

OLARTERA


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE LA INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076578- -00000-0000

Dep. 2007-11-14 15:37 Dep. 2020 NUCLEACION
Dep. 2007-11-14 15:37 Dep. 2020 NUCLEACION
Dep. 2007-11-14 15:37 Dep. 2020 NUCLEACION
Dep. 2007-11-14 15:37 Dep. 2020 NUCLEACION

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000115

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA

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/EP2005/014205 Fecha Diciembre 30, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/072467 Fecha Julio 13, 2006

6

TÍTULO (54): 18-METIL-19-NOR-17-PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONAS,
ASÍ COMO PREPARACIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN

7

Clasificación Internacional (51) C07J 53/00, A61P 5/34, A61K 31/585

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Diciembre 30, 2004

(31) Número de Solicitud

10 2004 063 864.0

9

Comprobante de pago No. 07-60.710

Fecha

26 de julio de 2007

27

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-039.649 Documento soporte del Cambio de nombre
- ☐ 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:

Juan Raisbeck

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/014205

BOHLMANN, Rolf
Kühler Weg 6a
14055 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

BITTLER, Dieter
Bölkauer Pfad 11
13503 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

KUENZER, Hermann
Turiner Strasse 4
13347 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

ESPERLING, Peter
Furkastrasse 15c
12107 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

MUHN, Hans-Peter
Markgrafenstrasse 61
13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
Rabenstrasse 5a
13503 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

FUHRMANN, Ulrike
Charlottenburger Ufer 4
10587 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

PRELLE, Katja
Laurinsteig 31
13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

BORDEN, Steffen
Ackerstrasse 80
13355 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

6
b

APOSTILLE
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Dimitri R E M P E N _____

3. en su calidad de Notario en Berlín _____

4. está proveída con el sello
del Notario _____

confirmado

5. en Berlín

6. el 02.05.2007

7. por el presidente de la audiencia provincial en Berlín

8. bajo el número. 9101 a E-F 2563/07

9. Sello

10. Firma
p.o. (por order)

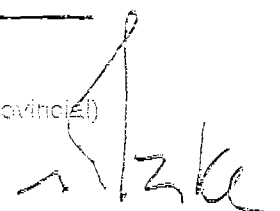


Firma ilegible

B ü n n i n g

(jueza presidente de la audiencia provincial)

AVR 95a



Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

7
7

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 02.05.2007

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

unter Nr. 9101a E-F 2563/07

9. Siegel/
Stempel

10. Unterschrift

Im Auftrage

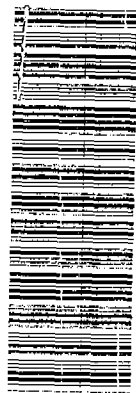
B ü n n i n g

(Vorsitzende Richterin am Landgericht)

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGITIMACION

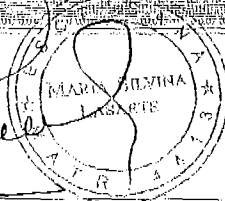
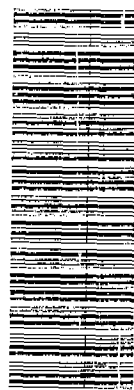
070312117346



CECBA - LEY 404 GCBA

APOSICION

070312054713



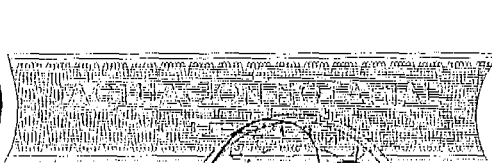
N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788.
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente 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 en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente 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 la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-

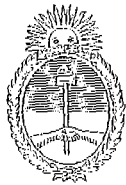


10

70

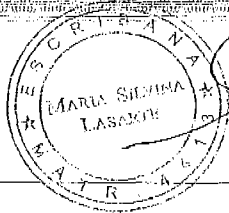
N 007422052

1 MÜLLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhabilitaciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuado por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



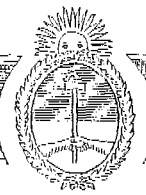
N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Nocske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO
DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continua-
ción hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue
una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso
en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legaliza-
ción de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este
estado la compareciente DICE: 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 la nombrada
apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compare-
ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la
Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prue-
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA-
RIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con
su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788,
interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA
COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el
número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scar-
daccione – Escribana – Mat. 4527.”.- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la
escritura de referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a)
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus-
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-

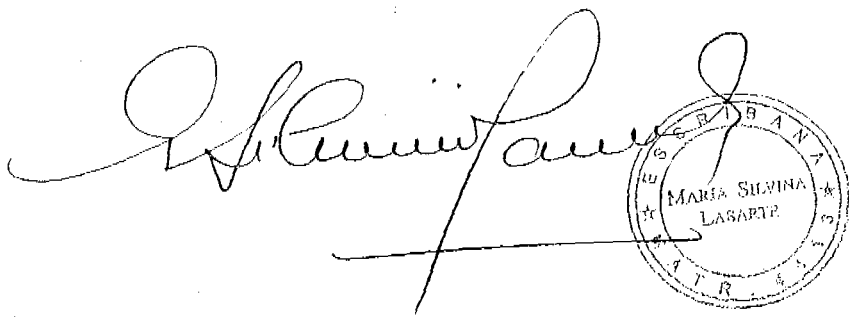


12
12

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

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




(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
13. Juli 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/072467 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/014205

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Dezember 2005 (30.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 063 864.0
30. Dezember 2004 (30.12.2004) 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): **BOHLMANN, Rolf** [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). **BITTLER, Dieter** [DE/DE]; Bölkauer Pfad 11, 13503 Berlin (DE). **KUENZER, Hermann** [DE/DE]; Turiner Strasse 4, 13347 Berlin (DE). **ESPERLING, Peter** [DE/DE]; Furkastrasse 15c, 12107 Berlin (DE). **MUHN, Hans-Peter** [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE).

FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstrasse 5a, 13503 Berlin (DE). **FUHRMANN, Ulrike** [DE/DE]; Charlottenburger Ufer 4, 10587 Berlin (DE). **PRELLE, Katja** [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE). **BORDEN (FRÜHER KURZ), Steffen** [DE/DE]; Ackerstrasse 80, 13355 Berlin (DE).

(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, DE, DK, DM, DZ, EC, EL, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

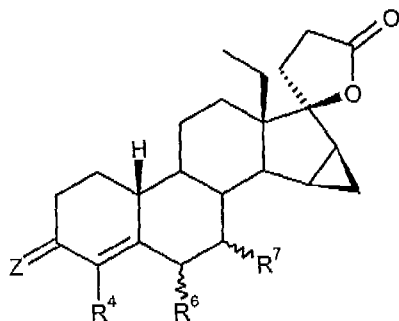
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GI, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 18-METHYL-19-NOR-17-PREGN-4-EN-21,17-CARBO- LACTONES AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS COMPRISING THE SAME

(54) Bezeichnung: 18-METHYL-19-NOR-17-PREGN-4-EN-21,17-CARBO- LACTONE, SOWIE DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE

(I)



(57) Abstract: The invention relates to novel 18-methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactones of general formula (I), where Z = O, H₂, =NOR or =NNHSO₂R, where R = H, a straight- or branched-chain 1-4 or 3-4 C alkyl group, R⁴ = H, halogen, methyl or trifluoromethyl, R⁶ and/or R⁷ can be α- or β-positioned and independently = branched- or straight-chain 1-4 or 3-4 alkyl, or R⁶ = H and R⁷ = α- or β-positioned, straight- or branched-chain 1-4 or 3-4 C alkyl, or R⁶ and R⁷ = H, or R⁶ and R⁷ together = α- or β-positioned methylene or an additional bond. The novel compounds have gestagenic and antimineralocorticoid activity and are suitable for the production of pharmaceutical preparations, for example, for oral contraception and the treatment of pre-, peri- and post-menopausal pain.

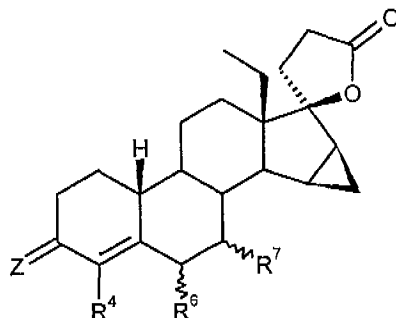
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel (I) worin Z ein Sauerstoffatom, zwei

Wasserstoffatome, eine Gruppierung =NOR oder =NNHSO₂R, wobei R ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Trifluormethylgruppe, R⁶ und/oder R⁷ α- oder β-ständig sein kann und unabhängig voneinander eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R⁶ ein Wasserstoffatom und R⁷ eine α- oder β-ständige, gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R⁶ und R⁷ je ein Wasserstoffatom oder R⁶ und R⁷ gemeinsam eine α- oder β-ständige Methylengruppe oder eine zusätzliche Bindung bedeuten. Die neuen Verbindungen verfügen über gestagene und antimineralocorticoide Wirkung und sind zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, beispielsweise für die orale Kontrazeption und die Behandlung prä-, peri- und postmenopausaler Beschwerden geeignet.

