsulándolos en cápsulas de gelatina.

Se pueden producir supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con vehículos que se proporcionan para este propósito, como por ejemplo grasas neutras o polietilenglicol o derivados de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar para profilaxis y para terapia del cáncer de mamas o cáncer de próstata o endometriosis en combinación con uno o más de los siguientes ingredientes activos:

- 1) Antiandrógenos, como por ejemplo acetato de

ciproterona, flutamida, casodex, etc.

2) Agonistas de la hormona gonadotropina (GnRH) tales como synarel, lupron, busrelín

3) Inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, formestano, letrozol, exemestano

4) Inhibidores de 5 α -reductasa, como por ejemplo finasteride

5) Agentes citostáticos, como por ejemplo vinblastina, daunorrubicina

6) Inhibidores de VEGF-quinasa

7) Antigestágenos, como por ejemplo onapristonas, mifepristonas

8) Antiestrógenos tales como tamoxifeno

9) Oligonucleótidos antisentido

10) Anticuerpos EGF

Además, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención se pueden utilizar para terapia y profilaxis de otras condiciones patológicas que no se mencionaron antes.

Los siguientes ejemplos se utilizan para una explicación más detallada del sujeto de la invención, sin intenciones de limitarlo a dichos ejemplos.

Comenzando a partir de los derivados 17-ceto, se pueden producir 17-oxiranos (M. Hubner, I. Noack, *prakt. Chem.* 1972, 314, 667), y los correspondientes 17 α -homo derivados de los mismos (M. Hübner, K. Ponsold, *Z. Chem.* 1982, 22,

186). Los pasos de reacción mencionados anteriormente se pueden llevar a cabo antes o después de la funcionalización de la posición 2.

La introducción de halógenos en la posición 2 se lleva a cabo por medio de una talación en orto según se describe en la literatura para los derivados 17-ceto (P. C. Bulman Page et al., *Tetrahedron* 1990, 46, 2059).

La funcionalización del átomo de C 2 de un derivado estra-1,3,5(10)-trien-17-ona se lleva a cabo preferiblemente por acilación de Friedel-Crafts según se describe en la literatura (T. Nambara et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1979, 18, 474). Después de la alteración del grupo protector en la posición 3, se genera una 2-carboxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona por oxidación de Baeyer-Villiger (M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª Edición, Wiley Sons 2001, 1417-1418). El éster se saponifica y convierte con el halogenuro de alquilo correspondiente en condiciones básicas en un 2-alquil éter. La separación del grupo protector en posición 3 se lleva a cabo según se describe en la literatura (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protector Groups in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, 1999, 249-275). Este proceso u otros (P. N. Rao, J. W. Cessac, *Steroids* 2002, 67, 1065) se puede utilizar de acuerdo con los 17a-homo derivados.

Los derivados 2-alquilo correspondientes se pueden producir a partir de los derivados 2-acilo por reducción con

borohidruro de sodio, hidrogenación y subsiguiente oxidación de Oppenauer (C. Djerassi, *Org. React.* 1951, 6, 207).

La introducción en la posición 2 del grupo alilo se puede llevar a cabo mediante una reacomodación de Claisen según se describe en la literatura (L. Troisi et al., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1771). Luego, el mismo se puede funcionalizar adicionalmente de manera análoga a los métodos descritos por T. Buskas et al. (*J. Org. Chem.* 2000, 65, 958).

Más largo, también se pueden obtener radicales alquilo insaturados o funcionalizados en posición 2 mediante el acoplamiento de Sonogashira de los alquinos más apropiados, opcionalmente protegidos correspondientemente y subsiguiente hidrogenación (parcial).

La fluoración en 17 de la 17a-cetona se puede llevar a cabo según lo describen A. C. Stalford et al. (*Steroids* 1997, 62, 750) o bien S. Stavber et al. (*Synthesis* 2002, 2609).

La síntesis de 16,17-deshidro derivados también se puede llevar a cabo de manera análoga a procesos conocidos (véase, por ejemplo, P. N. Rao et al., *Esteroides* 2002, 67, 1079).

Proceso de Producción

Ejemplo 1

2-Metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 1

Se suspendieron 3,61g de 17 α -azidometil-3,17 β -

27
51

dihidroxí-2-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno y 7,5g de yoduro de sodio en 250ml de acetonitrilo y se mezclaron lentamente a temperatura ambiente con 15ml de cloruro de trimetil sililo. Después de 4 horas, se agregaron otros 4ml de cloruro de trimetil sililo, y después de otras 2,5 horas, se mezclaron con solución saturada de tiosulfato de sodio y agua y se extrajo con diclorometano (3x). las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secaron y concentraron por evaporación en un evaporador rotatorio. La cromatografía rápida (flash) (ciclohexano/acetato de etilo = 10:1 -> 7:1 -> 5:1) rindió 2,12g (67%) de 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 1 como cristales incoloros. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,13 (s, 3H; 18-CH₃), 2,62-2,71 (m, 1H; 17-H), 2,77 (dd, 2H; 6-CH₂), 3,86 (s, 3H; 2-OCH₃), 5,48 (s, 1H; 3-OH), 6,63, 6,78 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Ejemplo 2

