

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-009957- -00007-0000

Fecha: 2010-11-09 16:44:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIVII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Re: Expediente No. 07-009-957

Solicitud de patente titulada: "NUEVOS D-HOMO-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENOS
SUSTITUIDOS E LA POSICIÓN 2 COMO INHIBIDORES DE 17 β -
HIDROXISTEROIDES DESHIDROGENASA TIPO 1"

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2006/000286

RESPUESTA AL OFICIO No 10395 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 276
DE FECHA 13 DE AGOSTO DE 2010.
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** el cual reemplaza por completo al presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se ha limitado la Reivindicación 1 de acuerdo con las reivindicaciones de la patente europea equivalente EP1 763 534 B1. Ha sido excluido expresamente el compuesto 2-metoxi-17a-oxo-17a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol;

- En la Reivindicación 1 se han definido los términos aralquilo y alquilo como “aralquilo y alquilarilo donde la porción arilo es fenilo y la porción alquilo es alquilo C₁-C₈”;
- Se subsanó un error tipográfico en la Reivindicación 3, donde decía “así como un radical alquilo” ahora dice “así como un alilo”, el sustento para esta enmienda puede encontrarse en la Reivindicación 3 de solicitud original WO2006/003012;
- Se han eliminado las Reivindicaciones 6 a 13.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador establece que las reivindicaciones no son claras puesto que contienen denominaciones genéricas para definir a los sustituyentes, como “aralquilo”, “alquilarilo” y “alquilo”, por lo que no es posible definir el alcance de lo que se desea proteger.

Adicionalmente, el Examinador señala que la Reivindicación 6 es redundante al reclamar nuevamente la materia de las Reivindicaciones 1 a 5, sin incluir ninguna característica técnica adicional.

b- Considero superadas las anteriores objeciones, puesto que se han definido los términos “aralquilo”, “alquilarilo” y “alquilo” en la Reivindicación 1 como: “aralquilo y alquilarilo donde la porción arilo es fenilo y la porción alquilo es alquilo C₁-C₈”. Nótese que esta definición se sustenta en el hecho de que el radical alquiloarilo es un grupo arilo donde uno de sus H es sustituido por un grupo alquilo, en tanto el radical aralquilo es aquel donde un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo es substituido por un grupo arilo. Luego, la porción arilo es definida y limitada a un grupo fenilo y la porción alquilo a un grupo alquilo C₁₋₈, de conformidad con lo definido en página 12, segundo párrafo y página 13 tercer párrafo y el ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, la Reivindicación 6 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 7 a 13 no son patentables porque reclaman un uso.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 7 a 13 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que la patente WO2004/074309 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

El Examinador establece que D1 enseña compuestos sulfamatos-D-1,3,5(10)-trien-3-il-2-sustituídos con efecto antitumoral, en los cuales, como compuestos de partida, se toman los derivados de 3-hidroxi-2-sustituído-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)trien, especialmente como se ilustra en el Ejemplo 1.

b- En primera medida, llamo respetuosamente la atención del Examinador, al hecho que las actuales reivindicaciones han sido adaptadas de acuerdo con las reivindicaciones de la patente europea equivalente EP1 763 534 B1, donde se excluye expresamente el compuesto 2-metoxi-17a-oxo-17a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol, a los efectos de restablecer el requisito de novedad de acuerdo con el Art. 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

No obstante lo anterior, deseo resaltar los siguientes hechos: durante el trámite de la mencionada patente europea, el documento D1 fue tomado en consideración por el Examinador, quien reconoció el cumplimiento del requisito de novedad y actividad inventiva de la materia reivindicada por sobre las enseñanzas de este documento. Este documento fue citado como un documento de categoría P para la solicitud equivalente WO2006/003012. El análisis aplicado en tal caso europeo es también aplicable en el presente caso.

De acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486 de la CAN:

“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o en su caso, de la prioridad reconocida”

Teniendo en mente este artículo de la normativa de la Comunidad Andina de Naciones observamos lo siguiente: la presente solicitud colombiana 07-009.957 invoca como prioridad internacional la solicitud DE 10200432673.8 del **02 de julio de 2004**. Por su parte, el documento D1, citado por el Examinador en su informe saliente, posee fecha de prioridad del **19 de febrero de 2003** y fue publicado con fecha del **02 de septiembre de 2004**, es decir, fue publicado con posterioridad a la fecha de prioridad invocada en la presente solicitud. En consecuencia, D1 no constituye arte previo para la presente solicitud colombiana.