WO 2006/072467 A1

18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactone, sowie diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel I



Formel 1

worin

Z ein Sauerstoffatom, zwei Wasserstoffatome, eine Gruppierung =NOR oder =NNHSO₂R, wobei R ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Trifluormethylgruppe,

R⁶ und/oder R⁷ α- oder β-ständig sein kann und unabhängig voneinander eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

R⁶ ein Wasserstoffatom und R⁷ eine α- oder β-ständige, gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

R^6 und R^7 je ein Wasserstoffatom oder

R⁶ und R⁷ gemeinsam eine α- oder β-ständige Methylengruppe oder eine zusätzliche Bindung

bedeuten.

Z steht vorzugsweise für ein Sauerstoffatom.

Im Falle, daß Z für eine Gruppierung =NOR oder =NNHSO₂R steht, ist R vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen kommt eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder eine n-Butylgruppe bzw. eine iso-Propyl-, iso- oder tert.-Butylgruppe in Betracht.

R⁴ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Als Halogenatom R⁴ kommt ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome in Frage; Chlor ist unter diesen bevorzugt.

Im Falle, daß R⁶ und/oder R⁷ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, kommt hierfür eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder eine n-Butylgruppe bzw. eine iso-Propyl-, iso- oder tert.-Butylgruppe in Betracht.

R⁶ und R⁷ stehen vorzugsweise für ein Wasserstoffatom und eine Methylgruppe oder gemeinsam für eine Methylengruppe oder eine Doppelbindung.

Nachstehend genannte Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt:

18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton

18-Methyl-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

18-Methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

7 α ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

7 β ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

3-Hydroxylamino-18-methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

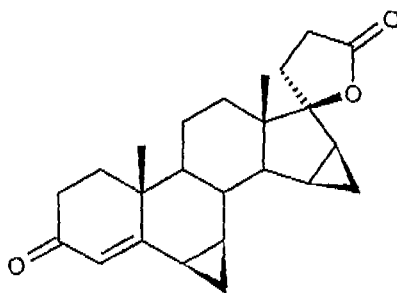
4-Chlor-18-methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

7 α -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

19
~~19~~ 1

7 β -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 α -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 β -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

Drospirenon (6 β ,7 β -15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton) ist ein neues Gestagen, welches beispielsweise in dem oralen Kontrazeptivum YASMIN[®] und dem Präparat ANGELIQ[®] zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden (beide SCHERING AG) enthalten ist. Aufgrund seiner vergleichsweise geringen Affinität zum Gestagenrezeptor und seiner vergleichsweise hohen Ovulationshemmdosis ist



Drospirenon

Drospirenon in YASMIN[®] in der relativ hohen täglichen Dosis von 3 mg enthalten. Drospirenon zeichnet sich dadurch aus, daß es zusätzlich zur gestagenen Wirkung über aldosteronantagonistische (antimineralcorticoide) sowie antiandrogene Wirkung verfügt. Diese beiden Eigenschaften machen das Drospirenon in seinem pharmakologischen Profil dem natürlichen Gestagen Progesteron sehr ähnlich, welches aber anders als das Drospirenon nicht ausreichend oral bioverfügbar ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die über eine stärkere Bindung an den Gestagenrezeptor verfügen als das Drospirenon und somit über höhere gestagene Potenz als das Drospirenon verfügen sollen. Dies soll sich letztlich in einer geringeren täglichen Dosierung manifestieren und zu einem geringeren Substanzbedarf an aktiver Verbindung führen.

20

20

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der hier beschriebenen 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel I gelöst. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I (und insbesondere die Verbindung 3b, siehe exp. Teil) sind als Konstitutionsisomere des Drospirenons anzusehen. Die neuen Verbindungen zeichnen sich im Gestagenrezeptor-Bindungstest unter Verwendung von Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat und von 3H-Progesteron als Bezugssubstanz durch eine höhere Affinität zum Gestagenrezeptor als Drospirenon und durch vergleichbare Affinität zum Mineralocorticoidrezeptor aus Rattennierenhomogenat aus. Die Bindung an den Gestagenrezeptor ist dabei überraschenderweise bis zu fünf mal so stark wie die des Drospirenons.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich überraschenderweise durch starke gestagene Wirksamkeit aus und sind im Schwangerschaftserhaltungs-Test an der Ratte nach subcutaner Applikation stark wirksam.

Durchführung des Schwangerschaftserhaltungstests an der Ratte:

In graviden Ratten induziert die Entfernung der Corpora lutea oder Kastration einen Abort. Durch die exogene Zufuhr von Progestinen (Gestagenen) in Kombination mit einer geeigneten Dosis eines Estrogens, gelingt die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Der Schwangerschaftserhaltungstest an ovariectomierten Ratten dient zur Bestimmung der peripheren gestagenen Aktivität einer Verbindung.

Ratten werden während des Proestrus über Nacht angepaart. Die Anpaarung wird am Morgen des darauf folgenden Tages durch die Begutachtung eines Vaginalabstriches kontrolliert. Die Anwesenheit von Spermien wird dabei als Tag 1 einer beginnenden Schwangerschaft bewertet. Am Tag 8 der Schwangerschaft werden die Tiere unter Etheranesthetie ovariectomiert. Die Behandlung mit Testverbindung und exogenem Estrogen (Estron, 5 µg/kg/Tag) wird von Tag 8 bis Tag 15 oder Tag 21 der Schwangerschaft einmal täglich subkutan ausgeführt. Die erste Anwendung am Tag 8 wird 2 Stunden vor der Kastration ausgeführt. Intakte Kontrolltiere erhalten ausschließlich Vehikel.

21
2X

Auswertung:

Am Ende des Versuches (Tag 15 oder Tag 21) werden die Tiere unter CO₂-Atmosphäre getötet und es werden lebende Föten (Föten mit schlagendem Herz) und Implantationsstellen (frühe Resorptionen und tote Föten einschließlich Autolyse und atrophische Plazenten) in beiden uterinen Hörnern gezählt. Am Tag 22 können Föten außerdem auf Missbildungen untersucht werden. In Uteri ohne Föten oder Implantationsstellen wird die Anzahl von Nidationsstellen durch Anfärben mit 10%iger Ammoniumsulfid-Lösung ermittelt. Die Schwangerschaftserhaltungsrate wird als Quotient aus der Anzahl der lebenden Föten und der gesamten Anzahl von Nidationsstellen (sowohl resorbierte und tote Föten als auch Nidationsstellen) berechnet. Für die Testsubstanz 18-Methyl-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton (Verb. 3a, siehe experimenteller Teil) wurde dabei eine schwangerschaftserhaltende Dosis (ED₅₀) von 120 μ g/kg/Tag ermittelt. Für Drospirenon beträgt dieser Wert 3,5 mg/kg/Tag.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verfügen über sehr starke gestagene Wirksamkeit bei gleichzeitiger schwacher Bindung an den Androgenrezeptor (Dissoziation).

Es wurde außerdem gefunden, daß erfindungsgemäße Verbindungen eine Kalium-retinierende, natriuretische (antimeralcorticoide) Wirkung in adrenaletomierten Ratten zeigen.

Aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit können die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I allein oder in Kombination mit Estrogen in pharmazeutischen Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden.

Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen in Kontrazeptionspräparaten soll 0,01 bis 5 mg, vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag betragen.

22
22

Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 0,1 bis 20 mg.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen synthetische Estrogene, vorzugsweise Ethinylestradiol, aber auch Mestranol in Betracht.

Das Estrogen wird in einer täglichen Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,04 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung prä-, peri- und postmenopausaler Beschwerden sowie in Präparaten für die Hormon-Substitutionstherapie (HRT) eingesetzt werden.

Als Estrogene in derartigen Präparaten kommen in erster Linie natürliche Estrogene zur Anwendung, vor allem das Estradiol oder dessen Ester, beispielsweise Estradiolvalerat oder auch konjugierte Estrogene (CEEs = Conjugated Equine Estrogens), wie sie beispielsweise im Präparat PREMARIN® enthalten sind.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

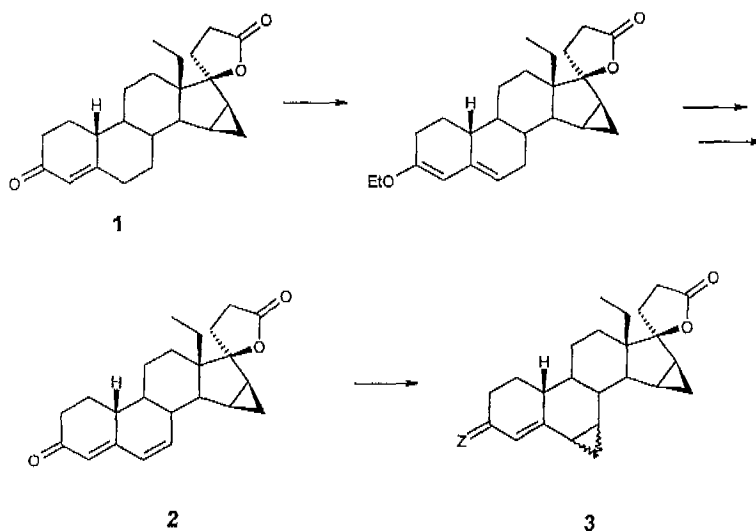
Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der

Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Substanzen in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß wie nachstehend beschrieben hergestellt. Die Syntheseroute für die neuartigen 18-Methyl-6,7-15,16-dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactone gemäß Schema 1 geht zum Beispiel von Verbindung 1 (DE 3402329) aus.