2-Cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2

Se disolvieron 307mg (851μmol) de 3-acetoxi-2-cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en 24ml de diclorometano/metanol (2:1) y se mezclaron con 45mg de metanolato de sodio. Después de 1,5 horas, se neutralizó con Amberlite IR120 (H+), se filtró, y concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. La cromatografía rápida (flash) (tolueno/acetato de etilo = 25:1) rindió 173mg (64%) de 2-cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-

trien-3-ol 2 como cristales incoloros.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,12 (s, 3H; 18- CH_3), 2,62-2,82 (m, 2H; 17-H, 6- CH_2), 5,39 (s, 1H; 3-OH), 6,72, 7,21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Ejemplo 3

2-Bromo-17 α -oxo-17 α -homoeestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 3

Se produjo 3 de manera análoga al método descrito para los derivados 17-ceto, por P. C. Bulman Page et al., *Tetrahedron* 1990, 46, 2059.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,12 (s, 3H; 18- CH_3), 2,62-2,82 (m, 2H; 17-H, 6- CH_2), 5,41 (s, 1H; 3-OH), 6,73, 7,34 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Ejemplo 4

2-Yodo-17 α -oxo-17 α -homoeestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4

Se produjo 4 de manera análoga al método descrito para los derivados 17-ceto, por P. C. Bulman Page et al., *Tetrahedron* 1990, 46, 2059.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,12 (s, 3H; 18- CH_3), 2,62-2,71 (ddd, J = 6,8, 14,1, 14,1Hz, 1H; 17-H), 2,77-2,81 (m, 2 H; 6- CH_2), 5,29 (s, 1H; 3-OH), 6,71, 7,52 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Ejemplo 5

2-Cloro-17 α -fluoro-17 α -oxo-17 α -homoeestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a y 2-Cloro-17 β -fluoro-17 α -oxo-17 α -homoeestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b

Se reflujaaron 60mg (188 μmol) de 2-cloro-17 α -oxo-17 α -homoeestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2 con aproximadamente 190mg

de bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazonio-biciclo[2,2,2]-octano sobre óxido de aluminio en 10ml de metanol durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron y concentraron por evaporación en un evaporador rotatorio. La purificación por medio de HPLC (Chiracel OJ-H, n-heptano/2-propanol = 6:4) rindió aproximadamente 10mg de cada uno de 2-cloro-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol **5a** y 2-cloro-17 β -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol **5b** como sólidos incoloros.

5a: ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,13 (s, 3H; 18- CH_3), 5,32 (ddd, J_{HF} = 48,8, J_{HH} = 7,4, 12,5Hz, 1H; 17 β -H), 6,72, 7,21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) - ^{19}F -RMN (CDCl_3): δ = - 192,20 (dd, J = 48,9, 12,8Hz).

5b: ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,21 (d, J = 3,1Hz, 3H; 18- CH_3), 4,86 (ddd, J_{HF} = 49,2, J_{HH} = 3,9, 6,6Hz, 1H; 17 α -H), 6,73, 7,20 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) - ^{19}F -RMN (CDCl_3): δ = -183,02 a -183,28 (m).

Ejemplo 6

2-(2-Feniletíl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

6

Se disolvieron 56mg (123 μmol) de 3-acetoxi-2-yodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en 8ml de trietilamina/THF (3:1), se mezclaron con 3mg de acetato de paladio(II), 5mg de yoduro de cobre(I), 6,5mg de

trifenilfosfina y 26µl de fenil-acetileno, y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente bajo argón. Luego, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución salina común, se secaron, concentraron por evaporación en un evaporador rotatorio, y se purificaron por cromatografía rápida (flash) (ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 5:1). Se obtuvieron 42mg (80%) de 3-acetoxi-2-(2-feniletinil)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno como cristales de color marrón-negro.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,12 (s, 3H; 18- CH_3), 2,35 (s, 3H, COCH_3), 6,82, 7,50 (2 s, 2H; 1-H, 4-H), 7,31-7,48 (m, 5H; Ph) - ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 16,79, 20,84, 22,87, 25,59, 25,80, 26,22, 29,75, 32,33, 37,08, 38,14, 42,89, 48,17, 50,17, 84,58, 92,92, 114,101, 121,64, 122,91, 128,12, 129,82, 131,24, 137,92, 138,52, 148,90, 168,97, 215,83.