En todo caso, si fuera este el caso, solo si existiera una hipotética solicitud colombiana equivalente al documento D1 (la que no fue citada en el informe de examen de fondo saliente), podría existir una potencial solapamiento entre el alcance de las reivindicaciones originales de la presente solicitud y dicha hipotética solicitud colombiana previa correspondiente a D1.

Si tenemos en mente esta posibilidad, podemos observar que D1 ilustra en el Ejemplo 1, el compuesto 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol. Este compuesto es idéntico a la fórmula (I) de la reivindicación 1, cuando: $R^2 = OCH_3$, $R^{13} = H$ y $R^{17} = H$. Ambas líneas punteadas no representan un doble enlace.

En las reivindicaciones previas este compuesto también estaba cubierto por las Reivindicaciones 2 a 4, dependiente de la Reivindicación 1 y por el primer compuesto de la Reivindicación 5 dependiente de la Reivindicación 1. Por lo tanto, siguiendo el caso europeo y previniendo una eventual superposición de alcances con una hipotética solicitud colombiana equivalente al documento D1, hemos procedido a adaptar el actual pliego de reivindicaciones al pliego de reivindicaciones de la patente europea equivalente donde se excluye explícitamente el compuesto 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol.

5. Por último, me permito presentar una modificación de la página 12, líneas 18 a 22 del Capítulo Descriptivo, en donde se ha subsanado un error de traducción evidente del alemán (idioma original de la solicitud PCT) al español. Como podrá observarse, en dicho párrafo que se transcribe a continuación, existe una inconsistencia al decir:

“A no ser que además se especifique otra cosa, para los propósitos de la presente invención, éste 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.”

No queda claro a que se refiere el término “este”, por tanto, lo correcto es decir:

“A no ser que además se especifique otra cosa, para los propósitos de la presente invención, el radical arilo que opcionalmente puede estar sustituido, es un radical fenilo o 1- ó 2-naftilo, para lo cual se prefiere el radical fenilo”

La corrección de este error involuntario de traducción puede ser corroborada en la página 6 líneas

11 a 18 de la versión en idioma alemán de la solicitud equivalente PCT/EP2005/007314, una copia de la cual adjuntamos para referencia del Examinador.

6. Finalmente, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, se considera que se cumple con los requerimientos solicitados por el Examinador y se cumple con los requisitos establecidos por la Decisión 486. Por lo anterior solicito respetuosamente se proceda a otorgar el privilegio de patente para las reivindicaciones pendientes. En el evento que ese Despacho considere que persisten objeciones sobre cualquier reivindicación, solicito se emita un nuevo auto de fondo para atender dicha situación.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexos:

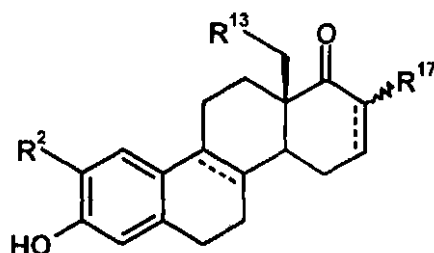
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Hoja Sustituta 12 del Capítulo Descriptivo
- Copia de la Solicitud equivalente PCT/EP2005/007314 en alemán.

6

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

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, aralquilo o alquilarilo, donde la porción arilo es un grupo fenilo y la porción alquilo es un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo alquilo 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, con la excepción del compuesto 2-metoxi-17a-oxo-17a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol.

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_5 , alquilo C_1-C_5 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 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

- 2-etoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
- 2-cloro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol; **2**
- 2-bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol; **3**
- 2-yodo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol; **4**

9

2-cloro-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol; 5^a
2-cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol; 5^b
2-bromo-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-(2-feniletil)-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol; 6
2-alil-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol; 7
2-alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
2-cloro-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol;
2-bromo-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol; 8
2-alil-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol;
2-propil-17a-oxo-17a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-metoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-etoxi-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-yodo-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-cloro-17 α -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-cloro-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-bromo-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-bromo-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-alil-17 α -fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-alil-17 β -Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
2-cloro-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol;
2-bromo-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol;
2-alil-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol;
2-propil-17a-oxo-17a-homo-18a-homocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;

6. 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.