Die Einführung einer Δ^6 -Doppelbindung erfolgt zum Beispiel über Bromierung des 3,5-Dienamins oder durch eine modifizierte Dienoletherbromierung sowie anschließende Bromwasserstoffabspaltung (siehe z. B. J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265–374).



Schema 1

Die Dienoletherbromierung kann z. B. analog der Vorschrift von J.A. Zderic, Humberto Carpio, A. Bowers und Carl Djerassi in *Steroids* 1, 233 (1963) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie z. B. LiBr oder Li₂CO₃ in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 50–120°C oder aber indem die 6-

24
2A

Bromverbindungen in einem Lösungsmittel wie Collidin oder Lutidin erhitzt werden zu Verbindung 2 (Beispiel 1).

Verbindung 2 wird dann durch Methylenierung der Δ^6 -Doppelbindung nach bekannten Verfahren z.B. mit Dimethylsulfoxoniummethyld (siehe z. B. DE-A 11 83 500, DE-A 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291, 029; E. J. Corey und M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) in eine Verbindung 3 umgewandelt, wobei ein Gemisch der α - und β -Isomeren (Verbindungen 3a/3b) erhalten wird (das Verhältnis ist abhängig von den verwendeten Substraten und liegt bei ca. 1 : 1), das z. B. durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren getrennt werden kann.

Die Einführung eines Substituenten R^4 kann zum Beispiel ausgehend von einer Verbindung der Formel 3 durch Epoxidierung der Δ^4 -Doppelbindung mit Wasserstoffperoxid unter alkalischen Bedingungen und Umsetzung der entstandenen Epoxide in einem geeigneten Lösungsmittel mit Säuren der allgemeinen Formel $H-R^4$ behandelt, wobei $-R^4$ ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen sein kann, oder mit katalytischen Mengen Mineralsäure umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltenen 4-Bromverbindungen der allgemeinen Formel I (wobei $R^4 = \text{Brom}$) mit 2,2-Difluor-2-(fluorsulfonyl)essigsäuremethylester in Dimethylformamid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid umgesetzt.

Die Einführung einer 6-Methylengruppe kann zum Beispiel ausgehend von einem 3-Amino-3,5-dien-Derivat durch Umsetzung mit Formalin in alkoholischer Lösung unter Bildung einer 6 α -Hydroxymethylgruppe und anschließender saurer Wasserabspaltung z.B. mit Salzsäure in Dioxan/Wasser erfolgen. Die Wasserabspaltung kann aber auch in der Weise erfolgen, dass zunächst die Hydroxygruppe gegen eine bessere Fluchtgruppe ausgetauscht und dann eliminiert wird. Als Fluchtgruppen sind z. B. das Mesylat, Tosylat oder Benzoat geeignet (siehe DE-A 34 02 3291, EP-A. 0 150 157, US-A 4,584,288; K. Nickisch et al., *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der 6-Methylenverbindungen besteht in der direkten Umsetzung der 4(5) ungesättigten 3-Ketone mit Acetalen des Formaldehyds in Gegenwart von Natriumacetat mit z. B. Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid

25
25

in geeigneten Lösungsmitteln wie Chloroform (siehe z. B. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

Die 6-Methylenverbindungen können zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen R^6 gleich Methyl ist und R^6 und R^7 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden, genutzt werden.

Hierzu kann man z. B. ein von D. Burn et al. in *Tetrahedron* 21, 1619 (1965) beschriebenes Verfahren anwenden, bei dem eine Isomerisierung der Doppelbindung durch Erwärmen der 6-Methylenverbindungen in Ethanol mit 5% Palladium-Kohle-Katalysator, der entweder mit Wasserstoff oder durch Erwärmen mit einer geringen Menge Cyclohexen vorbehandelt wurde, erzielt werden. Die Isomerisierung kann auch mit einem nicht vorbehandelten Katalysator erfolgen, wenn zur Reaktionsmischung eine geringe Menge Cyclohexen zugesetzt wird. Das Auftreten geringer Anteile hydrierter Produkte kann durch Zugabe eines Überschusses an Natriumacetat verhindert werden.

Die Darstellung von 6-Methyl-4,6-dien-3-on-Derivaten kann aber auch direkt erfolgen (siehe K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Verbindungen, in denen R^6 eine α -Methylfunktion darstellt, können aus den 6-Methylenverbindungen durch Hydrierung unter geeigneten Bedingungen dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der exo-Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (E.A. Brande, R.P. Linstead und P.W.D. Mitchell, *J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Erhitzt man die 6-Methylenderivate in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, in Gegenwart eines Hydridonators, wie z. B. Cyclohexen, so kommt man in sehr guten Ausbeuten zu 6 α -Methylderivaten. Geringe Anteile an 6 β -Methylverbindung können sauer isomerisiert werden (siehe z. B. D. Burn, D. N. Kirk und V. Petrow, *Tetrahedron* 1619(1965)).

Auch die gezielte Darstellung von 6 β -Alkylverbindungen ist möglich. Hierfür werden die 4(5)-ungesättigten 3-Ketone z. B. mit Ethylenglycol, Trimethylorthoformiat in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, (z. B. p-Toluolsulfonsäure) zu den entsprechenden 3-Ketalen umgesetzt. Während dieser Ketalisierung isomerisiert die Doppelbindung in die Position 5(6). Eine selektive

26
26

Epoxidierung dieser 5(6)-Doppelbindung gelingt z. B. durch Verwendung organischer Persäuren, z. B. m-Chlorperbenzoesäure, in geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan. Alternativ hierzu kann die Epoxidierung auch mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von z. B. Hexachloraceton oder 3-Nitrotrifluoracetophenon erfolgen. Die gebildeten 5,6 α -Epoxide können dann unter Verwendung entsprechender Alkylmagnesiumhalogenide oder Alkylolithiumverbindungen axial geöffnet werden. Man gelangt so zu 5 α -Hydroxy-6 β -Alkylverbindungen. Die Spaltung der 3-Ketoschutzgruppe kann unter Erhalt der 5 α -Hydroxyfunktion durch Behandeln unter milden sauren Bedingungen (Essigsäure oder 4 n Salzsäure bei 0°C) erfolgen. Basische Eliminierung der 5 α -Hydroxyfunktion mit z. B. verd. wäßriger Natronlauge ergibt die 3-Keto-4-en-Verbindungen mit einer β -ständigen 6-Alkylgruppe. Alternativ hierzu ergibt die Ketalspaltung unter drastischeren Bedingungen (wäßrige Salzsäure oder eine andere starke Säure) die entsprechenden 6 α -Alkylverbindungen.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Z für ein Sauerstoffatom steht, können gewünschten falls durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart eines tertiären Amins bei Temperaturen zwischen -20 und +40°C in ihre entsprechenden Oxime überführt werden (allgemeine Formel I mit Z in der Bedeutung von =NOH, wobei die Hydroxygruppe syn- oder antiständig sein kann). Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triäthylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5- Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,5- Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU), wobei Pyridin bevorzugt ist. Dies geht analog wie es in WO 98/24801 für die Herstellung entsprechender 3-Oximino-Derivate des Drospirenons beschrieben ist.

Die Entfernung der 3-Oxogruppe zur Herstellung eines Endprodukts der allgemeinen Formel I mit Z in der Bedeutung von zwei Wasserstoffatomen kann beispielsweise nach der in DE-A 28 05 490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung eines Thioketals der 3-Ketoverbindung erfolgen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

-2-7
**Beispiel 1****18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton**

Zu einer Lösung von 11.0 g 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton (DE3402329) in 110 ml Dioxan gab man 11 ml o-Ameisensäuretriethylester sowie 11 ml Dioxan / Schwefelsäure (12+0.42). Man erhielt 14.4 g 3-Ethoxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17-pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton als Rohprodukt. Dieses wurde in 380 ml Aceton gelöst, mit 2.3 ml Pyridin, 10.3 g Natriumacetat, 28 ml Wasser sowie 7.6 g N-Bromsuccinimid versetzt, und 0.5 Stunden bei Eisbadtemperatur gerührt. Anschließend rührte man in Eiswasser ein, filtrierte den Niederschlag ab, wusch mit Wasser, nahm den Niederschlag in Dichlormethan auf, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Man erhielt 17 g 6-Brom-18-methyl-3-oxo-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton als Rohprodukt. Dieses wurde in 170 ml Dimethylformamid gelöst, mit 6.65 g Lithiumbromid sowie 7.87 g Lithiumcarbonat eine Stunde bei 100 °C gerührt. Anschließend rührte man in Eiswasser ein, filtrierte den Niederschlag ab, wusch mit Wasser, nahm den Niederschlag in Dichlormethan auf, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton erhält man 6.5 g 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton (Verbindung 2 in Schema 1) vom Schmelzpunkt 187 °C