Se disolvieron 27mg (63µmol) de 3-acetoxi-2-(2-feniletinil)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en 10ml de acetato de etilo/THF (9:1), se mezcló con 3 gotas de ácido acético y 55mg de paladio sobre carbón activado (10%), y se hidrogenaron durante 3 horas. Luego, el catalizador se separó por filtración, se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio, y se co-evaporaron varias veces con tolueno. El residuo se disolvió en 6ml de diclorometano, se mezcló con 20ml de metanol y 100mg de metanolato de sodio, y se agitó durante 2 horas. Luego, se

31
uf

neutralizó con Amberlite IR120 (H+), se filtró y concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. La cromatografía rápida (flash) (ciclohexano/acetato de etilo = 5:1) rindió 16mg (65%) de 2-(2- feniletíl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 6 como agujas incoloras.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,13 (s, 3H; 18- CH_3), 2,85-2,89 (m, 4H, PhCH_2), 4,46 (s, 1H; OH), 6,48, 7,02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H), 7,19-7,30 (m, 5H; Ph).

Ejemplo 7

2-Alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7

Se disolvieron 315mg (1,11mmol) de 17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol en 5ml de DMF absoluta, se mezclaron con 1,8g de carbonato de cesio y 1ml de bromuro de alilo y se calentó durante 3 horas a 60°C. Luego, se mezcló con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina común. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. La cromatografía rápida (flash) (ciclohexano/acetato de etilo = 40:1 $\rightarrow$ 20:1 $\rightarrow$ 10:1) rindió 322mg (89%) de 3-aliloxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno como cristales incoloros.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,12 (d, 3H; 18- CH_3), 2,62-2,71 (m, 1H; 17-H), 2,83-2,86 (m, 2H; 6-H), 4,50 (d, J = 5,0Hz, 2H; OCH_2), 5,26 (dd, J = 1,2, 10,5Hz, 1H, =CHH), 5,37 (dd, J = 1,2, 17,2Hz, 1H; =CHH), 5,99-6,07 (m, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,63 (d, J = 2,3Hz, 1H; 4-h), 6,72 (dd, J = 2,3, 8,2Hz, 1H; 2-H), 7,20 (d, J = 8,6Hz, 1H; 1-H).

Se disolvieron 315mg (971 μ mol) de 3-aliloxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en 25ml de dietilanol bajo argón y se reflujo durante 8 horas. Luego, se mezcló con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N y solución salina común. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. La cromatografía rápida (flash) (ciclohexano/acetato de etilo = 9:1) rindió 312mg (99%) de una mezcla de los dos regioisómeros como una espuma incolora. La separación por medio de HPLC (Chirapak AD-H, n-heptano/2-propanol = 8:2) rindió 108mg de 2-alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7 como cristales incoloros.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,12 (d, 3H; 18- CH_3), 2,62-2,71 (m, 1H; 17-H), 2,78-2,82 (m, 2H; 6-H), 3,37 (d, J = 6,3Hz, 2H; $\text{OCH}_2\text{CH=}$), 4,89 (s, 1H; OH), 5,12-5,18 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5,94-6,05 (m, 1H; CH=CH_2), 6,54, 7,02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

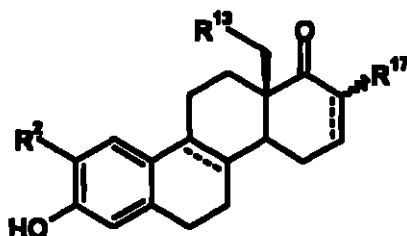
Ejemplo 8

2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol 8

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1,05 (d, 3H; 18- CH_3), 2,62-2,71 (m, 1H; 17-H), 5,95 (dd, J = 2,5, 10,0Hz, 1H; $=\text{CH}$), 6,87-6,91 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6,74, 7,36 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) - ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 15,63, 25,64, 25,85, 27,13, 29,28, 32,08, 38,81, 42,34, 44,45, 45,32, 107,42, 115,37, 127,56, 128,61, 133,76, 137,46, 147,25, 149,79, 205,04.

Reivindicaciones

1. D-homo-estratrienos sustituidos en la posición 2 de fórmula general I



(I)

donde

R² significa un grupo alquilo C₁-C₈, un radical aralquilo o alquilarilo, un grupo alquiloxi C₁-C₈ o un átomo de halógeno,

R¹³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R¹⁷ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

donde las líneas de puntos en los anillos B- y D- de las moléculas de esteroide pueden ser uniones dobles adicionales, así como sus sales aceptables para uso farmacéutico.

2. D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R² es un alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₅ o alquenilo C₂-C₃ o bromo o cloro.

3. D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es

un radical metoxi o radical etoxi, un radical metilo, etilo o propilo así como un radical alilo.