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 17β -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 17β -HSD 1 *in vitro* que es más fuerte que la de los inhibidores de 17β -HSD 1 conocidos anteriormente.

A no ser que además se especifique otra cosa, para los propósitos de la presente invención, el radical arilo que opcionalmente puede estar sustituido, es un radical fenilo o 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, los radicales 2-,

(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, Birgitt [DE/DE];
Damaschkeweg 19, 07745 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/007314

(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

(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]; Reichenaustr. 43,
81243 München (DE). PETERS, Olaf [DE/DE]; Lan-
genhainer Str. 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,

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), 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).

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 alkyloxy group or a halogen atom, R¹³ represents a hydrogen atom or a methyl group, and R¹⁷ 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, R¹⁷
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 estrogen-abhängiger 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* 53 (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.

9

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 -Hydroxysteroiden 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. Peltoketo 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. Peltoketo 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, bsplw. 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) 689-695; 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].

In kultivierten Zellen unterstützt die HSD 1 teilweise die Reduktion von Androstendion und Androstandion. 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 Androstandion [L. Wu et al., *J. Biol. Chem.* 268 (1993) 12964-12969] 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 (1998) 1190-1193; M. Miettinen, *Breast Cancer Res. Treat.* 57(1999) 175-182].

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].

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].

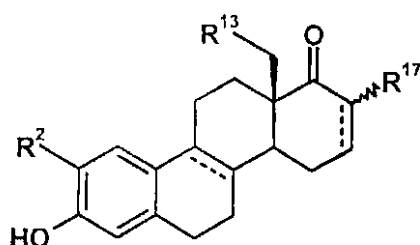
Auch bei Prostatacarcinomen ist 17 β -HSD 2 erniedrigt [J. P. Elo et al., *Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 705-712].

- M
- Unter den bisher entwickelten 17 β -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
- 5 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].
- 10 Zu den reversiblen Inhibitoren gehören 16,17-Pyrazol- oder 16,17-Isoxazol-estron-derivate [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.
- 15 Auger, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 64 (1998), 83-90].
- Ein Spezialfall als 17 β -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].
- 20 Die bisher bekannten sowohl reversiblen als auch die irreversiblen Inhibitoren besitzen nur eine mäßige Aktivität als 17 β -HSD 1 - Hemmer.
- Kürzlich wurde durch Modelling-Untersuchungen der erste Hybrid-Inhibitor gefunden [M. Tremblay, D. Poirier et al., *FASEB* 13 (2002) 1829-1831]. Der Hybrid-Inhibitor, bei
- 25 dem Estradiol mit Adenosin über eine Spacer aus 8 Methylengruppen an 16-Stellung verknüpft ist, hemmt die 17 β -HSD 1 als bisher bester Inhibitor mit einem IC₅₀-Wert von 52 nM.
- Aufgrund der Größe dieses Moleküls dürfte diese Verbindung nur schwer oral bioverfügbar sein. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass das Molekül mit anderen
- 30 NAD(P)(H)-abhängigen Enzymen eine Kreuzreaktion eingeht.
- Die 17 β -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,
- 35 können 17 β -HSD 1 - Hemmer unterstützend zur Behandlung von Estrogen-abhängigen Erkrankungen eingesetzt werden.

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

- | | | |
|----|--|---|
| 20 | R ²
R ¹³
R ¹⁷ | eine gesättigte oder ungesättigte C ₁ -C ₈ -Alkylgruppe, einen Aryl- oder einen Alkylarylrest, eine C ₁ -C ₈ -Alkyloxygruppe oder ein Halogenatom,
ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
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.

12

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 -Hydroxysteroid-dehydrogenase 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(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Die C₁-C₈-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-C₅-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-C₅-Alkoxy, C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₃-Alkenyl bzw. Brom oder Chlor und R¹³ ein Wasserstoffatom sind.

- 5 Die nachstehend genannten Verbindungen sowie deren Verwendung sind erfindungsgemäß bevorzugt:
- 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
 - 10 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-17α-Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a
 - 7) 2-Chloro-17β-Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b
 - 8) 2-Bromo-17α-Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 15 9) 2-Bromo-17β-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-17α-Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 13) 2-Allyl-17β-Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 20 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
 - 25 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-17α-Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 30 24) 2-Chloro-17β-Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 25) 2-Bromo-17α-Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 26) 2-Bromo-17β-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-17α-Fluoro-17a-oxo-17a-homo-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 - 35 29) 2-Allyl-17β-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

B

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

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 (Estronderivate 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
30 Umsatz von etwa 30% erreicht wird.