Beispiel 2**18-Methyl-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton**

Eine Lösung von 5.8 g 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 200 ml Dimethylsulfoxid wurde mit 9.06 g Trimethylsulfoxoniumiodid und 1.613 g Natriumhydrid (55%ige Suspension in Öl) versetzt, und 20 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend rührte man in Eiswasser ein, stellte schwach sauer, filtrierte den Niederschlag ab, nahm den Niederschlag in Dichlormethan auf, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat, engte im Vakuum ein, und chromatographierte an Kieselgel mit Hexan / Aceton. Nach Umkristallisation der

23
20

Fraktion III aus 2-Propanol/Aceton erhielt man 0.8 g 18-Methyl-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton (Verbindung 3a) als Kristalle vom Schmelzpunkt 262 °C. $[\alpha]_D = +89.7^\circ$ (Methanol, c = 10.15 mg/ml)

Beispiel 3

18-Methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

Nach der Methode des Beispiels 2 erhielt man nach der Chromatographie als Fraktion IV 0.9 g 18-Methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton (Verbindung 3b) als Feststoff vom Schmelzpunkt 189-190 °C. $[\alpha]_D = -121.4^\circ$ (Chloroform, c = 10.7 mg/ml) und $[\alpha]_D = +137.9^\circ$ (Methanol, c = 10.63 mg/ml)

Beispiel 4

7 α ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

In eine Lösung von 0.4 g 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 7 ml Tetrahydrofuran gab man bei Raumtemperatur 12 mg Kupfer-I-chlorid und rührte 10 Minuten bevor man auf -15 °C abkühlte, mit 75 mg Aluminiumchlorid versetzte, 30 Minuten bei dieser Temperatur rührte, mit 0.8 ml Methylmagnesiumbromidlösung (3 M in Diethylether) tropfenweise versetzte, und eine Stunde bei -10 °C rührte. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit bei -10 °C mit 4n-Salzsäure versetzt, 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeeengt, und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Nach Umkristallisation der Fraktion I erhielt man 182 mg 7 α ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton als Kristalle vom Schmelzpunkt 250 °C. $[\alpha]_D = 53.1 \pm 0.3^\circ$ (Chloroform, c = 10.3 mg/ml)

27
Beispiel 5**7 β ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton**

Nach der Methode des Beispiels 4 erhielt man nach der Chromatographie als Fraktion II 36 mg 7 β ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton als Feststoff vom Schmelzpunkt 226 °C. $[\alpha]_D = 9.0 \pm 0.5^\circ$ (Chloroform, c = 10.2 mg/ml).

Beispiel 6**7 α -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton**

In eine Lösung von 0.5 g 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 10 ml Tetrahydrofuran gab man bei Raumtemperatur 15 mg Kupfer-I-chlorid und rührte 10 Minuten bevor man auf -15 °C abkühlte, mit 93 mg Aluminiumchlorid versetzte, 30 Minuten bei dieser Temperatur rührte, mit 1.0 ml Ethylmagnesiumbromidlösung (3 M in Diethylether) tropfenweise versetzte, und eine Stunde bei -10 °C rührte. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit bei -10 °C mit 3 ml 2n-Salzsäure versetzt, 0.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeeengt, und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Nach Umkristallisation der Fraktion I erhielt man 180 mg 7 α -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton als Kristalle vom Schmelzpunkt 205-208 °C. $[\alpha]_D = +34.4 \pm 0.3^\circ$ (Chloroform, c = 10.3 mg/ml)

Beispiel 7**7 β -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton**

Nach der Methode des Beispiels 6 erhielt man nach der Chromatographie als Fraktion II 110 mg 7 β -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-

30
30

carbolacton als Feststoff vom Schmelzpunkt 169-171 °C. $[\alpha]_D = +30.8 \pm 0.5^\circ$
(Chloroform, c = 10.1 mg/ml).

Beispiel 8

18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 α -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

In eine Lösung von 0.5 g 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 10 ml Tetrahydrofuran gab man bei Raumtemperatur 15 mg Kupfer-I-chlorid und rührte 10 Minuten bevor man auf -15 °C abkühlte, mit 93 mg Aluminiumchlorid versetzte, 30 Minuten bei dieser Temperatur rührte, mit 1.5 ml Propylmagnesiumbromid-Lösung (2 M in Tetrahydrofuran) tropfenweise versetzte, und eine Stunde bei -10 °C rührte. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit bei -10 °C mit 3 ml 2N-Salzsäure versetzt, 0.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingengt, und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Nach Umkristallisation der Fraktion I erhielt man 177 mg 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 α -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton als Kristalle vom Schmelzpunkt 167.5 °C. $[\alpha]_D = +31.2 \pm 0.3^\circ$ (Chloroform, c = 10.1 mg/ml)

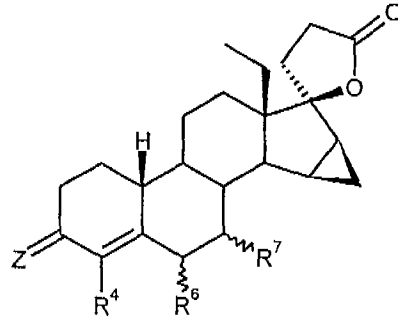
Beispiel 9

18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 β -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

Nach der Methode des Beispiels 8 erhielt man nach der Chromatographie als Fraktion II 105 mg 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 β -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton als Feststoff vom Schmelzpunkt 90.9 °C. $[\alpha]_D = +27.4 \pm 0.4^\circ$ (Chloroform, c = 10.3 mg/ml).

31
A**Patentansprüche**

1. 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel I



Formel I

worin

Z ein Sauerstoffatom, zwei Wasserstoffatome, eine Gruppierung =NOR oder =NNHSO₂R, wobei R ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Trifluormethylgruppe,

R⁶ und/oder R⁷ α- oder β-ständig sein kann und unabhängig voneinander eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R⁶ ein Wasserstoffatom und R⁷ eine α- oder β-ständige, gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R⁶ und R⁷ je ein Wasserstoffatom oder R⁶ und R⁷ gemeinsam eine α- oder β-ständige Methylengruppe oder eine zusätzliche Bindung

bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Z für ein Sauerstoffatom steht.

32
32

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Z für eine Gruppierung =NOR oder =NNHSO₂R und R darin für ein Wasserstoffatom steht.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁴ ein Wasserstoffatom ist.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁴ ein Chloratom ist.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁶ für ein Wasserstoffatom und R⁷ für eine Methylgruppe stehen.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁶ für ein Wasserstoffatom und R⁷ für eine Propylgruppe stehen.
8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine Methylengruppe stehen.
9. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine Doppelbindung stehen.
10. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton,
18-Methyl-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton,
18-Methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton,
7 α ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton,
7 β ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton,
3-Hydroxylamino-18-methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton,
4-Chlor-18-methyl-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton
7 α -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton

33
33

7 β -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 α -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-7 β -propyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton.

11. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger.

12. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 11, außerdem enthaltend mindestens ein Estrogen.

13. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 12 enthaltend Ethinylestradiol.

14. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 12, enthaltend ein natürliches Estrogen.

15. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 14, enthaltend Estradiol.

16. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 14, enthaltend Estradiolvalerat.

17. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 14, enthaltend mindestens ein konjugiertes Estrogen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/014205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J53/00 A61K31/585 A61P5/34

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)

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 30 22 337 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN; SCHERING AG, 1000 BERLIN UND 4709 BE) 7 January 1982 (1982-01-07) the whole document	1-17
Y	NICKISCH, K. ET AL: "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, 1991, pages 2464-2468, XP002375413 page 2464, column 2, paragraph 2 - page 2465, column 1, paragraph 1	1-17
A	DE 34 02 329 A1 (SCHERING AG) 1 August 1985 (1985-08-01) cited in the application the whole document	1,11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2006

Date of mailing of the international search report

26/04/2006

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

MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/014205

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3022337	A1	07-01-1982	NONE
DE 3402329	A1	01-08-1985	AU 568715 B2 07-01-1988
		AU 3791285 A	01-08-1985
		CA 1267888 A1	17-04-1990
		DD 232281 A5	22-01-1986
		DK 15385 A	21-07-1985
		EP 0150157 A2	31-07-1985
		ES 8605535 A1	01-09-1986
		FI 850151 A	21-07-1985
		GR 850138 A1	13-05-1985
		HU 37631 A2	23-01-1986
		IE 57837 B1	21-04-1993
		IL 74066 A	31-07-1988
		JP 1850912 C	21-06-1994
		JP 5064638 B	16-09-1993
		JP 60161997 A	23-08-1985
		NO 850224 A	22-07-1985
		PT 79839 A	01-02-1985
		US 4584288 A	22-04-1986
		ZA 8500441 A	25-09-1985

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/014205

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07J53/00 A61K31/585 A61P5/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07J A61K A61P

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 30 22 337 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN; SCHERING AG, 1000 BERLIN UND 4709 BE) 7. Januar 1982 (1982-01-07) das ganze Dokument	1-17
Y	NICKISCH, K. ET AL: "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 34, 1991, Seiten 2464-2468, XP002375413 Seite 2464, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 2465, Spalte 1, Absatz 1	1-17
A	DE 34 02 329 A1 (SCHERING AG) 1. August 1985 (1985-08-01) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,11

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

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. April 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/04/2006