4. D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{13} es un átomo de hidrógeno.

5. D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, es decir

1) 2-Metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

1

2) 2-Etoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

3) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

2

4) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

3

5) 2-Yodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4

6) 2-Cloro-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a

7) 2-Cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b

8) 2-Bromo-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

9) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

10) 2-(2-Feniletíl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 6

11) 2-Alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

7

12) 2-Alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

13) 2-Alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

14) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen- 3-ol

15) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen- 3-ol 8

16) 2-Alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

17) 2-Propil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18) 2-Metoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

19) 2-Etoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

20) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

21) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

22) 2-Yodo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

23) 2-Cloro-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

24) 2-Cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra

-1,3,5(10)-trien-3-ol

25) 2-Bromo-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-
-1,3,5(10)-trien-3-ol

26) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-
1,3,5(10)-trien-3-ol

27) 2-Alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol

28) 2-Alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-
1,3,5(10)-trien-3-ol

29) 2-Alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-
1,3,5(10)-trien-3-ol

30) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),
16-tetraen-3-ol

31) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),
16-tetraen-3-ol

32) 2-Alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-
1,3,5(10),16- tetraen-3-ol

33) 2-Propil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol

6. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un agente farmacéutico.

7. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 6 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia de enfermedades dependientes de estrógeno sobre las

que se puede influir positivamente mediante la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

8. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, donde se utiliza en combinación por lo menos un ingrediente activo adicional para producir un agente farmacéutico.

9. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 8, donde el ingrediente activo adicional es un antiandrógeno, antigestágeno, inhibidor de aromatasa o un antiestrógeno.

10. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 9 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia de enfermedades tumorales dependientes de hormonas de las glándulas reproductivas masculinas y femeninas, órganos sexuales masculinos y femeninos, incluyendo las glándulas mamarias.

11. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 10 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia del cáncer de mamas.

12. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 10 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia del cáncer de próstata.

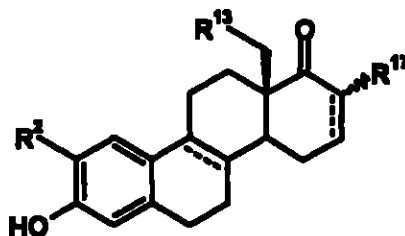
13. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 10 para producir un agente farmacéutico para tratar la endometriosis.

14. Composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente por lo menos un ingrediente activo adicional junto con coadyuvantes y/o vehículos compatibles con el uso farmacéutico, donde el ingrediente activo adicional es un antiandrógeno, antigestágeno, inhibidor de aromatasa o un antiestrógeno.

~~63~~
63

Reivindicaciones

1. D-homo-estratrienos sustituidos en la posición 2 de la fórmula general I,



(I)

donde

R^2 significa un grupo alquilo C_1-C_8 saturado o insaturado, un radical aralquilo o alquilarilo, un grupo alquiloxi C_1-C_8 o un átomo de halógeno,

R^{13} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R^{17} significa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

donde las líneas de puntos en los anillos B- y D- de las moléculas de esteroide pueden ser uniones dobles adicionales, así como sus sales aceptables para uso farmacéutico.

2. D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^2 es un alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 o alquenilo C_2-C_3 o bromo o cloro.

3. D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es un radical metoxi o radical etoxi, un radical metilo, etilo o propilo así como un radical alquilo.

4. D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹³ es un átomo de hidrógeno.

5. D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, es decir

- 1) 2-Metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
1
- 2) 2-Etoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 3) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2
- 4) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 3
- 5) 2-Yodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4
- 6) 2-Cloro-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5
(10)-trien-3-ol 5a
- 7) 2-Cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol 5b
- 8) 2-Bromo-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol
- 9) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol
- 10) 2-(2-Feniletíl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol 6
- 11) 2-Alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7
- 12) 2-Alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol
- 13) 2-Alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol

- 14) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
- 15) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol 8
- 16) 2-Alil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
- 17) 2-Propil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 18) 2-Metoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 19) 2-Etoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 20) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 21) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 22) 2-Yodo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 23) 2-Cloro-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 24) 2-Cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 25) 2-Bromo-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 26) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 27) 2-Alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-

trien-3-ol

28) 2-Alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

29) 2-Alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

30) 2-Cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

31) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

32) 2-Alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

33) 2-Propil-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

6. D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un agente farmacéutico.

7. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia de enfermedades dependientes de estrógeno sobre las que se puede influir positivamente mediante la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

8. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 ó 7, donde se utiliza en combinación por lo menos un ingrediente activo adicional para producir un agente

farmacéutico.

9. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 8, donde el ingrediente activo adicional es un antiandrógeno, antigestágeno, inhibidor de aromatasa o un antiestrógeno.

10. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia de enfermedades tumorales dependientes de hormonas de las glándulas reproductivas masculinas y femeninas, órganos sexuales masculinos y femeninos, incluyendo las glándulas mamarias.