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 -HSD1

5

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

MK

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 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.

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.

25

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.

30

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.

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
10 der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0,01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

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

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

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
30 pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthalten.

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

15

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-
20 säure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, 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 Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder
35 Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, wenn 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, Busrelin
- 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) Antiestrogene wie Tamoxifen
- 9) Antisense Oligonukleotide
 - 10) EGF-Antikörper

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen

25 Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden.

1b

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 17a-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).

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 verseift 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. Cessac, *Steroids* **2002**, 67, 1065) sind entsprechend auf die 17a-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. Troisi 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 17a-Ketons kann wie von A.C. Stalford et al. (*Steroids* **1997**, 62, 750) oder auch S. Stavber et al. (*Synthesis* **2002**, 2609) 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-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(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 wässr. Natriumbicarbonatlsg. gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 10:1 $\rightarrow$ 7:1 $\rightarrow$ 5:1) lieferte 2.12 g (67%) 2-Methoxy-17a-oxo-
25 17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 1 als farblose Kristalle.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2**

- 307 mg (851 μmol) 3-Acetoxy-2-chloro-17a-oxo-17a-homoestra-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-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 2 als farblose Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.82 (m, 2H; 17-H, 6-CH₂), 5.39 (s, 1H; 3-OH), 6.72, 7.21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Beispiel 3

5 **2-Bromo-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(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.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.82 (m, 2H; 17-H, 6-CH₂), 5.41 (s, 1H; 3-OH), 6.73, 7.34 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

10

Beispiel 4

2-Iodo-17a-oxo-17a-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 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (ddd, J = 6.8, 14.1, 14.1 Hz, 1H; 17-H), 2.77-2.81 (m, 2 H; 6-CH₂), 5.29 (s, 1H; 3-OH), 6.71, 7.52 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Beispiel 5

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

20 60 mg (188 μmol) 2-Chloro-17a-oxo-17a-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-17α-Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5a und 2-Chloro-17β-Fluoro-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol 5b als farblose Feststoffe.

5a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (s, 3H; 18-CH₃), 5.32 (ddd, J_{HF} = 48.8, J_{HH} = 7.4, 12.5 Hz, 1H; 17β-H), 6.72, 7.21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) — ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 192.20 (dd, J = 48.9, 12.8 Hz).

30 5b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.21 (d, J = 3.1 Hz, 3H; 18-CH₃), 4.86 (ddd, J_{HF} = 49.2, J_{HH} = 3.9, 6.6 Hz, 1H; 17α-H), 6.73, 7.20 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) — ¹⁹F-NMR (CDCl₃): 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 erhielt 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, 42.89, 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.

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%ig) 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 1.8 g Cäsiumcarbonat 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 =

190

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, 10.5 Hz, 1H; =CHH), 5.37 (dd, J = 1.2, 17.2 Hz, 1H; =CHH), 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 Essigester versetzt und mit 1N Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. 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

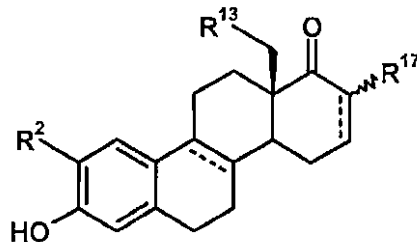
Beispiel 8

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

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 (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, 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 Aralkyl- oder einen Alkylarylrest, 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_5 -Alkoxy, C_1 - C_5 -Alkyl oder C_2 - C_3 -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

19

- 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-Homöoestra-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-Homöoestra-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-Homöoestra-1,3,5(10)-trienen nach einem der Ansprüche 6 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-Homöoestra-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-Homöoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie des Prostatakarzinoms.
13. Verwendung von 2-substituierten D-Homöoestra-1,3,5(10)-trienen nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose.
- 30 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 REPORT

20

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 base 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
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
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
	----- -/--
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document 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 *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 October 2005	08/11/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	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

21

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 Aktenzeichen

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 Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff 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*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. 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 EM-1424	1-14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Oktober 2005

Abschließungsdatum des internationalen Recherchenberichts

08/11/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Beauftragter

Watchorn, P

22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/007314

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