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 Bediensteter

MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/014205

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3022337	A1	07-01-1982	KEINE
DE 3402329	A1	01-08-1985	AU 568715 B2 07-01-1988
		AU 3791285 A	01-08-1985
		CA 1267888 A1	17-04-1990
		DD 232281 A5	22-01-1986
		DK 15385 A	21-07-1985
		EP 0150157 A2	31-07-1985
		ES 8605535 A1	01-09-1986
		FI 850151 A	21-07-1985
		GR 850138 A1	13-05-1985
		HU 37631 A2	23-01-1986
		IE 57837 B1	21-04-1993
		IL 74066 A	31-07-1988
		JP 1850912 C	21-06-1994
		JP 5064638 B	16-09-1993
		JP 60161997 A	23-08-1985
		NO 850224 A	22-07-1985
		PT 79839 A	01-02-1985
		US 4584288 A	22-04-1986
		ZA 8500441 A	25-09-1985

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
- (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional**
- (43) **Fecha de publicación internacional : 13 de julio de 2006 (13.07.2006)**
- (10) **Número de publicación internacional: WO 2006/072467 A1**

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
 C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)
 A61K 31/585 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2005/014205
- (22) **Fecha de presentación internacional:** 30 de diciembre de 2005
(30.12.2005)
- (25) **Idioma de la presentación:** alemán
- (26) **Idioma de la publicación:** alemán
- (30) **Antecedentes de prioridad:**
 10 2004 063 864.0 del 30 de diciembre de 2004 (30.12.2004) 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):** BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). BITTLER, Dieter [DE/DE]; Bölkauer Pfad 11, 13503 Berlin (DE). KUENZER, Hermann [DE/DE]; Turiner Strasse 4, 13347 Berlin (DE). ESPERLING, Peter [DE/DE]; Furkastrasse 15c, 12107 Berlin (DE). MUHN, Hans-Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstrasse 5a, 13503 Berlin (DE). FUHRMANN, Ulrike [DE/DE]; Charlottenburger Ufer 4, 10587 Berlin (DE). PRELLE, Katja [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE). BORDEN (antes KURZ) Steffen [DE/DE]; Ackerstrasse 80, 13355 Berlin (DE).
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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, 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:

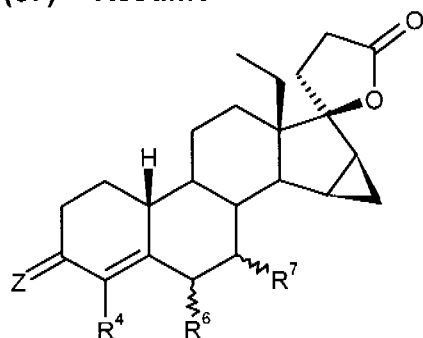
- con el informe de búsqueda internacional

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

(54) Título: 18-Metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactonas,

así como preparaciones farmacéuticas que las contienen

(57) Resumen

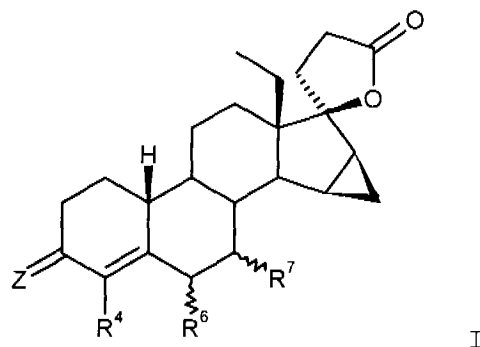


La presente invención describe las nuevas 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactonas de la fórmula general (I), en donde Z es un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, un grupo =NOR o =NNHSO₂R, en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono, R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o trifluorometilo, R⁶ y/o R⁷ pueden estar en posición α o β y son, de modo independiente entre sí, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono o R⁶ es un átomo de hidrógeno y R⁷ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada en posición α o β con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono o R⁶ y R⁷ son cada uno un átomo de hidrógeno o R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo metileno en posición α o β o un enlace adicional.

Los nuevos compuestos disponen de una acción gestagénica y antimineralocorticoide y son apropiados para producir preparados farmacéuticos, por ejemplo para la anticoncepción oral y el tratamiento de trastornos pre-, peri- y posmenopáusicos.

**18-Metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactonas,
así como preparaciones farmacéuticas que las contienen**

5 La presente invención se refiere a 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactonas de la fórmula general I



en donde

Z es un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, un grupo
10 =NOR o =NNHSO₂R, en donde R es un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4
o bien 3 a 4 átomos de carbono,

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo
metilo o trifluorometilo,

15 R⁶ y/o R⁷ pueden estar en posición α o β y son, de modo in-
dependiente entre sí, un grupo alquilo de cadena lineal
o ramificada con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono o

R⁶ es un átomo de hidrógeno y R⁷ es un grupo alquilo de ca-
dena lineal o ramificada en posición α o β con 1 a 4 o
20 bien 3 a 4 átomos de carbono o

R^6 y R^7 son cada uno un átomo de hidrógeno o

R^6 y R^7 son juntos un grupo metileno en posición α o β o un enlace adicional,

Z es preferentemente un átomo de oxígeno.

5 En el caso de que Z sea un grupo =NOR o =NNHSO₂R, R es preferentemente un átomo de hidrógeno.

 Para un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono, se tiene en cuenta un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, o bien un grupo
10 iso-propilo, iso- o ter.-butilo.

R^4 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

 Como átomo de halógeno R^4 , se tiene en cuenta un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo; entre ellos se prefiere el cloro.

15 En el caso de que R^6 y/o R^7 sean un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono, se tienen en cuenta entonces un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, o bien un grupo iso-propilo, iso- o ter.-butilo.

20 R^6 y R^7 son preferentemente un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, o juntos son un grupo metileno o un enlace doble.

 Se prefieren especialmente según la invención los compuestos mencionados a continuación:

25 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-

dien-21,17-carbolactona

18-metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-

4-en-21,17-carbolactona

18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-

5 4-en-21,17-carbolactona

7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-

en-21,17-carbolactona

7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-

en-21,17-carbolactona

10 3-hidroxilamino-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

4-cloro-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-

15 4-en-21,17-carbolactona

7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-

4-en-21,17-carbolactona

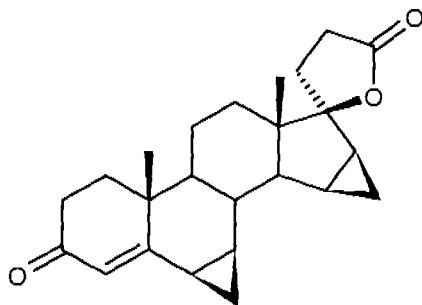
18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-

pregn-4-en-21,17-carbolactona

20 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

La drospirenona (6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona) es un nuevo gestágeno que está contenido, a modo de ejemplo, en el anticonceptivo oral
25 YASMIN® y el preparado ANGELIQ® para el tratamiento de tras-

tornos posmenopáusicos (ambos de SCHERING AG). Debido a su afinidad comparativamente baja con el receptor del gestágeno y su dosis inhibidora de la ovulación comparativamente alta



drospirenona

5 la drospirenona está contenida en YASMIN[®] en la dosis diaria relativamente alta de 3 mg.

La drospirenona se caracteriza porque dispone, además de la acción gestagénica, de una acción antagonista de la aldosterona (antimineralocorticoide) y de una acción antian-
10 drogénica. Estas dos propiedades hacen asemejar a la drospirenona en su perfil farmacológico al gestágeno natural progesterona, pero que, contrariamente a la drospirenona, no tiene suficiente biodisponibilidad oral.

Por ello, es objeto de la presente invención poner a
15 disposición compuestos que dispongan de un enlace con el receptor de gestágeno más fuerte que la drospirenona y, así, que dispongan de una potencia gestagénica más elevada que la drospirenona. Se debe manifestar, por último, en una dosis diaria más baja y conducir a una menor demanda de sustancia
20 de compuesto activo.

Este objeto se resuelve por medio de la preparación de

44
7
~~44~~

la 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona de la fórmula general I aquí descrita. Los compuestos de la fórmula general I (y en especial el compuesto 3b, ver parte exp.) deben ser considerados isómeros constitucionales de la drospirenona. Los nuevos compuestos se caracterizan en el ensayo de unión con el receptor de gestágeno usando citosol de homogenado de útero de conejo y de 3H-progesterona como sustancia de referencia por una mayor afinidad con el receptor de gestágeno que la drospirenona y por una afinidad comparable con el receptor del mineralocorticoide de homogenado de riñón de rata.

En este caso, la unión con el receptor de gestágeno es sorprendentemente hasta cinco veces más poderosa que la de la drospirenona.

Los compuestos según la invención se caracterizan, sorprendentemente, por una gran eficacia gestagénica y son muy eficaces en el ensayo de conservación de la preñez en la rata después de la aplicación subcutánea.

Realización el ensayo de conservación de la preñez en la rata:

En ratas grávidas, la eliminación del cuerpo lúteo o la castración induce un aborto. Por la administración exógena de progestinas (gestágenos) en combinación con una dosis apropiada de un estrógeno, da buen resultado la conservación de la preñez. El ensayo de conservación de la preñez en ra-

tas ovariectomizadas sirve para determinar la actividad gestagénica periférica de un compuesto.