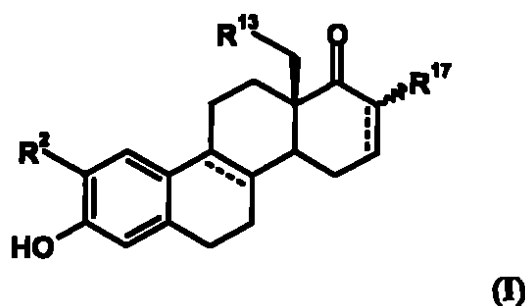
11. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 10 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia del cáncer de mamas.

12. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 10 para producir un agente farmacéutico para la profilaxis y terapia del cáncer de próstata.

13. Uso de D-homoestra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 10 para producir un agente farmacéutico para tratar la endometriosis.

14. Composiciones farmacéuticas que contienen por lo

menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente por lo menos un ingrediente activo adicional, junto con coadyuvantes y/o vehículos compatibles con el uso farmacéutico, donde el ingrediente activo adicional es un antiandrógeno, antigestágeno, inhibidor de aromatasa o un antiestrógeno.

New Claims**1. 2-Substituted D-homo-estratrienes of general formula I,**

in which

R² means a saturated or unsaturated C₁-C₈-alkyl group, an aralkyl or an alkylaryl radical, a C₁-C₈-alkyloxy group or a halogen atom,

R¹³ means a hydrogen atom or a methyl group,

R¹⁷ means a hydrogen atom or a fluorine atom,

whereby the dotted lines in the B- and D-ring of the steroid molecule can be additional double bonds, as well as their pharmaceutically acceptable salts.

2. 2-Substituted D-homo-estra-1,3,5(10)-trienes according to claim 1, characterized in that R² is a C₁-C₅-alkoxy, C₁-C₅-alkyl or C₂-C₃-alkenyl or bromine or chlorine.

3. 2-Substituted D-homo-estra-1,3,5(10)-trienes according to claim 1, wherein R² is a methoxy radical or ethoxy radical, a methyl, ethyl or propyl radical as well as an allyl radical.

4. 2-Substituted D-homo-estra-1,3,5(10)-trienes according to claim 1, wherein R¹³ is a hydrogen atom.

5. 2-Substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to claim 1, namely

- 1) 2-Methoxy-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 1
- 2) 2-Ethoxy-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 3) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2
- 4) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 3
- 5) 2-Iodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 4
- 6) 2-Chloro-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
5a
- 7) 2-Chloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b
- 8) 2-Bromo-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 9) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 10) 2-(2-Phenylethyl)-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 6
- 11) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 7
- 12) 2-Allyl-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 13) 2-Allyl-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 14) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
- 15) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol 8
- 16) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
- 17) 2-Propyl-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 18) 2-Methoxy-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 19) 2-Ethoxy-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 20) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 21) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 22) 2-Iodo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
- 23) 2-Chloro-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-
trien-3-ol

24) 2-Chloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

25) 2-Bromo-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

26) 2-Bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

27) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

28) 2-Allyl-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

29) 2-Allyl-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

30) 2-Chloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

31) 2-Bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

32) 2-Allyl-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

33) 2-Propyl-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

6. 2-Substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to one of claims 1 to 5 for the production of a pharmaceutical agent.

7. Use of 2-substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to one of claims 1-5 for the production of a pharmaceutical agent for prophylaxis and therapy of estrogen-dependent diseases that can be positively influenced by the inhibition of the 17 β -hydroxy steroid dehydrogenase.

8. Use of 2-substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to one of claims 6 or 7, whereby at least one additional active ingredient is used in combination for the

production of a pharmaceutical agent.

9. Use of 2-substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to claim 8, whereby the additional active ingredient is an antiandrogen, antigestagen, aromatase inhibitor or an antiestrogen.

10. Use of 2-substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to one of claims 7 to 9 for the production of a pharmaceutical agent for prophylaxis and therapy of hormone-dependent tumor diseases of the male and female reproductive glands, male and female sex organs, including the mammary glands.

11. Use of 2-substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to claim 10 for the production of a pharmaceutical agent for prophylaxis and therapy of breast cancer.

12. Use of 2-substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to claim 10 for the production of a pharmaceutical agent for prophylaxis and therapy of prostate cancer.

13. Use of 2-substituted D-homoestra-1,3,5(10)-trienes according to claim 10 for the production of a pharmaceutical agent for treating endometriosis.

14. Pharmaceutical compositions that contain at least one compound of general formula I according to one of claims 1 to 5 and optionally at least one additional active ingredient together with pharmaceutically compatible adjuvants and/or vehicles, whereby the additional active ingredient is an antiandrogen, antigestagen, aromatase inhibitor or an antiestrogen.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

93

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A
ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente ver formulario PCT/ISA/220	PROCEDER Ver abajo, punto 2	
Referencia Internacional PCT/EP 2005/007314	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 04.07.2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 02.07.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK C07J63/00, A61K31/56, A61P2/32		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

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

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este Informe es válido como Informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 86.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los Informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este Informe es válido como Informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es informado 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 Oficina de Patentes Europeas - P.B: 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Países Bajos Tel: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl Fax: +31 740 340 - 3016	Funcionario Apoderado Watchorn, P Tel: +31 70 340-2207
---	--

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

79

Campo Nº I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

- 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)).
- 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:
 - Tipo de material
☐ listado de secuencias
☐ tablas del listado de secuencias
 - Forma del material
☐ en forma escrita
☐ en forma legible por computadora
 - 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
- ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
- Observaciones adicionales

Campo Nº II	Prioridad
-------------	-----------

- ☒ No se consideró la validez de la reivindicación de prioridad, dado que el organismo de búsqueda no disponía de una copia o, en caso necesario, de una traducción de la solicitud anterior. No obstante, este informe fue confeccionado asumiendo que el dato relevante es la fecha de prioridad reivindicada (reglas 43bis.1 y 84.1).
- ☐ Este informe se confeccionó sin tomar en consideración la prioridad reivindicada, dado que se comprobó que la reivindicación de prioridad era inválida (reglas 43bis.1 y 84.1). En consecuencia, a los efectos de este informe es válida la fecha de presentación internacional mencionada anteriormente como fecha oficial.
- Observaciones adicionales, si corresponden

95

Campo Nº 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: | 1-14 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Actividad inventiva | SI | Reivindicaciones: | 1-14 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Aplicabilidad industrial | SI | Reivindicaciones: | 1-14 |
| | No | Reivindicaciones: | |
2. Documentos y aclaraciones:
ver hoja adjunta

Campo Nº VI Antecedentes específicos mencionados

- 1- Documentos definidos publicados (reglas 43b/a.1 y 70.10)
y/o
2. Revelaciones no escritas (reglas 43b/a.1 y 70.9)
ver formulario 210

Campo Nº VII Observaciones específicas 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

76

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

El estado de la técnica más cercano está constituido por el siguiente documento:

D1: WO 03/017873 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B.V.; VISSER, MONIQUE; COELINGH BENNINK, HERMAN, J) 6 de marzo de 2003 (2003.03.06)

Los siguientes documentos también son importantes para la evaluación de la actividad inventiva del presente objeto reivindicado:

D2: US 6 541 463 B1 (LABRIE FERNAND ET AL.) 1 de abril de 2003 (2003.04.01)

D3: EGOROVA, V. V. ET AL.: "Structure and reactivity of steroids. VI. Long range effects in estr-1,3,5(10)-trien compounds" TETRAHEDRON, 29(2), 301-7 CODEN; TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1973, XP002350863

D4: US 3 005 835 A (JOHNS WILLIAM F) 24 DE OCTUBRE DE 1961 (1961.10.24)

V.N – Novedad (artículo PCT 33(2))

- 1) La reivindicación 1 de la presente invención se refiere a compuestos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona) sustituidos en la posición 2. En este contexto se comprueba que el compuesto del estado de la técnica más cercano está constituido por un compuesto de estr-1,3,5(10)-trien sustituido en 16 (ver D1, página 9, renglones 15-18). Este compuesto de D1 no posee contiene anillo homo y no está sustituido en la posición 2. Los compuestos de la reivindicación 1 son por ello novedosos según el artículo PCT 33(2). Los compuestos de las reivindicaciones secundarias 2-5, dependientes de la reivindicación 1, y los empleos de los mismos en composiciones farmacéuticas son entonces también novedosos según el artículo PCT 33(2).

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

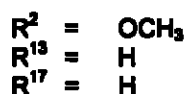
- 2) El problema a resolver con el objeto reivindicado consiste en poner a disposición inhibidores específicos de la enzima hidrogenasa 17 β -hidroxilesterolde tipo 1 (17 β -HSD Tipo-1) (ve página 1, párrafo 1 de la descripción). En este contexto se comprueba que D1 da a conocer un compuesto que se diferencia de los compuestos de la reivindicación 1 en que no presenta ningún anillo D-homo o un sustituyente en posición 2. En este contexto, se comprueba asimismo que D2 da a conocer un compuesto de estr-1,3,5(10)-trien que presenta un sustituyente en posición 2 pero no un anillo D-homo (ver columnas 85.86, tabla 4', compuesto EM-1424). Pero este compuesto posee una actividad muy baja frente a la 17 β -HSD Tipo 1 (ver tabla 4' y también columna 2, renglones 24-39). Tampoco existe ninguna evidencia en el estado de la técnica de que los compuestos de D-homoestra-trien posean actividad frente a la 17 β -HSD. Dado que D2 enseña contra la sustitución en posición 2 como solución del problema expuesto arriba y que en el estado de la técnica no existe información acerca de la actividad de compuestos de D-homoestratrien frente a la 17 β -HSD, los compuestos de la reivindicación 1 representan una solución no obvia del problema mencionado arriba. En consecuencia, son inventivos según el artículo PCT 33(3). Los compuestos de las reivindicaciones 2-15, dependientes de la reivindicación 1, y los empleos de los mismos en composiciones farmacéuticas son entonces también inventivos según el artículo PCT 33(3).