Se aparean ratas por la noche durante el proestro. El apareamiento se controla a la mañana del día siguiente por inspección de un frotis vaginal. La presencia de esperma se evalúa en este caso como día 1 de un embarazo incipiente. El día 8 del embarazo, se ovariectomizan los animales bajo anestesia de éter. El tratamiento con el compuesto de ensayo y estrógeno exógeno (estrona, 5 µg/kg/día) se realiza desde el día 8 hasta el día 15 o día 21 del embarazo una vez por día por vía subcutánea. El primer uso el día 8 se efectúa 2 horas antes de la castración. Los animales de control intactos reciben exclusivamente vehículo.

Evaluación:

Al final del ensayo (día 15 o día 21), se sacrifica a los animales bajo una atmósfera de CO₂ y se cuentan fetos vivos (fetos con corazón latiente) y sitios de implante (resorciones tempranas y fetos muertos, incluyendo autólisis y placentas atróficas) en ambas trompas uterinas. El día 22 se pueden investigar las malformaciones de los fetos. En úteros sin fetos o sitios de implante, se calcula la cantidad de lugares de anidación por teñido con solución de sulfuro de amonio al 10%. La tasa de conservación de la preñez se calcula como cociente de la cantidad de fetos vivos y la cantidad total de sitios de anidación (tanto fetos resorbidos y

muertos, como también sitios de anidación).

Para la sustancia de ensayo 18-metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -
dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona
(compuesto 3a, ver parte experimental), se calculó una dosis
5 de conservación de la preñez (ED₅₀) de 120 μ g/kg/día. Para
la drospirenona, este valor es de 3,5 mg/kg/día.

Los compuestos según la invención de la fórmula general
I disponen de una eficacia gestagénica muy fuerte con un en-
lace débil simultáneo con el receptor de andrógenos (diso-
10 ciación).

Además, se halló que los compuestos según la invención
muestran una acción retentiva de potasio, natriurética (an-
timeralocorticoide) en ratas adrenalectomizadas.

Debido a su eficacia gestagénica, los nuevos compuestos
15 de la fórmula general I pueden usarse solos o en combinación
con estrógeno en preparados farmacéuticos para la anticon-
cepción.

Debido a su favorable perfil de acción, los compuestos
según la invención son particularmente apropiados para el
20 tratamiento de trastornos premenstruales, tales como cefa-
leas, humor depresivo, retención de agua y mastodinia.

La dosis de los compuestos según la invención en prepa-
rados anticonceptivos deberá ser de 0,01 a 5 mg, con prefe-
rencia de 0,01 a 2 mg por día.

25 La dosis diaria en el tratamiento de trastornos pre-

menstruales es de aproximadamente 0,1 a 20 mg.

Los componentes de acción gestagénica y estrogénica se aplican en preparados anticonceptivos preferentemente juntos, por vía oral. La dosis se administra preferentemente
5 una vez por día.

Como estrógenos se tienen en cuenta estrógenos sintéticos, preferentemente etinilestradiol, pero también mestranol.

El estrógeno se administra en una dosis diaria equivalente a 0,01 a 0,04 mg de etinilestradiol.
10

Los nuevos compuestos de la fórmula general I también se pueden aplicar en preparados farmacéuticos para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y posmenopáusicos, así como en preparados para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

15 Como estrógenos en tales preparados se emplean, en primer lugar, estrógenos naturales, sobre todo el estradiol o sus ésteres, p.ej. valerato de estradiol o también estrógenos conjugados (CEE = *Conjugated Equine Estrogens*), tal como se obtienen, p.ej., en el preparado PREMARIN®.

20 La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se realiza de una manera conocida en sí, elaborando el principio activo, eventualmente en combinación con un estrógeno, con las sustancias de soporte usuales en galénica, diluyentes, eventualmente correctores
25 del sabor, etc. y convirtiéndolo en la forma de aplicación

deseada.

Para la aplicación oral preferida se tienen en cuenta en especial comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones.

5 Para la aplicación parenteral son apropiadas en especial soluciones oleosas tales como, p.ej., soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semillas de algodón. Para aumentar la solubilidad, se pueden añadir solubilizantes tales como, p.ej., benzoato de bencilo o alcohol bencílico.

10

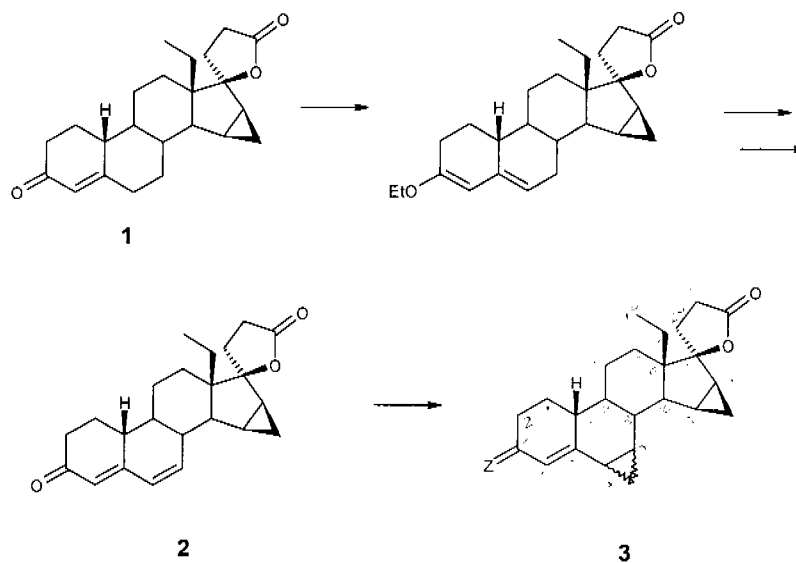
También es posible incorporar las sustancias según la invención en un sistema transdérmico y aplicarlas así por vía transdérmica.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan según la invención, tal como se describe más adelante.

15 La ruta de síntesis para las novedosas 18-metil-6,7-15,16-dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactonas según el esquema 1 parte, por ejemplo, del compuesto 1 (documento DE 3402329).

20 La introducción de un enlace doble Δ^6 se realiza, por ejemplo, por bromación de la 3,5-dienamina o por una bromación modificada de éter dienólico, así como posterior separación de bromuro de hidrógeno (ver, por ejemplo, J. Fried, J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, de Nostrand Reinhold Company 1972, p. 265-374).

25

49
~~49~~

Esquema 1

La bromación del éter dienólico se puede efectuar, por ejemplo, de forma análoga a la disposición de J. A. Zderic, Humberto Carpio, A. Bowers y Carl Djerassi en **Steroids** 1, 233 (1963). La separación del bromuro de hidrógeno resulta por calentamiento del compuesto de 6-bromo con reactivos básicos como, p.ej., LiBr o Li₂CO₃ en solventes apróticos como dimetilformamida a temperaturas de 50-120°C, pero también calentando los compuestos de 6-bromo en un solvente como colidina o lutidina para formar el compuesto 2 (Ejemplo 1).

El compuesto 2 se puede convertir luego por metilena- ción de enlace doble Δ^6 de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo, con metiluro de dimetilsulfoxonio (ver, por ejemplo, documentos DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291, 029; E. J. Corey y M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) en un compuesto 3, obteniendo

50
~~50~~

una mezcla de los isómeros α y β (compuestos 3a/3b) (la relación depende de los sustratos utilizados y es de aproximadamente 1:1), que se puede separar, p.ej., por cromatografía en cada uno de los isómeros.

5 La introducción de un sustituyente R^4 puede tratarse, por ejemplo, a partir de un compuesto de la fórmula 3, por epoxidación del enlace doble Δ^4 con peróxido de hidrógeno, en condiciones alcalinas, y reacción de los epóxidos generados en un solvente apropiado con ácidos de la fórmula general $H-R^4$, en donde $-R^4$ puede ser un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, o por reacción con cantidades catalíticas de ácido mineral y eventualmente haciendo reaccionar los compuestos de 4-bromo obtenidos de la fórmula general I (en donde $R^4 = \text{bromo}$) con éster metílico del ácido 2,2-difluoro-
10 2-(fluorosulfonil)acético en dimetilformamida en presencia de yoduro de cobre (I).

La introducción de un grupo 6-metileno se puede realizar, p.ej., a partir de un derivado de 3-amino-3,5-dieno por reacción con formalina en solución alcohólica, con la formación de un grupo 6 α -hidroximetilo y posterior separación
20 ácida de agua, p.ej., con ácido clorhídrico en dioxano/agua. Pero la separación del agua también se puede realizar de manera tal que primero se intercambie el grupo hidroxí por un mejor grupo lábil y luego se elimine. Como grupos lábiles
25 son apropiados, p.ej., el mesilato, el tosilato o el benzoa-

to (ver los documentos DE-A 34 02 3291, EP-A. 0 150 157, US-A 4,584,288; K.Nickisch et al., *J.Med.Chem.* 34, 2464 (1991).

Otra posibilidad para preparar los compuestos de 6-metileno consiste en la reacción directa de las 3-cetonas 4(5)-insaturadas con acetileno de formaldehído en presencia de acetato de sodio con, por ejemplo, oxocloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en solventes apropiados como cloroformo (ver, por ejemplo, K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

Los compuestos de 6-metileno pueden utilizarse para obtener compuestos de la fórmula general 1, en los cuales R^6 es igual a metilo y R^6 y R^7 forman juntos un enlace adicional.