VI – Documentos específicos mencionados

D5: WO 2004/074306 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; HILLISCH, ALEXANDER; PETERS, OLAF; GEGER, J) 2 de septiembre de 2004 (2004.09.02)

- 3) El documento D5 describe, en el ejemplo 1, el compuesto 3-hidroxi-2-metoxi-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien. Este compuesto es idéntico al del de la fórmula (I) de la reivindicación 1 en el cual:

27



Las líneas punteadas no representan en conjunto un doble enlace

Este compuesto también está cubierto por las reivindicaciones 2-4, dependientes de la reivindicación 1, siendo idéntico al primer compuesto mencionado en la reivindicación dependiente 5. Si este documento hubiera sido publicado antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud habría sido lesivo de la novedad con respecto a las reivindicaciones 1-5. Pero D5 no da a conocer ninguna actividad de este compuesto, sino su empleo como intermediario en la elaboración del correspondiente sulfamato. En consecuencia, D5 no sería lesivo de la novedad con respecto a las reivindicaciones 6-14, dado que estas reivindicaciones se refieren a indicaciones terapéuticas y a composiciones farmacéuticas de los compuestos de la reivindicación 1.

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

4) Las reivindicaciones 2, 3 y 5, dependientes de la reivindicación 1, se refieren a compuestos *inter alia*, donde R^2 representa un grupo alquilo insaturado. En la reivindicación 1 no existe esta posibilidad. Las reivindicaciones 2, 3 y 5 se contradicen con la reivindicación 1 y no están formuladas de acuerdo con la regla PCT 6.4. En consecuencia, las reivindicaciones 2, 3 y 5 carecen de claridad según el artículo PCT 6. En este contexto se comprueba que, contrariamente a lo que se da a conocer en la página 5, renglones 18-19 de la descripción, R^2 puede representar un "grupo alquilo C_{1-8} saturado o insaturado...". A los fines de eliminar esta contradicción entre las reivindicaciones 2, 3 y 5 y la reivindicación 1 y entre la reivindicación 1 y la descripción, se debería tomar la definición de R^2 mencionada arriba en la reivindicación 1.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

70

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

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/EP2005/007314

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
04.07.2005

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
02.07.2004

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07J83/00, A61K31/58, A61P5/32

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 68.1bis 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. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P
Tel. +31 70 340-2207



79

**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**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 1-14 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche 1-14 Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-14 Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regeln 43bis.1 und 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regeln 43bis.1 und 70.9)

siehe Formular 210

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

Feld Nr. I 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:

Feld Nr. II Priorität

- ☒ Die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs wurde nicht in Betracht gezogen, da die Internationale Recherchenbehörde über keine Abschrift der früheren Anmeldung oder, falls benötigt, Übersetzung der früheren Anmeldung verfügt. Dieser Bescheid wurde trotzdem unter der Annahme erstellt, dass der maßgebliche Zeitpunkt (Regeln 43bis.1 und 64.1) das beanspruchte Prioritätsdatum ist.
2. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regeln 43bis.1 und 64.1). Für die Zwecke dieses Bescheids gilt daher das vorstehend genannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

Der nächstliegende Stand der Technik besteht aus der folgenden Dokument:

D1 : WO 03/017973 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B.V; VISSER, MONIQUE;
COELINGH BENNINK, HERMAN, J) 6. März 2003 (2003-03-06)

Die folgenden Dokumenten sind auch wichtig zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit der vorliegenden beanspruchten Gegenstand:

D2 : US 6 541 463 B1 (LABRIE FERNAND ET AL) 1. April 2003 (2003-04-01)

D3 : EGOROVA, V. V. ET AL: "Structure and reactivity of steroids. VI. Long range effects in estra-1,3,5-(10)-triene compounds" TETRAHEDRON , 29(2), 301-7
CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1973, XP002350863

D4 : US 3 005 835 A (JOHNS WILLIAM F) 24. Oktober 1961 (1961-10-24)

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

1) Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung bezieht sich auf D-Homoestra-1,3,5(10)-trien-17 α -on Verbindungen, die in der 2-Stelle substituiert sind. In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß die Verbindungen des nächstliegenden Stands der Technik aus einer 16-substituierten Estra-1,3,5(10)-triene Verbindungen (siehe D1, Seite 9, Zeilen 15-18). Diese Verbindung von D1 hat keinen D-Homo-Ring und ist nicht in der 2-Stelle substituiert. Die Verbindungen des Anspruchs 1 sind also neu gemäß Artikel 33(2) PCT. Die Verbindungen der von Anspruch 1 abhängigen Ansprüchen 2-5 und die Verwendungen in pharmazeutischen Zusammensetzungen davon sind also auch neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

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

2) Das vom beanspruchten Gegenstand zur lösend Problem besteht darin, spezifische Inhibitoren des Enzyms 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ-1 (17 β -HSD Typ-1) bereitzustellen (siehe Seite 1, Absatz 1 der Beschreibung). In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß D1 eine Verbindung bekannt macht, die sich von den Verbindungen des

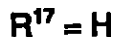
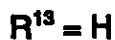
32

Anspruchs 1 dadurch unterschiedet, indem sie keine D-Homo-Ring oder 2-Substituent aufweist. In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, daß D2 eine Estra-1,3,5(10)-trien-Verbindung bekanntmacht, die eine 2-Substituent aber einen normalen D-Ring aufweist (siehe Spalte 85-86, Tabelle 4' Verbindung EM-1424). Diese Verbindung hat aber sehr niedrige Aktivität gegen 17 β -HSD Typ-1 (siehe Tabelle 4' und auch Spalte 2, Zeilen 24-39). Es gibt weiter keinen Hinweis im Stand der Technik, daß D-Homoestra-trien Verbindungen Aktivität gegen 17 β -HSD hätte. Da D2 gegen die 2-Substitution als Lösung des obengenannten Problems lehrt und es keine Information im Stand der Technik gegenüber der Aktivität gegen 17 β -HSD von D-Homoestratriene Verbindungen, stellen die Verbindungen der Anmeldung (Anspruch 1) sind eine nicht-offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar. Sie sind also erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT. Die Verbindungen der von Anspruch 1 abhängigen Ansprüchen 2-5 und die Verwendungen in pharmazeutischen Zusammensetzungen davon sind also auch erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

VI - Bestimmte zitierte Dokumenten

D5: WO 2004/074309 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; HILLISCH, ALEXANDER; PETERS, OLAF; GEGER,) 2. September 2004 (2004-09-02)

3) Document D5 beschreibt im Beispiel 1, die Verbindung 3-Hydroxy-2-methoxy-17 α -oxo-17 α -homoestra-1,3,5(10)-trien. Diese Verbindung ist identisch mit der Formel (I) des Anspruchs 1, worin:



Gestrichelten Linien stellen beide keine Doppelbindung dar

Diese Verbindung ist auch von den von Anspruch 1 abhängigen Ansprüchen 2-4 gedeckt und ist mit den ersten im abhängigen Anspruch 5 genannten Verbindung identisch. Wenn dieses Dokument bevor dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht wäre, wäre es Neuheitschädlich gegen Ansprüche 1-5 gewesen. D5 erwähnt aber keine Aktivität dieser Verbindung, sonst ihre Verwendung als Zwischenprodukt zur Herstellung

des entsprechenden Sulfamats. D5 wäre also nicht Neuheitschädlich Gegen Ansprüchen 6-14 gewesen, da diese Ansprüche sich auf therapeutische Indikationen und pharmazeutische Zusammensetzungen der Verbindungen des Anspruchs 1 beziehen.

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

4) Die vom Anspruch 1 abhängigen Ansprüche 2,3 und 5 beziehen sich auf *inter alia* Verbindungen, worin R^2 eine ungesättigte Alkylgruppe darstellt. Im Anspruch 1 besteht diese Möglichkeit nicht. Ansprüche 2, 3 und 5 sind also in Widerspruch mit Anspruch 1 und sind also nicht gemäß Regel 6.4 PCT formuliert. Ansprüche 1-3 und 5 sind also unklar gemäß Artikel 6 PCT. In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß im Gegenteil auf Seite 5, Zeilen 18-19 der Beschreibung bekanntgemacht wird, daß R^2 eine "...gesättigte oder ungesättigte C_{1-6} -Alkylgruppe....." darstellen kann. Damit diese Widerspruch zwischen den Ansprüchen 2,3 und 5 und dem Anspruch 1 und zwischen dem Anspruch 1 und der Beschreibung eliminiert wird, sollte die obengenannte Definition von R^2 in Anspruch 1 aufgenommen werden.

89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-009957- -00000-0000
Fec: 2007-02-01 16:45:55 Dep. 2020 NUECREACIONE:
Tto. 11 PATENTE/VI
Evo: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación 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 ☐

Alvaro M Neva
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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

85

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

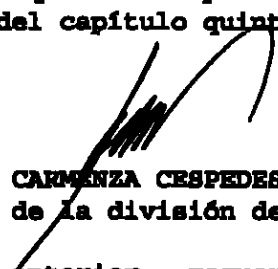
REFERENCIA	Radicación No.	7 9957
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/007314
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4645

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 ABR. 2007
adpall