Para ello se puede utilizar, por ejemplo, un procedimiento descrito por D. Burn et al. en *Tetrahedron* 21, 1619 (1965), en el que se obtiene una isomerización de un enlace doble por calentamiento de compuestos de 6-metileno en etanol con catalizador de paladio sobre carbón al 5%, que se pretrató ya sea con hidrógeno o por calentamiento con una escasa cantidad de ciclohexeno. La isomerización también se puede realizar con un catalizador no pretratado al añadir a la mezcla de reacción una escasa cantidad de ciclohexeno. La presencia de bajas cantidades de productos hidrogenados puede impedirse por medio de la adición de un exceso de acetato de sodio.

La obtención de derivados de 6-metil-4,6-dien-3-ona también puede resultar en forma directa (ver K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Los compuestos, en los que R^6 representa una función α -metilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de 6-metileno por hidrogenación en condiciones apropiadas. Los mejores resultados (hidrogenación selectiva de la función exo-metileno) se logran por hidrogenación de transferencia (E. A. Brande, R. P. Linstead y P. W. D. Mitchell, *J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Si se calientan los derivados de 6-metileno en un solvente apropiado como, por ejemplo, etanol, en presencia de un donante de hidruro como, por ejemplo, ciclohexeno, se obtienen derivados de 6α -metilo con muy buenos rendimientos. Las escasas partes de compuesto de 6β -metilo se pueden isomerizar de forma ácida (ver, por ejemplo, D. Burn, D. N. Kirk y V. Petrow, *Tetrahedron* 1619 (1965)).

Incluso es posible la obtención dirigida de compuestos de 6β -alquilo. Para ello se hacen reaccionar las 3-cetonas 4(5)-insaturadas por ejemplo con etilenglicol, ortoformiato de trimetilo en diclorometano en presencia de cantidades catalíticas de un ácido (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico) en los correspondientes 3-cetales. Durante esta cetalización se isomeriza el enlace doble en la posición 5(6). Se produce una epoxidación selectiva de este doble enlace 5(6), por ejemplo, al usar perácidos orgánicos, por ejemplo, ácido m-

B

cloroperbenzoico, en solventes apropiados como diclorometano. De modo alternativo, la epoxidación también puede realizarse con peróxido de hidrógeno en presencia de por ejemplo hexacloroacetona o 3-nitrotrifluoroacetofenona. Los epóxidos
5 5,6 α formados pueden abrirse luego de modo axial al usar los correspondientes halogenuros de alquilmagnesio o compuesto de alquil-litio. De esta manera se llega a compuestos de 5 α -hidroxi-6 β -alquilo. La separación del grupo protector 3-ceto puede realizarse por obtención de la función 5 α -hidroxi por
10 tratamiento en condiciones ácidas moderadas (ácido acético o ácido clorhídrico 4 N a 0 °C). La eliminación básica de la función 5 α -hidroxi con por ejemplo lejía de sosa acuosa diluida da como resultado los compuestos 3-ceto-4-eno con un grupo 6-alquilo en posición β . De modo alternativo, la separación de cetales en condiciones más drásticas (ácido clor-
15 hídrico acuoso u otro ácido fuerte) da como resultado los correspondientes compuestos de 6 α -alquilo.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en los que Z es un átomo de oxígeno, pueden convertirse, en caso deseado, por reacción con clorhidrato de hidroxilamina en
20 presencia de una amina terciaria a temperaturas de entre -20 y +40°C en sus correspondientes oximas (fórmula general I con Z en el significado de =NOH, en donde el grupo hidroxil puede estar en posición sin o anti). Las bases terciarias
25 apropiadas son, p.ej., trimetilamina, trietilamina, piridi-

15
47


na, N,N-dimetilaminopiridina, 1,5- diazabicyclo[4.3.0]non-5-
eno (DBN) y 1,5- diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), pre-
firiendo la piridina. Esto se realiza análogamente a lo des-
crito en el documento WO 98/24801 para la preparación de los
5 correspondientes derivados de 3-oxiimino de la drospirenona.

La separación del grupo 3-oxo para preparar un producto
final de la fórmula general I con Z en el significado de dos
átomos de hidrógeno se puede llevar a cabo de acuerdo con la
disposición indicada en el documento DE-A 28 05 490 por se-
10 paración reductora de un tiocetal del compuesto 3-ceto.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más deta-
lladamente la invención:

Ejemplo 1

18-Metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-
15 **21,17-carbolactona**

En una solución de 11,0 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-
3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona (documento DE
3402329) en 110 ml de dioxano se vertieron 11 ml de éster
trietílico del ácido o-fórmico, así como 11 ml de dioxano /
20 ácido sulfúrico (12 + 0,42). Se obtuvieron 14,4 g de 3-
etoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17-pregna-3,5-dien-
21,17-carbolactona como producto bruto. Éste se disolvió en
380 ml de acetona, se mezcló con 2,3 ml de piridina, 10,3 g
de acetato de sodio, 28 ml de agua y 7,6 g de N-bromosuc-
25 cinimida, y se agitó durante 0,5 horas a la temperatura del

baño de hielo. Luego se incorporó agitando en agua helada, el precipitado se filtró, se lavó con agua, el precipitado se extrajo en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 17 g
5 de 6-bromo-18-metil-3-oxo-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona como producto bruto. Éste se disolvió en 170 ml de dimetilformamida, se agitó con 6,65 g de bromuro de litio, así como 7,87 g de carbonato de litio durante una hora a 100 °C. Luego se agitó en agua helada, se filtró
10 el precipitado, se lavó con agua, se extrajo el precipitado en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano / acetona, se obtienen 6,5 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-
15 carbolactona (compuesto 2 en el esquema 1) con un punto de fusión de 187 °C.

Ejemplo 2

18-Metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

20 Una solución de 5,8 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona en 200 ml de dimetilsulfóxido se mezcló con 9,06 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 1.613 g de hidruro de sodio (suspensión al 55% en aceite), y se agitó durante 20 horas bajo argón a
25 temperatura ambiente. Luego se agitó en agua helada, se

56
19
56

acidificó ligeramente, se filtró el precipitado, se extrajo el precipitado en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se cromatografió en gel de sílice con hexano / acetona. Después de re-
5 cristalizar la fracción III de 2-propanol/acetona se obtuvieron 0,8 g de 18-metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona (compuesto 3a) como cristales de un punto de fusión de 262 °C. $[\alpha]_D = +89,7^\circ$ (metanol, c = 10,15 mg/ml).

10 **Ejemplo 3**

18-Metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

Según el método del ejemplo 2 se obtuvieron, después de la cromatografía como fracción IV, 0,9 g de 18-metil-6 β ,7 β -
15 15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona (compuesto 3b) en forma de sólido con un punto de fusión de 189-190 °C. $[\alpha]_D = -121,4^\circ$ (cloroformo, c = 10,7 mg/ml) y $[\alpha]_D = +137,9^\circ$ (metanol, c = 10,63 mg/ml).

Ejemplo 4

20 **7 α ,18-Dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona**

En una solución de 0,4 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona en 7 ml de tetrahidrofurano se vertieron a temperatura ambiente 12 mg
25 de cloruro de cobre I y se agitó durante 10 minutos, antes

20 57
CA

de enfriar hasta -15°C , mezclar con 75 mg de cloruro de aluminio, agitar durante 30 minutos a esta temperatura, mezclar gota a gota con 0,8 ml de solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) y agitar durante una hora a
5 -10°C . Para la elaboración se combinó la mezcla de reacción a -10°C con ácido clorhídrico 4 N, se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se cromatografió en gel de
10 sílice con hexano / acetato de etilo. Después de la recristalización de la fracción I, se obtuvieron 182 mg de $7\alpha,18$ -dimetil- $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona en forma de cristales con un punto de fusión de 250°C . $[\alpha]_D = 53,1 \pm 0,3^{\circ}$ (cloroformo, $c = 10,3 \text{ mg/ml}$).

15 **Ejemplo 5**

$7\beta,18$ -Dimetil- $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

De acuerdo con el método del ejemplo 4, se obtuvieron después de la cromatografía como fracción II, 36 mg de
20 $7\beta,18$ -dimetil- $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona en forma de sólido con un punto de fusión de 226°C . $[\alpha]_D = 9,0 \pm 0,5^{\circ}$ (cloroformo, $c = 10,2 \text{ mg/ml}$).

Ejemplo 6

7α -Etil-18-metil- $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

25

En una solución de 0,5 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona en 10 ml de tetrahidrofurano se vertieron a temperatura ambiente 15 mg de cloruro de cobre I y se agitó durante 10 minutos antes de
5 enfriar hasta -15 °C, mezclar con 93 mg de cloruro de aluminio, agitar durante 30 minutos a esta temperatura, mezclar gota a gota con 1,0 ml de solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico), y agitar durante una hora a -10 °C. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó a
10 -10 °C con 3 ml de ácido clorhídrico 2 N, se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se cromatografió en gel de sílice con hexano / acetato de etilo. Después de recrystalizar la fracción I, se obtuvieron 180 mg de 7 α -etil-18-metil-
15 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona en forma de cristales con un punto de fusión de 205-208 °C. $[\alpha]_D = +34,4 \pm 0,3^\circ$ (cloroformo, c = 10.3 mg/ml).

Ejemplo 7

20 **7 β -Etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona**

De acuerdo con el método del ejemplo 6, se obtuvieron después de la cromatografía como fracción II 110 mg de 7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-en-
25 21,17-carbolactona en forma de sólido con un punto de fusión

59
22
69

de 169-171 °C. $[\alpha]_D = +30,8 \pm 0,5^\circ$ (cloroformo, $c = 10,1$ mg/ml).

Ejemplo 8

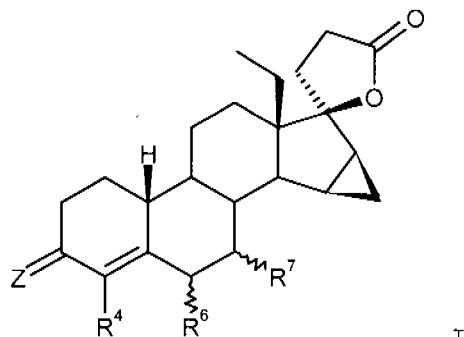
18-Metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona

En una solución de 0,5 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona en 10 ml de tetrahidrofurano, se vertieron a temperatura ambiente 15 mg de cloruro de cobre I y se agitó durante 10 minutos antes de enfriar hasta -15 °C, mezclar con 93 mg de cloruro de aluminio, agitar durante 30 minutos a esta temperatura, mezclar gota a gota con 1,5 ml de solución de bromuro de propilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano) y agitar durante una hora a -10 °C. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó a -10 °C con 3 ml de ácido clorhídrico 2 N, se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se cromatografió en gel de sílice con hexano / acetato de etilo. Después de la recristalización de la fracción I, se obtuvieron 177 mg de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona en forma de cristales con un punto de fusión de 167,5°C. $[\alpha]_D = +31,2 \pm 0,3^\circ$ (cloroformo, $c = 10,1$ mg/ml).

Ejemplo 9

REIVINDICACIONES

1. 18-Metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona de la fórmula general I



I

5 en donde

Z es un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, un grupo =NOR o =NNHSO₂R, en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono,

10 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o trifluorometilo,

R⁶ y/o R⁷ pueden estar en posición α o β y, de modo independiente entre sí, son un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono o

15

R⁶ es un átomo de hidrógeno y R⁷ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada en posición α o β con 1 a 4 o bien 3 a 4 átomos de carbono o

R⁶ y R⁷ son cada uno un átomo de hidrógeno o

20 R⁶ y R⁷ son juntos un grupo metileno en posición α o β o un

62
25
~~62~~

enlace adicional.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es un átomo de oxígeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es un grupo =NOR o =NNHSO₂R y R es allí un átomo de hidrógeno.

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno.

10 5. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es un átomo de cloro.

6. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁶ es un átomo de hidrógeno y R⁷ es un grupo metilo.

15 7. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁶ es un átomo de hidrógeno y R⁷ es un grupo propilo.

8. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁶ y R⁷ son juntos un grupo metileno.

20 9. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁶ y R⁷ son juntos un enlace doble.

10. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, a saber

63
26
67

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-
dien-21,17-carbolactona,

18-metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-
4-en-21,17-carbolactona,

5 18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-
4-en-21,17-carbolactona,

7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-
en-21,17-carbolactona,

7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-
10 en-21,17-carbolactona,

3-hidroxilamino-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-19-
nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona,

4-cloro-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-
17-pregn-4-en-21,17-carbolactona,

15 7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-
4-en-21,17-carbolactona,

7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-
4-en-21,17-carbolactona,

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-
20 pregn-4-en-21,17-carbolactona,

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 β -propil-19-nor-17-
pregn-4-en-21,17-carbolactona.

11. Preparados farmacéuticos que contienen al me-
nos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, así co-
25 mo un portador farmacéuticamente inocuo.

65
f5

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

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

Referencia del solicitante o del agente 53297AWO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2005/014205	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 30.12.2005	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 30.12.2004
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 3 hojas.

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

1. **Fundamentos del Informe**

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al , que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (regla 23.1 (b)).

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

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

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

4. Con respecto al título,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

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

6. Con respecto a las **ilustraciones**

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

- ☐ sugerida por el solicitante.
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/014205

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD C07J53/00 A61K31/585 A61P5/34		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. AMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) C07J A61K A61P		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
Y	DE 30 22 337 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN; SCHERING AG, 1000 BERLIN UND 4709 BE) 7 de enero de 1982 (1982.01.07) todo el documento	1-17
Y	NICKISCH, K. ET AL : "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,6-methylene-17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 34, 1991, pp. 2464;2468 página 2464 column 2, párrafo 2 - página 2465 column 1, párrafo 1	1-17
A	DE 34 02 329 A1 (SCHERING AG) 1 de agosto de 1985 (1985.08.01) mencionado en la solicitud todo el documento	1, 11
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T"
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"X"
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	"Y"
		publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
		"&"
		publicación que es miembro de la misma familia
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 3 de abril de 2006		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 26.04.2006
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado MATES VALDIVIESO, J

66
66

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53297AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/014205	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/12/2005	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/12/2004
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

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

1. **Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf

☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde

☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I

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

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

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

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

6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

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

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

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/014205

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07J53/00 A61K31/585 A61P5/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07J A61K A61P

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 30 22 337 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN; SCHERING AG, 1000 BERLIN UND 4709 BE) 7. Januar 1982 (1982-01-07) das ganze Dokument	1-17
Y	NICKISCH, K. ET AL: "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 34, 1991, Seiten 2464-2468, XP002375413 Seite 2464, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 2465, Spalte 1, Absatz 1	1-17
A	DE 34 02 329 A1 (SCHERING AG) 1. August 1985 (1985-08-01) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1, 11

☐ 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

"I" 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 Benützung, 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. April 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/04/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

MATES VALDIVIELSO, J

71
X

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53297AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/014205	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30.12.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30.12.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. C07J53/00		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>5</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☐ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um ☐ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Berichts ☐ 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 Artikel 35(2) 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		
Datum der Einreichung des Antrags 2006-10-30	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.03.2007	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  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 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter MATES VALDIVIELSO, J Tel. +31 70 340-9522	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/014205

72
72

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/014205

73
97

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche <u>1-17</u>
	Nein: Ansprüche :
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche <u>1-17</u>
	Nein: Ansprüche :
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: <u>1-17</u>
	Nein: Ansprüche: :

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

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

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: DE 30 22 337 A1, 7. Januar 1982.

D2: NICKISCH, K. et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 2464-2468.

D3: DE 34 02 329 A1, 1 August 1985.

1. Neuheit

Der Gegenstand der Ansprüche 1-17 unterscheidet sich von den in Dokumenten D1-D3 veröffentlichte Verbindungen, indem sie verschiedene Substituenten enthalten, nämlich entweder in 10- und 18-Stellungen, oder in 6- und 7-Stellungen. Folglich erfüllt die vorliegende Anmeldung die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-17 neu ist.

2. Erfinderische Tätigkeit

Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüchen 1-17 auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen. Es offenbart die gestagene Wirkung von Drospirenon und Präparate davon zur Kontrazeption und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von dieser Verbindung, indem eine Methylgruppe an der 10-Stellung nicht vorhanden ist und gleichzeitig eine weitere Methylgruppe an 18-Stellung verknüpft wird.



Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, neue Verbindungen herzustellen, die über höhere gestagene Potenz als das Drospirenon verfügen (Seite 3) und gleichzeitig eine vergleichbare Affinität zum Mineralcorticoidrezeptor aufweisen (Seite 4).

Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene Lösung beruht aus den folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

D2 kümmert sich um die gestagene und antimineralcorticoide Wirkung von mehreren Steroiden, die dieselbe Grundstruktur wie die Verbindungen in Anspruch 1 besitzen. In diesem Dokument wird behauptet, dass die höchste gestagene Potenz erreicht wird, wenn ein Wasserstoffatom in 10-Stellung und eine Ethylgruppe in 13-Stellung sind (Z. 9-11 in der linken Spalte auf S. 2265). Hingegen besitzt Verbindung 14, die dieses Substitutionsmuster aufweist, eine geringere antimineralcorticoide Wirkung als Drospirenon (S. 2265, linke Spalte unten). Folglich wäre es für den Fachmann im Angesicht des Standes der Technik nicht offensichtlich, dass die Verbindungen von Anspruch 1 die obengenannte technische Aufgabe lösen würden.

Die Ansprüche 2-17 sind entweder vom Anspruch 1 abhängig oder beziehen sich auf pharmazeutische Präparate, die die Verbindungen von Anspruch 1 enthalten. Daher erfüllen sie damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit.



No. 07-076578-00000-0000

Fecha: 2007-07-26 16:25:37

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTE/VI

Lve. 379 FASENACION

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 75



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[x]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

26 JUL 2007

Fecha

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

27
27

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

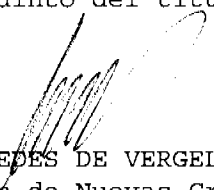
REFERENCIA	Radicación No.	7 76578
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/014205
	Fecha inicio fase nacional	30/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	12516

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 Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall