

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

CSA826380
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

0205

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-54214

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PRODROGAS DE SUSTANCIAS ERβ-SELECTIVAS, PROCESOS
PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPRENEN ESTOS PRODUCTOS

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania

A G. K 31/565

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 28 de Mayo de 2008

55



No. 08-054214-00000-0000

Fecha: 2008-05-28 16:14:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Evt. 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000107

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 Berlín,
Alemania,

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

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

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Gerd Müller; 2) Dirk Kosemund; 3) Ralf Wyrwa

Dirección: 1) Magdelstieg 132, 07745 Jena, Alemania; 2) Ulan-Bator-Str.
51, 99091 Erfurt Alemania; 3) Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemanes

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/011729

Fecha Noviembre 27, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/062877

Fecha Junio 7, 2007

6

Título (54) PRODROGAS DE SUSTANCIAS ERβ-SELECTIVAS, PROCESOS PARA
SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
ESTOS PRODUCTOS.

Clasificación Internacional (51) C07J 41/00, A61K 31/565, A61P 5/28, A61P 5/32,
A61P 15/00, A61P 19/10

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Noviembre 29, 2005

(31) Número de Solicitud

10.2005.057.224.3

9

Comprobante de pago No. 08-41,434

Fecha Mayo 23, 2008

10

ANEXOS☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-046.807

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

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

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECKFIRMA: 
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176989-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 41.434
FECHA : MAYO 23 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054214- -00000-0000

Fecha: 2008-05-28 16:14:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISREK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	330805	22/05/2008	4,537,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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 COMPARACE: 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 10°,
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-

CECBA - LEY 404 6025

LEGALIZACION

070312117346



\$23.00

13:51:46

12/03/2007

CECBA - LEY 404 6025

LEGALIZACION

070312054713



\$35.00

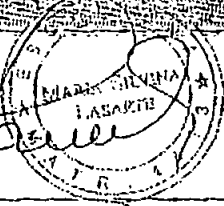
13:51:54

12/03/2007



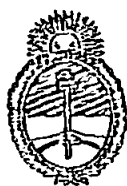
N 007422051

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 transcrito 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 jur-
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 transcrito dice: "MOE-



N 007422052

1 LLER & 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 inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramientos, 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, efectuada 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 contestada por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mí por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 -- Ambos de mi personal conocimiento -- Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlin, 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-
lin, está inscrita 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 Berlin. Berlin, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
roblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlin.- 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 Berlin, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlin, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lin, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlin -- 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 26
DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continua- 27
ción hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA 28
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue 29
una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso 30
en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legaliza- 31
ción de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este 32
estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y 33
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de 34
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada 35
apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compare- 36
ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la 37
Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prue- 38
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA- 39
RIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con 40
su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, 41
interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA 42
COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el 43
número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su 44
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scar- 45
daccione - Escribana - Mat. 4527".- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la 46
escritura de referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a) 47
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus- 48
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente 49
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare- 50



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



L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAIS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

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

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre



10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
CONSEJERA

(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
7. Juni 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/062877 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 41/00 (2006.01) A61P 5/32 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/011729

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. November 2006 (27.11.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 057 224.3
29. November 2005 (29.11.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGE-
SELLSCHAFT (DE/DE); Müllerstrasse 178, 13342
Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Gerd
(DE/DE); Magdelstieg 132, 07745 Jena (DE). KOSE-
MUND, Dirk (DE/DE); Ulan-Bator-Str. 51, 99091 Erfurt
(DE). WYRWA, Ralf (DE/DE); Burgstrasse 47, 07751
Rothenstein (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, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:

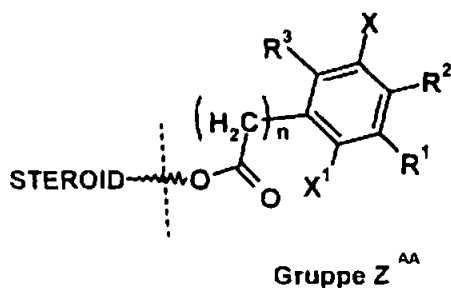
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 8. November 2007

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

(54) Title: PRODRUG ERβ-SELECTIVE SUBSTANCES, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMA-
CEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: PRODRUGS ERβ-SELEKTIVER SUBSTANZEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND
DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN



AA ... GROUP Z

allgemeinen Formel I binden nicht an den Estrogenrezeptor alpha und/ oder beta. Sie binden an Carboanhydrasen und hemmen
diese Enzyme.

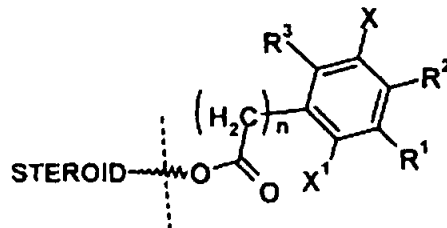
(II) (57) Abstract: The invention relates to a prodrugs of 9α-sub-
stituted estratrienes of general formula (I), wherein the Z group
is linked to a steroid, (I). The invention also relates to a methods
for the production thereof, pharmaceutical compositions which
contain said compounds, and to the use thereof. Said inventive
compounds of general formula (I) do not bond with the oestrogen
receptor alpha and/ or beta but they bond with carboanhydrases
and inhibitors of said enzymes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung stellt
Prodrugs von 9α-substituierten Estratrienen der allgemeinen
Formel (I) bereit, in denen die Gruppe Z an das Steroid gebunden
ist, (I) Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische
Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten sowie
Verwendung derselben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der
allgemeinen Formel I binden nicht an den Estrogenrezeptor alpha und/ oder beta. Sie binden an Carboanhydrasen und hemmen
diese Enzyme.

WO 2007/062877 A3

Prodrugs ER β -selektiver Substanzen, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

Die Erfindung betrifft Prodrugs ER β -selektiver Substanzen der allgemeinen Formel (I).



Gruppe Z

(I)

ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

- 10 Estrogene spielen im Organismus bei beiden Geschlechtern eine wichtige Rolle. Estrogene sind im reifenden Organismus in die Prägung von Geschlechtsmerkmalen involviert. Estrogene steuern bei beiden Geschlechtern die Umstellungen des Organismus während der Geschlechtsreifeung, wie den Wachstumsschub und anschließend die Beendigung des Knochenwachstums. In allen Phasen des Lebens spielen Estrogene bei beiden
- 15 Geschlechtern im Knochenstoffwechsel eine zentrale Rolle (1, 4). Ihr Verlust führt zum Abbau von Knochensubstanz und birgt das Risiko einer erhöhten Brüchigkeit des Knochens.

- Bei der Frau dominieren im Organismus die vom Ovar sezernierten Estrogene. In der Schwangerschaft bildet die Plazenta große Estrogenmengen. Beim Mann entstehen
- 20 Estrogene überwiegend „peripher“ durch die Aromatisierung von Testosteron oder der adrenalen Androgene in verschiedenen Erfolgsorganen, wie dem ZNS, dem Knochen oder dem Darmepithel. Diese Anpassung erlaubt die physiologischen Estrogeneffekte beim Mann bei sehr niedrigen Estradiolspiegeln im Blut. Bei Männern und Frauen mit einem genetischen Defekt der Aromatase oder des Estrogenrezeptors ist der Knochen bezüglich
- 25 Wachstum und Erhaltung massiv gestört (2).

Während für natürliche Estrogene bedingt durch ihre geringe orale Bioverfügbarkeit die orale Applikation (10) problematisch ist, haben konventionelle chemisch modifizierte Estrogene mit verbesserter Bioverfügbarkeit (bsplw. Ethinylestradiol) oft den Nachteil, eine deutlich

12

gesteigerte Estrogenwirkung in der Leber zu bewirken (3, 9, 10). Diese hepatische Estrogenität betrifft eine Reihe von Funktionen, wie Transportproteine, Fettstoffwechsel, Blutdruckregulation und Gerinnungsfaktoren (5, 7, 11, 12, 14). Auch die für die Erhaltung von Muskulatur und Knochen besonders wichtige Sekretion von IGF-I (8) ist durch
5 hepatische Estrogenwirkungen negativ betroffen (12, 13, 6).

In der WO 01/77139 werden neue 8 β -substituierte Estratriene beschrieben, wobei der 8 β -Substituent ein gerad- oder verzweigt-kettiger, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenerter Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, ein Ethinyl- oder Prop-
10 1-inyrest sein kann, die als pharmazeutische Wirkstoffe eine höhere *in vitro*-Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus zeigen und *in vivo* eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich der Stimulierung der Expression von 5HT2a-Rezeptor und -transporter aufweisen. Diese Verbindungen können bevorzugt zur
15 Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die durch ein Estrogendefizit bedingt sind.

WO 03/104253 beschreibt neue 9 α -substituierte Estratriene mit einem gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkenylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, einem Ethinyl- oder Prop-1-inyrest in Position 9- α , die ebenfalls
20 eine höhere *in vitro* Affinität an Estrogenrezeptor-Präparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus zeigen und *in vivo* vorzugsweise eine präferentielle Wirkung am Ovar im Vergleich zum Uterus aufweisen. Diese Verbindungen können bevorzugt zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die durch ein Estrogendefizit bedingt sind.

25

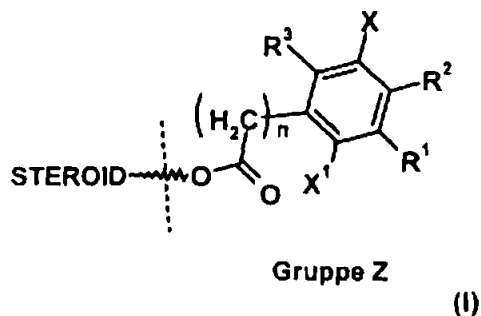
Aus der WO 01/91797 sind steroidale Verbindungen bekannt, die über eine Gruppe -SO₂NR¹R² an Erythrozyten gebunden werden und sich dort anreichern. Das Konzentrationsverhältnis der Verbindungen zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt 10-
30 1000:1, bevorzugterweise 30-1000:1, so dass man von einer Depotbildung in den Erythrozyten sprechen kann. Durch die starke Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten wird die Metabolisierung während der Leberpassage vermieden. Nachteilhafterweise sind trotz einer verringerten Metabolisierung mit den angegebenen Dosierungen keine therapierelevanten Wirkstoffspiegel gegeben.

35

13

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Prodrugs von ER β -selektiven Verbindungen bereitzustellen, die die ER β -selektiven Verbindungen oral bioverfügbar machen.

- 5 Diese Aufgabe wird durch Sulfamoylverbindungen von 9 α -substituierten Estratrienen der allgemeinen Formel (I) gelöst, in denen die Gruppe Z an das freizusetzende Steroid gebunden ist



worin n eine Zahl 0 – 4,

- 10 R¹ ein Rest -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂,

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

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

- R² ein Rest -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂,

- 20 wobei R¹, R³ und X, X¹ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C_pF_{2p+1}-Gruppe mit p=1-3, eine Gruppe OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ oder OC(O)NH-R²¹ steht,

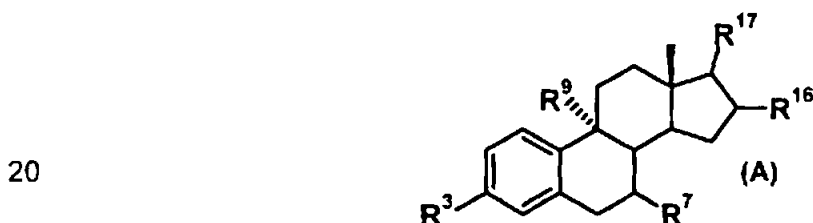
- 25 wobei R²⁰ und R²¹ eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C₁₋₄-Alkylenarylgruppe, eine C₁₋₄-Alkylen-C₃₋₈-Cycloalkylgruppe oder C₃₋₈-Cycloalkylen-C₁₋₄-Alkylgruppe sind sowie R²⁰ außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, oder

- R³ ein Rest -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂,

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

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

- 10 STERIOD für ein steroidales ABCD-Ringsystem der Formel (A) steht:



wobei die Reste R^7 , R^9 , R^{16} und R^{17} folgende Bedeutung besitzen:

- 25 R^3 Z und
 R^{16} eine OH-Gruppe, eine Tri(C_1 - C_4 -alkyl)silyloxygruppe oder eine Gruppe $OC(O)-R^{20}$,
oder
 R^3 OH, OMe, eine Tri(C_1 - C_4 -alkyl)silyloxygruppe, eine Gruppe $OC(O)-R^{20}$ und
 R^{16} Z
30 sowie
 R^7 ein Wasserstoff- oder Fluoratom, ein Methyl- oder Ethylrest,
 R^9 ein verzweigter oder geradkettiger, gegebenenfalls teilweise oder vollständig
halogener Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen,
35 R^{17} ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom

wobei die Substituenten R^7 , R^{16} und R^{17} jeweils sowohl in α - als auch in β -Stellung stehen können,

- 40 und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

V9

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

Die Erfindung betrifft Estrogenderivate, die selbst nicht an den Estrogenrezeptor binden können und aus denen im Körper das enthaltene Mutterestrogen freigesetzt wird, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Prodrugs, die nach Verseifung der Estergruppe Z ein ER β -selektives Estrogen freisetzen (Mutterestrogen).

Durch absolut und relativ stark abgeschwächte Wirkungen über den ER α werden unerwünschte Estrogeneffekte jeder klassischen Estrogentherapie auf den Uterus, die Brustdrüse und die Leber vermieden, wie sie für nicht dissoziierte Estrogene typisch sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen therapeutisch günstige estrogene Aktivitäten, soweit sie über den ER β vermittelt sind, insbesondere im zentralen Nervensystem, im Kreislaufsystem und im Knochen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden vorzugsweise zur oralen Therapie eingesetzt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben gegenüber ihren Mutterestrogenen eine deutlich erhöhte orale Bioverfügbarkeit, eine gesteigerte systemische, aber in der Regel reduzierte hepatische Estrogenität. Durch diese Dissoziation von erwünschten und unerwünschten hormonalen Effekten werden gleichzeitig therapeutisch wirksamere und im Vergleich zum Stand der Technik besser verträgliche Arzneimittel ermöglicht.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden im Körper enzymatisch bzw. hydrolytisch gespalten, wobei keine Steroidsulfatasen (STS), wie zum Beispiel zur Spaltung von Estradiol-3-sulfamat benötigt werden. Damit kann auch die für Estrogen-3-sulfamate typische und für das Erreichen starker estrogener Effekte nachteilige Hemmung der Steroidsulfatase vermieden werden, die für Estrogensulfamate beim Menschen typisch ist. Bei oraler Therapie mit natürlichen Estrogenen (Estradiol, Estradiolvalerat, Estronsulfat, konjugierte Estrogene), aber auch bei der mit Estradiolsulfamat dominieren im Blut hohe Spiegel an Estron (10). Anders als im Zyklus sind die Konzentrationen von Estradiol im Blut niedriger als die von Estron. Dies ist deshalb nachteilig, weil Estron ein schwächer wirksames Estrogen als Estradiol ist.

6

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Substanzen im Vergleich zu denen im Stand der Technik ist die vorzugsweise Freisetzung des jeweiligen Mutterestrogens, also statt der inaktiven Estronderivate beispielsweise 9 α -Ethylestra-3,16 α -diol, 9 α -Methylestra-3,16 α -diol, 9 α -Vinylestra-3,16 α -diol und 9 α -Difluorvinylestra-3,16 α -diol als auch deren 17 β -fluorierten
5 Analoga.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze können als Einzelkomponente in pharmazeutischen
10 Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit Antiöstrogenen oder Gestagenen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Kombination mit ER α -selektiven Antiöstrogenen oder mit Antiöstrogenen, die peripherselektiv wirksam sind, d.h. die die Bluthirnschranke nicht passieren.

15 Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiöstrogen für die gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie peri- oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die
20 Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden, insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie, hormondefizienzbedingte Gemütererkrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondefizienzbedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion geeignet. Hierzu
25 gehört auch die Vorbeugung gegen den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen und andropausalen Männern, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Antagonisten oder – Agonisten behandelt wurden.

Die erfindungsgemäßen Prodrugs der ER β -selektiven Agonisten können allein oder in
30 Kombination mit Antiöstrogenen, Aromatasehemmern oder Selektiven Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERM) für die Behandlung der Prostatahyperplasie verwendet werden, um eine Estrogendeprivation zu vermeiden bzw. um deren Effekte zu reduzieren.

Als Antiöstrogen wird bevorzugt 7 α -[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-
35 1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Fulvestrant) verwendet.

Als zu verwendende Aromatasehemmer kommen folgende in Betracht: Anastrozol, Atamestan, Fadrozol, Formestan, Letrozol.

- 5 Als SERM kommen Verbindungen ausgewählt aus der folgenden Gruppe in Betracht: Raloxifen, Tamoxifen, 5-(4-{5-[(RS)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}phenyl)-6-phenyl-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-2-ol (WO 00/03979).
- 10 Die Verbindungen sind auch zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d.h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie (HRT) und zwar sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung, weiterhin zur Behandlung der mit einer Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden sowie zur Behandlung der Akne geeignet.
- 15 Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondenzienzbedingten Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, zur Hemmung der Proliferation der arteriellen Glattmuskelzellen, zur Behandlung des primären pulmonaren Bluthochdrucks einsetzbar.
- 20 Weiterhin sind die Substanzen zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems insbesondere Autoimmunerkrankungen wie z. B. Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Morbus Crohn oder Endometriose einsetzbar.
- 25 Die Verbindungen können insbesondere nach Therapien, die zur Estrogendeprivation führen, beispielsweise nach Behandlung mit Aromatasehemmern oder GnRH-Antagonisten oder -Agonisten, zur Behandlung von arthritischen Symptomen verwendet werden.
- 30 Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostaticher Erkrankungen Verwendung finden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind für eine Estrogenbehandlung von Prostatakarzinom geeignet.
- 35 Die Verbindungen können auch in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmasseverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit

6

Glucocorticoiden, Aromatasehemmern, GnRH-Agonisten oder -Antagonisten, Chemotherapie) eingesetzt werden.

Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Verbindung mit
5 Progesteronrezeptor-Modulatoren, beispielsweise Mesoprogestinen wie Asoprisnil verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatztherapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel (I) können außerdem
10 verwendet werden für die Behandlung von Alopezie, verursacht beispielsweise durch Chemotherapie.

Unter „C₁₋₅-Alkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder
geradkettiger Alkylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen verstanden, der zum Beispiel durch
15 Halogene wie Fluor, Chlor oder Brom, OH, CN substituiert sein kann. Als Beispiele seien Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl oder n-Pentyl genannt.

Die vorstehend genannte „C₃₋₈-Cycloalkylgruppe“ bedeutet erfindungsgemäß eine mono-
oder bicyclische Gruppe, die zum Beispiel durch Halogene wie Fluor, Chlor oder Brom, OH,
20 CN substituiert sein kann, wie beispielsweise eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl oder eine Hydroxycyclohexylgruppe.

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

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

Unter dem Begriff „C₁₋₄-Alkylen-C₃₋₈-Cycloalkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden
35 Anmeldung ein disubstituierter Alkylrest verstanden, der mindestens mit einem C₃₋₈-Cycloalkylrest substituiert ist. Beide Reste weisen zusammen 4 bis 12 Kohlenstoffatomen

auf, wobei der Cycloalkylrest weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele sind eine Cyclopentylethyl-, Cyclohexylmethyl- oder Cyclohexylethylgruppe.

- 5 Unter dem Begriff „C₃₋₈-Cycloalkylen-C₁₋₄-Alkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein disubstituierter C₃₋₈-Cycloalkylenrest verstanden, der mindestens mit einem C₁₋₄-Alkylrest substituiert ist. Beide Reste weisen zusammen 4 bis 12 Kohlenstoffatomen auf, wobei die Gruppe weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele sind eine Propylcyclohexyl- oder Butylcyclohexylgruppe.

10

Eine Trialkylsilyloxygruppe ist zum Beispiel eine Trimethylsilyloxy- oder tert.-Butyldimethylsilyloxygruppe.

- 15 Unter dem Begriff „Halogenatom“ wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome verstanden. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom.

Die Zahl "n" ist vorzugsweise 0, 1 oder 2.

- 20 R¹ bedeutet vorzugsweise eine Gruppe -SO₂NH₂, wobei R², R³, X¹ und X unabhängig voneinander vorzugsweise ein H-, F-, Cl-Atom, eine OH- oder eine Methoxygruppe sind.

R² bedeutet vorzugsweise eine Gruppe -SO₂NH₂, wobei R¹, R³, X¹ und X unabhängig voneinander vorzugsweise ein H-, F-, Cl-Atom, eine OH- oder eine Methoxygruppe sind.

- 25 R³ bedeutet vorzugsweise eine Gruppe -SO₂NH₂, wobei R¹, R², X¹ und X unabhängig voneinander vorzugsweise ein H-, F-, Cl-Atom, eine OH- oder eine Methoxygruppe sind.

X¹ ist vorzugsweise ein H-Atom.

- 30 R⁷ ist ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom oder ein Methylrest.

R⁹ ist vorzugsweise Methyl, Ethyl, Vinyl, Difluorvinyl, Ethinyl oder Prop-1-inyl.

Besonders bevorzugt sind für R⁹ Ethyl, Vinyl oder Difluorvinyl.

35

R³ ist vorzugsweise OH, OMe, ein Trimethylsilyloxy-, tert.-Butyldimethylsilyloxy-, ein Benzoat-, ein Sulfamoylbenzoat-, Acetat-, Propionat-, Valerat-, Butyrylat- oder Cyclopentylpropionat-Rest.

5 R¹⁷ bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom.

Besonders bevorzugte Verbindungen im Sinne der Erfindung sind nachfolgend aufgeführt:

- 1) 3-Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 2) 3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 10 3) 3-Hydroxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 4) 3-Hydroxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 5) 3-Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 6) 3-Acetoxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 7) 3-Acetoxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 15 8) 3-Acetoxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 9) 3-Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 10) 3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 11) 3-Hydroxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 12) 3-Hydroxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 20 13) 3-Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 14) 3-Acetoxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 15) 3-Acetoxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 16) 3-Acetoxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 17) 3-Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 25 18) 3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 19) 3-Hydroxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 20) 3-Hydroxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 21) 3-Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 22) 3-Acetoxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 30 23) 3-Acetoxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 24) 3-Acetoxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat

In-Vitro-Versuche**a) Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis - Testprinzip und Versuchsbeschreibung:**

- Die $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ -Gruppe der erfindungsgemäßen Substanzen kann durch Bindung an
- 5 Carboanhydrasen zu einer Anreicherung in Erythrozyten führen.

Testprinzip:

- Frisch gewonnenes, heparinisiertes Blut einer Ratte wird mit einer definierten Menge an Wirkstoff versetzt. Die Wirkstoffkonzentration im daraus gewonnen Plasma wird gegen eine
- 10 Kalibrationskurve aus gespiktem (mit bekannter Wirkstoffkonzentration) Plasma gemessen. Das Blut-Plasma Ratio wird berechnet aus der gemessenen Konzentration und der theoretischen Konzentration.

- 15 Im Gegensatz zu den in der WO 01/91797 publizierten Ergebnissen liegen die Konzentrationsverhältnisse der erfindungsgemäßen Verbindungen zwischen Erythrozyten und Plasma nicht in einem Bereich von 10–1000:1, sondern im Bereich <10:1. Die Verbindung 17 β -Fluor-3-hydroxy-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat akkumuliert mit einem Blut/Plasma-Verhältnis von etwa 3,7 in der Ratte und an humanen
- 20 Erythrozyten mit 1,2.

b) Carboanhydrase-Inhibierung - Testprinzip und Versuchsbeschreibung:

- Photometrische Bestimmung der Hemmung von humaner Carboanhydrase I oder II durch
- 25 Sulfonamide oder Sulfamate auf Mikrotiterplatten mit Hilfe der enzymatischen Umwandlung von Nitrophenylacetat mit einem Farbumschlag von farblos nach gelb.

Handwritten signature

Tabelle 1: IC₅₀ Hemmwerte humaner Carboanhydrase I und II

Inhibitor	CAI		CAII	
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM) Literatur	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM) Literatur
Estradiol-3-sulfamat	157 ±10.6	-	21.6 ±1.5	-
17β-Fluor-3-hydroxy-9α-vinylestra-1,3,5(10)-trien-16α-yl 3-sulfamoyl-benzoat	3700	-	720	-
17β-Fluor-3-hydroxy-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16α-yl benzoate	>10000	-	>10000	-
3-Hydroxy-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16α-yl 3-sulfamoylbenzoat	3400	-	490	-
Acetazolamid (bekannter CA-Hemmer)	1200	1900	60	90 ¹

5 ¹Literatur: C. Landolfi, M. Marchetti, G. Ciocchi, and C. Milanese, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 38, 169-172 (1997).

10 Trotz des niedrigen Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnisses konnte in allen Fällen eine Bindung (Hemmung) an die beiden Isoenzyme Carboanhydrase CA I und CA II in den Erythrozyten gezeigt werden. Von Bedeutung für die Eigenschaften als Estrogen ist die

15 durch Affinität zu den Carboanhydrasen induzierte Bindung an Erythrozyten. Diese Bindung ist wesentlich für eine reduzierte Extraktion der oral applizierten Substanz bei der ersten Leberpassage. Hohe oder geringere Affinität zu den erythrozytären Carboanhydrasen, raschere oder verzögerte Freisetzung aus diesem Depot und nachfolgende Hydrolyse bestimmen die therapeutische Einsetzbarkeit der erfindungsgemäßen Substanzen. Die

15 erfindungsgemäßen Verbindungen eröffnen dadurch die Möglichkeit bei equimolarer Substanzverabreichung höhere kurz dauernde bzw. gleichmäßigere niedrige und länger dauernde Hormonspiegel zu erreichen. Dadurch werden Wirkstärke und Wirkdauer variiert und eine auf den Organismus abgestimmte Therapie ermöglicht.

In-Vivo-Versuche

i.v./ p.o.-Pharmakokinetik

Zur Untersuchung pharmakokinetischer Eigenschaften und Parameter wurden Ratten i.v. und p.o. appliziert und zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben zur Bestimmung gewonnen.

Testprinzip:

Die verschiedenen pharmakokinetischen Parameter können anhand des Zeitprofils, welches die Substanz zeigt, und unter Zuhilfenahme entsprechender pharmakologischer Software ermittelt werden. Die Konzentration der Prüfsubstanz in den Serum- bzw. Plasma-Proben wurde durch HPLC-UV bzw. durch LCMS/MS bestimmt.

Über den Wiederfund der Substanz pro Zeitpunkt lässt sich der Abbau des Wirkstoffes im Organismus darstellen. Die Abbaugeschwindigkeit dient zur Berechnung der einzelnen pharmakokinetischen Parameter.

Untersuchungen der i.v./p.o.- Kinetik an der Ratte zeigten, dass 17 β -Fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol nach Freisetzung aus dem Prodrug 17 β -Fluor-3-hydroxy-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3-sulfamoylbenzoat zu 17 % bioverfügbar war. Nach Gabe des „Mutterestrogens“ 17 β -Fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol konnten nur 6 % detektiert werden.

Diese Testergebnisse eröffnen den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vielfältige Verwendungsmöglichkeiten für die Hormonersatztherapie (HRT) sowie bei hormonell bedingten Erkrankungen bei Mann und Frau.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Substanzen haben gegenüber ihren Mutterestrogenen pharmakodynamisch und pharmakokinetisch verbesserte Eigenschaften, die auf einer verringerten hepatischen Extraktion und gleichmäßigeren und länger anhaltenden Blutspiegeln des freigesetzten Estrogens beruhen.

Dosierung

Zur erfindungsgemäßen Verwendung werden die Erß-selektiven Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oral verabreicht.

- 5
- Geeignete Dosierungen der erfindungsgemäßen Verbindungen am Menschen für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden, von hormondefizienzbedingten Beschwerden, von gynäkologischen Störungen wie ovarielle Dysfunktion und Endometriose, von männlichen und weiblichen Fertilitätsstörungen, von hormonbedingten
- 10 Tumorerkrankungen sowie für die Verwendung in der männlichen und weiblichen Hormonersatztherapie betragen je nach Indikation 5 µg bis 2000 mg pro Tag, je nach Alter und Konstitution des Patienten, wobei die notwendige Tagesdosis durch Einmal- oder Mehrfachabgabe appliziert werden kann.
- 15 Für gynäkologische Störungen wie ovarielle Dysfunktion und Endometriose kommen dabei Dosierungen zwischen 0,5 und 100 mg, für die Behandlung von männlichen und weiblichen Fertilitätsstörungen 5 µg bis 50 mg, für hormonbedingte Tumorerkrankungen 5 bis 500 mg sowie für die männliche oder weibliche Hormonersatztherapie 5 µg bis 100 mg in Betracht.
- 20 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I. Die erfindungsgemäßen Substanzen können auch in Kombination mit einem Gestagen, Antigestagen oder Mesoprogesterin therapeutisch eingesetzt werden. Bevorzugt werden die
- 25 erfindungsgemäßen Substanzen einzeln als Wirkstoff in pharmazeutischen Zubereitungen angewandt.
- 30 Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder
- 35 Suspensionen oder auch Depotformen.

27

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

10

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

15

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

20

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

25

26

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

5 3-Hydroxy-9-vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat

Stufe 1

3,16 α -Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien

- 10 1,0 g (3,35 mmol) 9 α -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol und 2,1 g (13,4 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan werden in 25 ml Dimethylformamid vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 1,8 g (26,8 mmol) Imidazol portionsweise versetzt. Nach ca. 30 Minuten erhält man eine weiße Suspension. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser unter kräftigem Rühren eingegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser
- 15 gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,62 g (92 % d.Th.) 3,16 α -Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien.

Stufe 2

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

- 20 0,8 g (1,52 mmol) 3,16 α -Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien werden in 40 ml absolutem Ethanol vorgelegt und unter Rühren sowie Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur mit 1,0 ml (8,0 mmol) Bortrifluorid-etherat versetzt. Nach ca. 60 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von Natriumhydrogenkarbonat-Lösung beendet. Man
- 25 destilliert Ethanol vom Reaktionsgemisch ab und extrahiert die Reaktionsprodukte mit Essigsäureethylester. Das 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 gereinigt und isoliert. Man erhält 0,59 g (94 % d.Th.).

30

Stufe 3

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat

- 0,3 g (0,73 mmol) 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol wird in 2
- 35 ml Pyridin und 2 ml Methylenchlorid gelöst. Zur Reaktionsmischung werden unter Rühren

- bei -20°C 0,3 ml (2 mmol) 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid zugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 15 min gerührt. Zur Reaktionslösung gibt man 25 ml konz. Ammoniaklösung und rührt 15 min intensiv. Mit 10%-iger Salzsäure stellt man den pH-Wert auf 5 ein. Die organischen Lösungsmittel werden weitestgehend abdestilliert. Die
- 5 ausgefallene Substanz wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 420 mg 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat als Rohprodukt.

Stufe 4

- 10 3-Hydroxy-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat

- 420 mg Rohprodukt aus Stufe 3 werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren gibt man bei Raumtemperatur 420 mg (1,3 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Trihydrat zu. Nach 1 Stunde werden 40 ml Wasser eingerührt, Tetrahydrofuran abdestilliert und das
- 15 Reaktionsprodukt mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Isolierung des Reaktionsproduktes durch Abdestillieren des Essigsäureethylesters reinigt man das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel 60. Man erhält 295 mg 3-Hydroxy-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat (84 % d.Th. bezogen auf 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol).

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS):

- 9,00 (s, 3-OH); 8,39 (s, 1H); 8,16 (m, 1H); 8,08 (m, 1H), 7,73 (m, 1H); 7,55 (s, 2H, NH₂); 7,00 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,53 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,43 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,28 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,44 (m, 1H, H-16 β); 5,02 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂);
- 25 4,48 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 0,82 (s, 3H, H-18),

Beispiel 2

3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat

- 30 Stufe 1

3,16 α -Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien

- 1,0 g (3,16 mmol) 9 α -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol und 2,1 g (13,4 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan werden in 25 ml Dimethylformamid vorgelegt und unter Rühren bei
- 35 Raumtemperatur mit 1,8 g (26,8 mmol) Imidazol portionsweise versetzt. Nach ca. 30

Minuten erhält man eine weiße Suspension. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser unter kräftigem Rühren eingegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,53 g (87 % d.Th.) 3,16 α -Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien.

5

Stufe 2

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

1,53 g (2,81 mmol) 3,16 α -Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien werden in 40 ml absolutem Ethanol vorgelegt und unter Rühren sowie Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur mit 1,8 ml (14,8 mmol) Bortrifluorid-etherat versetzt. Nach ca. 60 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von Natriumhydrogenkarbonat-Lösung beendet. Man destilliert Ethanol vom Reaktionsgemisch ab und extrahiert die Reaktionsprodukte mit Essigsäureethylester. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 wird das 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol gereinigt und durch Abdestillieren des Eluenten isoliert. Man erhält 1,21 g (91 % d.Th.).

15

Stufe 3

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat

1,21 g (2,81 mmol) 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol wird in 8 ml Pyridin und 8 ml Methylenchlorid gelöst. Zur Reaktionsmischung werden unter Rühren bei -20°C 1,2 ml (8,0 mmol) 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid zugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 15 min gerührt. Zur Reaktionslösung gibt man 25 ml konz. Ammoniaklösung und rührt 15 min intensiv. Mit 10%-iger Salzsäure stellt man den pH-Wert auf 5 ein. Die organischen Lösungsmittel werden weitestgehend abdestilliert. Die abgeschiedene Substanz wird nach dem Abtrennen mit Wasser gewaschen. Man erhält 1,62 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat als ein öliges Rohprodukt.

30

Stufe 4

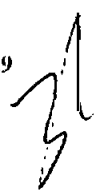
3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat

35

- 1,62 g Rohprodukt aus Stufe 3 werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren gibt man bei Raumtemperatur 1,62 g (5,0 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Trihydrat zu. Nach 1 Stunde wird 40 ml Wasser eingerührt, Tetrahydrofuran abdestilliert und das Reaktionsprodukt mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Isolierung des Reaktions-
- 5 produktes durch Abdestillieren des Essigsäureethylesters reinigt man das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel 60. Man erhält 1,14 g 3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat (81 % d.Th. bezogen auf 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-17 β -fluor-9 α -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol).
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS):
9,07 (s, 3-OH); 8,42 (s, 1H); 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,56 (s, 2H, NH₂); 7,00 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,52 (dd, J = 8,6/2,4 Hz, H-2); 6,42 (d, J = 2,4 Hz, H-4); 6,29 (dd, J = 17,2/10,7 Hz, -CH=CH₂); 5,39 (m, 1H, H-16 β); 5,03 (dd, J = 10,7/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,95 (dd, J = 54,3/5,1 Hz, H-17 α); 4,45 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -
- 15 CH=CH₂); 0,92 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H-18),

Referenzen:

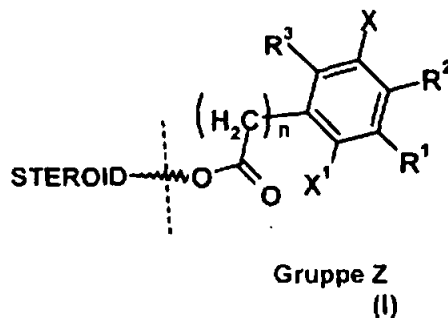
1. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S and Ettinger B (1998), Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N. Engl. J. Med.* **339**, 733-38.
2. Frank GR (1995), The role of estrogen in pubertal skeletal physiology: epiphyseal maturation and mineralization of the skeleton. *Acta Paediatr.* **84**(6), 627-30.
3. Goldzieher JW (1990), Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **163**, 318-22.
4. Gustafsson JA (2000), Novel aspects of estrogen action. *J. Soc. Gynecol. Investig.* **7**, S8-S9.
5. Helmer OM and Griffith RS (1952), The effect of the administration of estrogens on the renin-substrate (hypertensinogen) content on rat plasma. *Endocrinology* **51**, 421-6.
6. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, Semia C and Ho KKY (1993), Effects of different oral oestrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. *Clin. Endocrinol.* **39**, 561-67.
7. Krattenmacher R, Knauth R, Parczyk K, Walker A, Hilgenfeldt U and Fritzemeier K-H (1994), Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF-I: direct and indirect estrogen effects. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **48**, 207-14.
8. Le Roith and Butler AA (1999), Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 4355-61.
9. Mandel FP, Geola FL, Lu JKH, Eggena P, Sambhi MP, Hershman JM and Judd HL (1982), Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* **59**, 673-9.
10. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF and Mishell DR Jr (1982), Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **144**, 511-18.
11. Oelkers WKH (1996), Effects of estrogens and progestagens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* **61**, 166-71.
12. O'Sullivan AJ and Ho KKY (1995), A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **80**, 1783-8.
13. Span JPT, Pieters GFFM, Sweep CGJ, Hermus ARMM and Smals AGH (2000), Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 1121-5.



14. von Schoultz B, Carlström K, Collste L, Eriksson A, Henriksson P, Pousette A and Stege R (1989), Estrogen therapy and liver function – metabolic effects of oral and parenteral administration. *Prostate* 14, 389-95.

Patentansprüche

1. Sulfamoylverbindungen von 9 α -substituierten Estratrienen der allgemeinen Formel (I)



worin n eine Zahl 0 – 4,

- 5 R^1 ein Rest $-SO_2NH_2$ oder $-NHSO_2NH_2$,
wobei R^2 , R^3 und X, X^1 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom,
ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C_{1-5} -
Alkylgruppe, eine C_pF_{2p+1} -Gruppe mit $p=1-3$, eine Gruppe $OC(O)-R^{20}$,
10 $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ oder $OC(O)NH-R^{21}$ steht,
wobei R^{20} und R^{21} eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine
Arylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylenarylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylen- C_{3-8} -Cycloalkyl-
gruppe oder C_{3-8} -Cycloalkylen- C_{1-4} -Alkylgruppe sind sowie
 R^{20} außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, oder
- 15 R^2 ein Rest $-SO_2NH_2$ oder $-NHSO_2NH_2$,
wobei R^1 , R^3 und X, X^1 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom,
ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C_{1-5} -
Alkylgruppe, eine C_pF_{2p+1} -Gruppe mit $p=1-3$, eine Gruppe $OC(O)-R^{20}$,
20 $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ oder $OC(O)NH-R^{21}$ steht,
wobei R^{20} und R^{21} eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine
Arylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylenarylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylen- C_{3-8} -Cycloalkyl-
gruppe oder C_{3-8} -Cycloalkylen- C_{1-4} -Alkylgruppe sind sowie
 R^{20} außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, oder
- 25 R^3 ein Rest $-SO_2NH_2$ oder $-NHSO_2NH_2$,
wobei R^1 , R^2 und X, X^1 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom,
ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C_{1-5} -
Alkylgruppe, eine C_pF_{2p+1} -Gruppe mit $p=1-3$, eine Gruppe $OC(O)-R^{20}$,
 $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ oder $OC(O)NH-R^{21}$ steht,

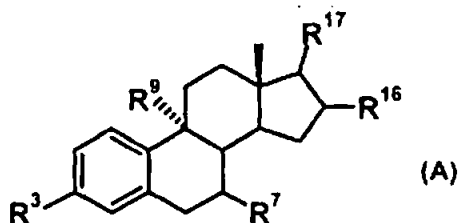
B

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

5

STEROID für ein steroidales ABCD-Ringsystem der Formel (A) steht:

15



20

wobei die Reste R^7 , R^9 , R^{16} und R^{17} folgende Bedeutung besitzen:

R^3 Z und

R^{16} eine OH-Gruppe, eine Tri(C_1 - C_4 -alkyl)silyloxygruppe oder eine Gruppe OC(O)- R^{20} , oder

25

R^3 OH, OMe, eine Tri(C_1 - C_4 -alkyl)silyloxygruppe, eine Gruppe OC(O)- R^{20} und

R^{16} Z

sowie

R^7 ein Wasserstoff- oder Fluoratom, ein Methyl- oder Ethylrest,

30

R^9 ein verzweigter oder geradkettiger, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenerter Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen,

R^{17} ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom

wobei die Substituenten R^7 , R^{16} und R^{17} jeweils sowohl in α - als auch in β -Stellung stehen können,

35

und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

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

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass jeweils ein Rest R^1 , R^2 oder R^3 eine Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ darstellt.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 eine Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ oder $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ darstellt.
5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 eine Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ darstellt.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass, wenn einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 nicht $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ oder $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ bedeutet, die jeweils anderen beiden Reste von R^1 , R^2 , R^3 sowie X und X^1 unabhängig voneinander für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe stehen.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^9 ein Methyl-, Ethyl-, Vinyl- oder Difluorvinylrest ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
- 1) 3-Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 2) 3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 3) 3-Hydroxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 4) 3-Hydroxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 5) 3-Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 6) 3-Acetoxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 7) 3-Acetoxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 8) 3-Acetoxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
 - 9) 3-Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
 - 10) 3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
 - 11) 3-Hydroxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
 - 12) 3-Hydroxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
 - 13) 3-Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,

39

- 14) 3-Acetoxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
15) 3-Acetoxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat
5 16) 3-Acetoxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat
17) 3-Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
18) 3-Hydroxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
19) 3-Hydroxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
20) 3-Hydroxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
10 21) 3-Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
22) 3-Acetoxy-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
23) 3-Acetoxy-7 α -methyl-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat
24) 3-Acetoxy-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 4'-sulfamoylbenzoat
15
9. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
- 20 10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine weitere steroidale Verbindung enthalten ist.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die weitere steroidale Verbindung ein Gestagen, Antigestagen oder
25 Mesoprogesterin ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das Gestagen Drospirenon, Dienogest, Norethisteron oder Levonorgestrel, das Antigestagen Onapriston oder Mifepriston oder das Mesoprogesterin Asoprisnil ist.
30
13. Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Anspruch 1-8 zur Herstellung eines Arzneimittels.
14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von Krankheiten und Zuständen bei
35 der Frau und beim Mann, die durch ein Estrogendefizit bedingt sind.

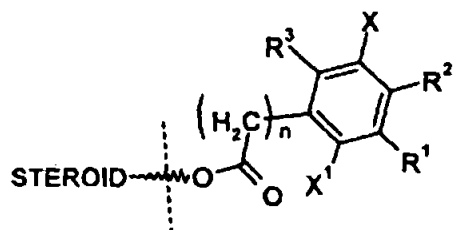
56

15. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von peri- und postandropausalen Beschwerden.
- 5 16. Verwendung nach Anspruch 13 für die in-vitro Behandlung der männlichen Infertilität.
17. Verwendung nach Anspruch 13 für die in-vivo Behandlung der männlichen Infertilität.
18. Verwendung nach Anspruch 13 für die in-vitro Behandlung der weiblichen Infertilität.
- 10 19. Verwendung nach Anspruch 13 für die in-vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.
20. Verwendung nach Anspruch 13 für die Therapie von hormondefizienzbedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.
- 15 21. Verwendung nach Anspruch 13 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).
22. Verwendung nach Anspruch 20 in Kombination mit einem Selektiven Estrogenrezeptor-Modulator (SERM), beispielsweise Raloxifen.
- 20 23. Verwendung nach Anspruch 13 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlustes.
- 25 24. Verwendung nach Anspruch 13 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.
25. Verwendung nach Anspruch 23 in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmasseverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit Glucocorticoiden, Aromatasehemmern, GnRH-Agonisten oder -Antagonisten, Chemotherapie).
- 30 26. Verwendung nach Anspruch 13 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herz-Kreislauf-erkrankungen.

27. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems.
28. Verwendung nach Anspruch 27 zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis.
- 5 29. Verwendung nach Anspruch 27 zur Behandlung von Multipler Sklerose, Morbus Crohn oder Endometriose.
- 10 30. Verwendung nach Anspruch 13 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).
- 15 31. Verwendung nach Anspruch 30 in Kombination mit Antiestrogenen und Selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).
- 20 32. Verwendung nach Anspruch 31, wobei als Antiestrogen 7α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Fulvestrant) bzw. als SERM Raloxifen, Tamoxifen, 5-(4-[5-[(RS)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]-pentyl]phenyl)-6-phenyl-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-2-ol verwendet sind.
- 25 33. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von arthritischen Symptomen insbesondere nach Therapien, die zur Estrogendeprivation führen, beispielsweise nach Behandlung mit Aromatasehemmern oder GnRH-Antagonisten oder -Agonisten.
- 30 34. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der Carboanhydraseaktivität positiv beeinflussen lassen.
- 35 35. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Alopezie.
36. Verwendung von 3-Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat, 3-Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat gemäß einem der voranstehenden Ansprüche 13-35.

38

37. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8



Gruppe Z

(I)

10 durch Umsetzung von 9 α -substituierten Estratrienen gemäß Formel (A) mit entsprechenden Sulfamoylphenylcarbonsäuren bzw. deren Derivaten oder durch Umsetzung entsprechender Verbindungen mit Sulfamid, Sulfamoylchlorid oder Aminosulfonylisocyanat.

15

34

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 07 de junio de 2007 (07.06.2007)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2007/062877 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
No clasificado
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2006/011729**
(22) **Fecha de presentación internacional: 27 de noviembre de 2006**
(27.11.2006)
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Fecha de prioridad: 10 2005 057 224.3 del 29 de noviembre de 2005**
(29.11.2005) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).**
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): MÜLLER, Gerd [DE/DE]; Magdelstieg 132, 07745 Jena (DE). KOSEMUND, Dirk [DE/DE]; Ulan-Bator-Strasse 51, 99091 Erfurt (DE). WYRWA, Ralf [DE/DE]; Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein (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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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:

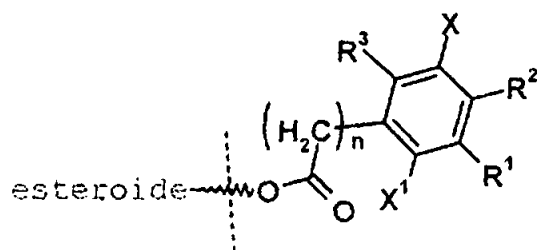
- sin el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente luego de recibir dicho informe
-

20

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

(54) **Título:** Prodrogas de sustancias ER β -selectivas, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden estos productos

(57) **Resumen**



(I)

Grupo Z^{AA}

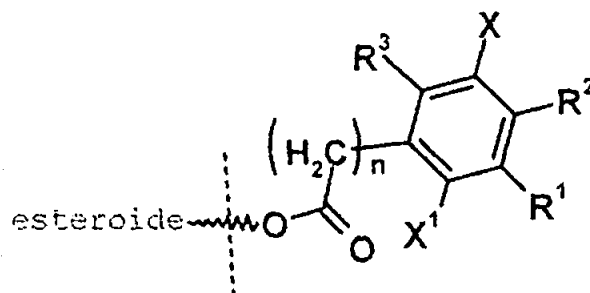
La presente invención provee prodrogas de estratrienos 9 α -sustituídos de fórmula general (I) en las cuales el grupo Z se encuentra unido al esteroide (I), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y uso de los mismos. Los compuestos de fórmula general I de acuerdo a la invención no se unen al receptor α y/o β de estrógenos. Se unen a anhidrasas carbónicas e inhiben a estas enzimas.

WO 2007/062877

PCT/EP2006/011729

Prodrogas de sustancias ER β -selectivas, procesos para su
preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden
5 estos productos

La invención se relaciona con prodrogas de sustancias
ER β -selectivas de fórmula general (I),



Grupo Z

10

(I)

con un proceso para su preparación, con composiciones
farmacéuticas que comprenden estos compuestos y con su uso
para la preparación de medicamentos.

Los estrógenos tienen un papel importante en el cuerpo
15 en ambos sexos. En el cuerpo en desarrollo, los estrógenos
están involucrados en la definición de las características
sexuales. En ambos sexos, los estrógenos controlan los
cambios en el cuerpo durante la pubertad, tal como el
aumento repentino en el crecimiento y la posterior
20 finalización del crecimiento del hueso. En todas las fases

WZ

de la vida, los estrógenos tienen un papel fundamental en el metabolismo del hueso en ambos sexos (1, 4). Su pérdida conlleva a la ruptura del tejido óseo e involucra el riesgo de fragilidad aumentada del hueso.

5 En las mujeres, los estrógenos secretados por el ovario dominan en el cuerpo. Durante el embarazo, la placenta forma grandes cantidades de estrógeno. En los hombres, los estrógenos son formados principalmente en forma "periférica" por la aromatización de testosterona o de los andrógenos
10 adrenales en diferentes órganos terminales, tal como el SNC, el hueso o el epitelio intestinal. Este ajuste permite los efectos fisiológicos de los estrógenos en los hombres a muy bajos niveles de estradiol en la sangre. En los hombres y mujeres con un defecto genético de aromatasa o del receptor
15 de estrógenos, el hueso se perturba en forma masiva con respecto al crecimiento y mantenimiento (2).

 Mientras que la administración oral de los estrógenos naturales (10) es problemática debido a su baja biodisponibilidad oral, los estrógenos químicamente
20 modificados convencionales que tienen una biodisponibilidad mejorada (por ejemplo etinil-estradiol) generalmente tienen la desventaja de causar un aumento marcado en el efecto de los estrógenos en el hígado (3, 9, 10). Esta estrogenicidad hepática tiene que ver con un número de funciones, tales
25 como el transporte de proteínas, metabolismo de lípidos,

regulación de la presión sanguínea y factores de coagulación (5, 7, 11, 12, 14). La secreción de IGF-I (8), particularmente importante para el mantenimiento de la musculatura y hueso, también se ve afectada en forma adversa por los efectos de los estrógenos (12, 13, 6).

En WO 01/77139, se describen nuevos estradienos 8β -sustituidos, donde los sustituyentes de 8β pueden ser un radical alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado que tiene hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o propin-1-ilo, que como compuestos farmacéuticamente activos muestran una afinidad *in vitro* más elevada por preparaciones del receptor de estrógenos de próstata de rata que por preparaciones del receptor de estrógenos de útero de rata y muestran *in vivo* una acción preferencial sobre hueso en comparación al útero y/o acción marcada con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador de 5HT2a. Estos compuestos preferentemente se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que son causadas por un déficit de estrógenos.

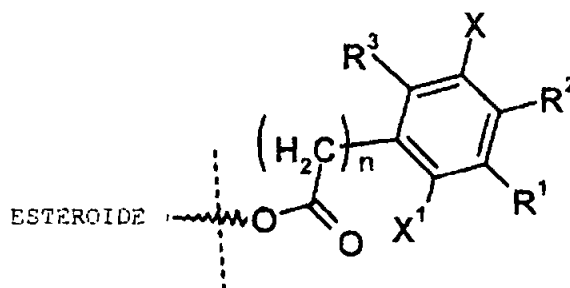
WO 03/104253 describe nuevos estratrienos 9α -sustituidos que tienen un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado que tiene hasta 6 átomos de carbono, un radical etinilo o propin-1-ilo en posición 9α , que igualmente

muestra una mayor afinidad *in vitro* por las preparaciones del receptor de estrógenos de próstata de rata que por preparaciones del receptor de estrógenos de útero de rata y preferentemente exhibe *in vivo* una acción preferencial sobre el ovario en comparación con el útero. Estos compuestos preferentemente se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que son causadas por un déficit de estrógenos.

A partir de WO 01/91797, se conoce que los compuestos esteroides se unen a eritrocitos a través de un grupo -
10 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ y se acumulan allí. La relación de concentración de los compuestos entre eritrocitos y plasma es entre 10 y 1000:1, preferentemente entre 30 y 1000:1, por lo que se puede hablar de una formación de depósito en los eritrocitos. Debido a la fuerte unión de los compuestos a
15 los eritrocitos, se evita la metabolización durante el pasaje por el hígado. Desventajosamente, a pesar de la reducida metabolización usando las dosificaciones indicadas, no se logran niveles importantes de compuesto activo para la terapia.

20 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proveer prodrogas disponibles de compuestos selectivos por $\text{ER}\beta$, que hagan biodisponibles oralmente a los compuestos selectivos por $\text{ER}\beta$.

Este objeto es alcanzado por compuestos sulfamoilo de oestratrienos 9 α -sustituídos de fórmula general (I), en la cual el grupo Z se une al esteroide a ser liberado



Grupo Z

(I)

en donde n es un número 0-4,

R¹ es un radical -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂,

donde R², R³ y X, X¹ en forma independiente entre sí son
 10 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo C₁₋₅-alquilo, un grupo C_pF_{2p+1} con p = 1-3, un grupo OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ o OC(O)NH-R²¹,

donde R²⁰ y R²¹ son un grupo C₁₋₅-alquilo, un grupo C₃₋₈-
 15 cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo C₁₋₄-alquilenarilo, un grupo C₁₋₄-alquilen-C₃₋₈-ciclo-alquilo o un grupo C₃₋₈-cicloalquilen-C₁₋₄-alquilo, y

R²⁰ además puede ser un hidrógeno, o

R² es un radical -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂,

donde R¹, R³ y X, X¹ en forma independiente entre sí son
 20 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo

nitrito, un grupo nitro, un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{p+2p+1} con $p =$ entre 1 y 3, un grupo $OC(O)-R^{20}$, $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ o $OC(O)NH-R^{21}$,

donde R^{20} y R^{21} son un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{3-8} -cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo C_{1-4} -alquilenarilo, un grupo C_{1-4} -alquilen- C_{3-8} -ciclo-alquilo o un grupo C_{3-8} -cicloalquilen- C_{1-4} -alquilo, y

R^{20} además puede ser un hidrógeno, o

R^3 es un radical $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$,

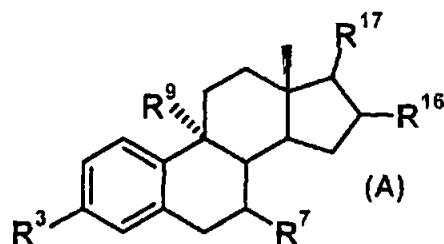
donde R^1 , R^2 y X , X^1 en forma independiente entre sí son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{p+2p+1} con $p = 1-3$, un grupo $OC(O)-R^{20}$, $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ o $OC(O)NH-R^{21}$,

donde R^{20} y R^{21} son un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{3-8} -cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo C_{1-4} -alquilenarilo, un grupo C_{1-4} -alquilen- C_{3-8} -cicloalquilo o un grupo C_{3-8} -cicloalquilen- C_{1-4} -alquilo, y

R^{20} además puede ser un hidrógeno, y

ESTEROIDE es un sistema de anillos ABCD esteroideal de fórmula (A):

9



donde los radicales R^7 , R^9 , R^{16} y R^{17} tienen el siguiente significado:

R^3 es Zy

5 R^{16} es un grupo OH, un grupo tri(C_{1-4} -alquil)sililoxilo o un grupo $OC(O)-R^{20}$, o

R^3 es OH, OMe, un grupo tri(C_{1-4} -alquil)sililoxilo, un grupo $OC(O)-R^{20}$ y

R^{16} es Z

10 y

R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, un radical metilo o radical etilo,

R^9 es un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, opcionalmente parcial o completamente halogenado, ramificado
15 o de cadena lineal, que tiene hasta 3 átomos de carbono,

R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno

donde los sustituyentes R^7 , R^{16} y R^{17} pueden, en cada caso, encontrarse tanto en la posición α como en la posición β ,

20 y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

Aún más, la presente invención comprende los nuevos compuestos como compuestos activos farmacéuticos, su preparación, su aplicación terapéutica y sus formas de administración farmacéutica que contienen nuevas sustancias.

5 La invención se relaciona con derivados de estrógenos que no se pueden unir al receptor de estrógenos por sí mismos y de los cuales se liberan en el cuerpo los estrógenos relacionados contenidos, con procesos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que comprenden
10 estos compuestos. Los compuestos de acuerdo a la invención son prodrogas que liberan un estrógeno selectivo por ER β (estrógeno relacionado) luego de la hidrólisis del grupo éster 2.

 Como un resultado de las acciones fuertemente atenuadas
15 en forma absoluta o relativa sobre el ER α , se evitan efectos de estrógenos no deseados de cualquier terapia de estrógenos sobre el útero, la glándula mamaria y el hígado, como es típico de los estrógenos no disociados. Los compuestos de acuerdo a la invención tienen actividades
20 estrogénicas favorables terapéuticamente, si están mediadas por medio del ER β , en particular en el sistema nervioso central, en el sistema circulatorio y en el hueso.

 Las sustancias de acuerdo a la invención se emplean preferentemente para terapia oral. En comparación con los
25 estrógenos relacionados, los compuestos de acuerdo a la

invención tienen una biodisponibilidad oral marcadamente aumentada y una estrogenicidad sistémica aumentada, pero por lo general una estrogenicidad hepática reducida. Como resultado de esta disociación de los efectos hormonales
5 deseados y no deseados, se han hecho posible medicamentos que son al mismo tiempo más eficaces terapéuticamente y más tolerables en comparación con el arte previo.

Las sustancias de acuerdo a la invención son clivadas enzimática o hidrolíticamente en el cuerpo, sin la necesidad
10 de sulfatasas de esteroides (STS), tal como, por ejemplo, para el clivaje de 3-sulfamato de estradiol. Así también se puede evitar la inhibición de la sulfatasa de esteroides típica de estrógeno 3-sulfamatos y desventajoso para lograr efectos estrogénicos fuertes, que es típico de sulfamatos de
15 estrógenos en humanos. En el caso de terapia oral con estrógenos naturales (estradiol, valerato de estradiol, sulfato de estrona, estrógenos conjugados), pero también en el caso de aquellos con estradiol sulfamato, dominan altos niveles de estrona en la sangre (10). Además de en el ciclo,
20 las concentraciones de estradiol en la sangre son más bajas que aquellas de estrona. Esto por lo tanto es desventajoso, ya que estrona es un estrógeno activamente más débil que estradiol.

Una ventaja de las sustancias de acuerdo a la invención
25 en comparación con aquellas del arte previo, es la

liberación preferida del respectivo estrógeno relacionado, en lugar de los derivados de estrona inactivos, por ejemplo 9 α -etilestra-3,16 α -diol, 9 α -metilestra-3,16 α -diol, 9 α -vinilestra-3,16 α -diol y 9 α -difluorovinilestra-3,16 α -diol y sus análogos 17 β -fluorados.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, se pueden emplear como un componente individual en preparaciones farmacéuticas o en combinación, en particular con anti-estrógenos o gestágenos. Particularmente se prefiere la combinación con anti-estrógenos selectivos por ER α o con anti-estrógenos que son selectivamente activos en periferia, es decir que no cruzan la barrera hematoencefálica.

En la EP-A 0 346 014 ya se ha descrito un producto terapéutico que comprende un estrógeno y un anti-estrógeno puro para el uso simultáneo, secuencial o separado para terapia de estrógenos selectiva de condiciones peri o postmenopáusicas.

Las sustancias y los medicamentos que las comprenden son particularmente adecuados para el tratamiento de las molestias peri y postmenopáusicas, en particular los sofocos, trastornos del sueño, irritabilidad, cambios en el humor, incontinencia, atrofia vaginal, alteración emocional relacionada con la deficiencia de hormonas. Asimismo, las

sustancias son adecuadas para el reemplazo hormonal y la terapia de las molestias relacionadas con la deficiencia de hormonas en el caso de disfunción ovárica causada por cirugía, por medicamentos o de otra manera. Esto también
5 incluye la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas y hombres andropáusicos, en mujeres histerectomizadas o en mujeres que han sido tratadas con antagonistas o agonistas de LHRH.

Las prodrogas de acuerdo a la invención de agonistas
10 selectivos por ER β se pueden usar solos o en combinación con anti-estrógenos, inhibidores de aromatasa o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) para el tratamiento de hiperplasia de próstata con el objetivo de evitar la falta de estrógenos o para reducir sus efectos.

15 El anti-estrógeno usado es preferentemente 7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (fulvestrano).

Los posibles inhibidores de aromatasa a ser usados son los siguientes: anastrozol, atamestano, fadrozol,
20 formestano, letrozol.

Los posibles SERM son compuestos seleccionados del siguiente grupo: raloxifeno, tamoxifeno, 5-(4-{5-[(RS)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil;fenil)-6-fenil-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-2-ol (WO 00/03979).

52

Los compuestos también son adecuados para el alivio de los síntomas de la andropausia y menopausia, es decir para terapia de reemplazo hormonal masculina y femenina (HRT), particularmente para profilaxis y para tratamiento, además
5 para el tratamiento de síntomas que acompañan la dismenorrea y para el tratamiento del acné.

Las sustancias además se pueden emplear para la profilaxis de pérdida de masa ósea relacionada con la deficiencia de hormonas y osteoporosis, para la prevención
10 de enfermedades cardiovasculares, en particular enfermedades vasculares tal como aterosclerosis, para la inhibición de la proliferación de células de músculo liso arterial, y para el tratamiento de hipertensión pulmonar primaria.

Aún más, las sustancias se pueden emplear para el
15 tratamiento de enfermedades inflamatorias y enfermedades del sistema inmune, en particular enfermedades autoinmunes tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn o endometriosis.

Los compuestos se pueden en particular usar para el
20 tratamiento de síntomas artríticos luego de terapias que llevan a la deprivación de estrógenos, por ejemplo luego del tratamiento con inhibidores de aromatasas o antagonistas o agonistas de GnRH.

Aún más, los compuestos se pueden usar para el
25 tratamiento de trastornos de fertilidad masculina y

53

trastornos prostáticos. Los compuestos de acuerdo a la invención son adecuados para el tratamiento con estrógenos del carcinoma de próstata.

Los compuestos también se pueden usar en combinación con vitamina D3 natural o con análogos de calcitriol para la osteogénesis o como una terapia de soporte para terapias que causan la pérdida de masa ósea (por ejemplo terapia con glucocorticoides, inhibidores de aromataasa, agonistas o antagonistas de GnRH, quimioterapia).

Finalmente, los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar en combinación con moduladores del receptor de progesterona, por ejemplo mesoprogestinas tal como asoprisnil, es decir en particular para el uso en terapia de reemplazo hormonal y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

Los compuestos de acuerdo a la invención tal como se establece en la fórmula general (I) además se pueden usar para el tratamiento de alopecia causada, por ejemplo, por quimioterapia.

"Grupo C₁₋₅-alquilo" se entiende en el sentido de la presente invención con el significado de un radical alquilo de cadena ramificada o lineal que tiene hasta 5 átomos de carbono, que puede ser sustituido, por ejemplo, por halógenos tal como flúor, cloro o bromo, OH o CN. Entre los ejemplos que se pueden mencionar se encuentran metilo,

SH

etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, ter-butilo o n-pentilo.

El "grupo C_{3-8} -cicloalquilo" mencionado anteriormente es, de acuerdo a la invención, un grupo mono o bicíclico que
5 puede estar sustituido, por ejemplo por halógenos tales como flúor, cloro o bromo, OH o CN, tal como, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un hidroxiciclohexilo.

El término "grupo arilo" se entiende en el sentido de
10 la presente solicitud con el significado de un radical arilo sustituido o no sustituido que tiene entre 6 y 15 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, tal como un grupo halofenilo o un grupo nitrofenilo, o un grupo a naftilo.

El término "grupo C_{1-4} -alquilenarilo" se entiende en el
15 sentido de la presente solicitud con el significado de radical alquilo disustituido que está sustituido al menos por un radical arilo. Ambos radicales juntos tienen entre 7 y 15 átomos de carbono, donde el radical arilo puede tener
20 constituyentes adicionales, tal como, por ejemplo, un átomo halógeno. Grupo bencilo o grupo halobencilo son ejemplos.

El término "grupo C_{1-4} -alquilen- C_{3-8} -cicloalquilo" se
entiende en el sentido de la presente solicitud con el
significado de un radical alquilo disustituido que está
25 sustituido al menos con un radical C_{3-8} -cicloalquilo. Ambos

57

radicales juntos tienen entre 4 y 12 átomos de carbono, donde el radical cicloalquilo puede tener sustituyentes adicionales, tal como, por ejemplo, un átomo halógeno. Grupo ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo o ciclohexiletilo son
5 ejemplos.

El término "grupo C_{3-8} -cicloalquilen- C_{1-4} -alquilo" en el sentido de la presente solicitud se entiende con el significado de un radical C_{3-8} -cicloalquileno disustituido que está al menos sustituido con un radical C_{1-4} -alquilo.
10 Ambos radicales juntos tienen entre 4 y 12 átomos de carbono, donde el grupo puede llevar constituyentes adicionales, tal como, por ejemplo, un átomo halógeno. Grupo propil-ciclohexilo o butilciclohexilo son ejemplos.

Un grupo trialquilsililoxilo es, por ejemplo, un grupo
15 trimetil-sililoxilo o ter-butildimetilsililoxilo.

El término "átomo halógeno" se entiende en el contexto de la presente invención con el significado de átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor, cloro y bromo.

20 El número "n" es preferentemente 0, 1 o 2.

R^1 es preferentemente un grupo $-SO_2NH_2$, donde R^2 , R^3 , X^1 y X en forma independiente entre sí son preferentemente un átomo de H, F o Cl, un grupo OH o un grupo metoxi.

56

R^2 es preferentemente un grupo $-SO_2NH_2$, donde R^1 , R^3 , X^1 y X en forma independiente entre sí son preferentemente un átomo de H, F o Cl, un grupo OH o un grupo metoxi.

R^3 es preferentemente un grupo $-SO_2NH_2$, donde R^1 , R^2 , X^1 y X en forma independiente entre sí son preferentemente un átomo de H, F o Cl, un grupo OH o un grupo metoxi.

X^1 es preferentemente un átomo de H.

R^7 es un hidrógeno o un átomo de flúor o un radical metilo.

10 R^9 es preferentemente metilo, etilo, vinilo, difluorovinilo, etinilo o prop-1-ino.

Se prefieren particularmente etilo, vinilo o difluorovinilo para R^9 .

R^3 es preferentemente OH, OMe, un radical trimetilsililoxilo o ter-butildimetilsililoxilo, un radical benzoato, sulfamoilbenzoato, acetato, propionato, valerato, butciclato o ciclopentilpropionato.

R^{17} es preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

20 A continuación se listan compuestos particularmente preferidos en el sentido de la invención:

1) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

2) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

97

- 3) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 4) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 5) 5) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 6) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 7) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 10) 8) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 9) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 15) 10) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 11) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 12) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 20) 13) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 14) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

56

- 15) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 16) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 5 17) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 18) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 19) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -metil-9 α -10 viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 20) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 21) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 15 22) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 23) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 24) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -fluoro-9 α -20 viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo

Experimentos in vitro

a) Relación de concentración sangre-plasma - principio del ensayo y descripción experimental:

SA

El grupo $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ de las sustancias de acuerdo a la invención puede llevar a una concentración en eritrocitos como resultado de la unión a anhidrasas carbónicas.

Principio del ensayo:

5 Se trata sangre heparinizada de una rata, obtenida fresca, con una cantidad definida de compuesto activo. La concentración de compuesto activo en el plasma obtenido de la misma se mide contra una curva de calibración de plasma
10 adicionado (con una concentración conocida de compuesto activo). La relación de sangre-plasma se calcula a partir de la concentración medida y la concentración teórica.

A diferencia de los resultados publicados en WO 01/91797, las relaciones de concentración de los compuestos de acuerdo a la invención entre eritrocitos y plasma no se
15 encuentran en un rango entre 10 y 1000:1, sino en el rango <10:1. El compuesto 3'-sulfamoylbenzoato de 17 β -fluoro-3-hidroxi-9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo se acumula con una relación sangre/plasma de aproximadamente 3,7 en la rata y en el eritrocito humano a 1,2.

20 **b) Inhibición de anhidrasa carbónica - principio del ensayo y descripción experimental:**

Determinación fotométrica de la inhibición de anhidrasa carbónica I ó II humana por sulfonamidas o sulfamatos en placas de microtitulación con la ayuda de la conversión

60

enzimática de acetato de nitrofenilo con un cambio de color de incoloro a amarillo.

Tabla 1: valores IC_{50} de inhibición de anhidrasa carbónica humana I y II

Inhibidor	CAI		CAII	
	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM) literatura	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM) literatura
3-sulfamato de Estradiol	157 ± 10,6	-	21,6 ± 1,5	-
3'-sulfamoyl-benzoato de 17β-Fluoro-3-hidroxi-9α-viniloestra-1,3,5(10)-trien-16α-ilo	3700	-	720	-
benzoato de 17β-Fluoro-3-hidroxi-9α-viniloestra-1,3,5(10)-trien-16α-ilo	>10 000	-	>10 000	-
3'-sulfamoyl-benzoato de 3-Hidroxi-9α-viniloestra-1,3,5(10)-trien-16α-ilo	3400	-	490	-
Acetazolamida (inhibidor conocido de CA)	1200	1900	60	90 ¹

- 5 ¹Literatura: C.Landolfi, M. Marchetti, G. Ciocchi, y C. Milanese, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 38, 169-172 (1997).

A pesar de la baja relación de concentración, en todos los casos se puede mostrar la unión (inhibición) a las dos isoenzimas anhidrasas carbónicas CA I y CA II en los eritrocitos. La unión a los eritrocitos inducida por afinidad a las anhidrasas carbónicas es de importancia para las propiedades como un estrógeno. Esta unión es esencial para una extracción reducida de la sustancia administrada en forma oral en el primer pasaje por el hígado. Una afinidad más alta o más baja a las anhidrasas carbónicas de eritrocitos, liberación más rápida o retrasada de este depósito y la posterior hidrólisis determina la capacidad de aplicación terapéutica de las sustancias de acuerdo a la invención. De este modo, los compuestos de acuerdo a la invención abren la posibilidad, con la administración equimolar de sustancia, de alcanzar niveles de hormonas más altos de corta duración o bajos más uniformes y de larga duración. De esta manera, la potencia y duración de la acción son variadas y hace posible una terapia adaptada al organismo.

20 Experimentos in vivo

Farmacocinética i.v./p.o.

Para la investigación de las propiedades y parámetros farmacocinéticos, se administraron ratas por vía i.v. y p.o. y se obtuvieron muestras de sangre para la determinación a diferentes momentos en el tiempo.

Principio del ensayo:

Los diferentes parámetros farmacocinéticos se pueden determinar por medio del perfil de tiempo que muestra la sustancia, y con la ayuda de programas de computación farmacológicos adecuados. Se determinó la concentración de la sustancia de ensayo en muestras de suero o plasma por HPLC-UV o por LCMS/MS.

Por medio de la recuperación de sustancia por momento en el tiempo, se puede mostrar la descomposición del compuesto activo en el organismo. La velocidad de descomposición sirve para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales.

Las investigaciones sobre la cinética de la administración i.v. ./p.o. en ratas demostraron que el 17 β -fluoro-9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,16- α -diol, luego de la liberación de la prodroga 3-sulfamcilbenzoato de 17 β -fluoro-3-hidroxi-9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo estaba disponible con una biodisponibilidad de 17%. Luego de la administración del "estrógeno relacionado" 17 β -fluoro-9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol sólo fue posible detectar un 6%.

Estos resultados del ensayo abren a los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención a diferentes posibilidades de uso para terapia de reemplazo hormonal

(HRT) y en enfermedades relacionadas con hormonas en hombres y mujeres.

La presente invención por lo tanto, también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I), opcionalmente junto con excipientes y vehículos farmacéuticamente tolerables.

En comparación con sus estrógenos relacionados, las sustancias de acuerdo a la invención tienen propiedades farmacodinámica y farmacocinéticamente mejoradas, que están basadas en la extracción hepática reducida y niveles sanguíneos del estrógeno relacionado más uniformes y de mayor duración.

Dosificación

Para uso de acuerdo a la invención, los compuestos selectivos por ER β de fórmula general (I) se administran oralmente.

Las dosificaciones adecuadas de los compuestos de acuerdo a la invención a humanos para el tratamiento de síntomas peri y postmenopáusicos, de síntomas relacionados con la deficiencia de hormonas, de trastornos ginecológicos tales como disfunción ovárica y endometriosis, de trastornos de fertilidad masculina y femenina, de oncosis relacionada con hormonas y para uso en terapia de reemplazo hormonal masculina y femenina son, de acuerdo a la indicación, entre

5 µg y 2000 mg por día, dependiendo de la edad y contextura del paciente, donde la dosificación diaria necesaria se puede administrar en una entrega simple o repetida.

Para los trastornos ginecológicos tal como disfunción ovárica y endometriosis, son posibles dosificaciones entre 0,5 y 100 mg, para el tratamiento de trastornos de infertilidad masculina y femenina entre 5 µg y 50 mg, para oncosis relacionada con hormonas entre 5 y 500 mg y para terapia de reemplazo hormonal masculina y femenina entre 5 µg y 100 mg.

Además de los vehículos y/o diluyentes habituales, las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un compuesto de fórmula general I. Las sustancias de acuerdo a la invención también pueden ser empleadas terapéuticamente en combinación con un gestágeno, antigestágeno o mesoproggestina. Preferentemente, las sustancias de acuerdo a la invención se administran individualmente como un compuesto activo en preparaciones farmacéuticas.

Los medicamentos de la invención se preparan de una manera conocida con una dosificación adecuada usando los vehículos o diluyentes sólidos o líquidos habituales y los excipientes farmacéuticos usados habitualmente de acuerdo al tipo de administración deseada. Las preparaciones preferidas consisten en una forma de administración que es adecuada para la administración oral. Dichos tipos de administración

19

son, por ejemplo, tabletas, tabletas con película de recubrimiento, tabletas recubiertas, cápsulas, pastillas, polvos, soluciones o suspensiones o formas de depósito alternativas.

- 5 Se pueden obtener tabletas apropiadas, por ejemplo, por mezclado del compuesto activo con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes
- 10 tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr efecto de depósito tal como carboxipolietileno, carboximetilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Las tabletas también pueden estar constituidas
- 15 por un número de capas.

- Según el caso, las tabletas recubiertas se pueden preparar por recubrimiento de núcleos producidos en forma análoga a las tabletas con agentes usados habitualmente en los recubrimientos de tabletas recubiertas, por ejemplo
- 20 polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcar. Aquí, la cubierta de las tabletas recubiertas también puede consistir de un número de capas, donde se pueden usar los excipientes mencionados anteriormente en el caso de las tabletas.

Las soluciones o suspensiones que usan los compuestos de fórmula general I de acuerdo a la invención adicionalmente pueden comprender agentes para mejorar el sabor tal como sacarina, ciclamato o azúcar y también, por ejemplo, saborizantes tales como extracto de vanillín o naranja. Además pueden comprender excipientes de suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio o preservantes tal como p-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que comprenden compuestos de fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo, por mezclado del o de los compuestos de fórmula general I con un transportador inerte tal como lactosa o sorbitol y encapsularlos en cápsulas de gelatina.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla.

Ejemplo 1

3'-sulfamoilbenzoato de 3-Hidroxi-9-viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo

Etapas 1

3,16 α -Bis(ter-butildimetilsililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trieno

Se introdujo inicialmente 1,0 g (3,35 mmol) de 9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol y 2,1 g (13,4 mmol) de ter-butildimetil-clorosilano en 25 ml de dimetilformamida y se trató en porciones con 1,8 g (26,8 mmol) de imidazol

con agitación a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 minutos, se obtuvo una suspensión blanca. La solución de la reacción se vertió en agua helada con agitación vigorosa. El producto precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo 1,62 g (92% del teórico) de 3,16 α -bis(ter-butildimetilsililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trieno.

Etapas 2

3-(ter-Butildimetilsililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Se introdujo inicialmente 0,8 g (1,52 mmol) de 3,16 α -bis(ter-butildimetil-sililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trieno en 40 ml de etanol absoluto y se trató a temperatura ambiente con 1,0 ml (8,0 mmol) de éterato de trifluoruro de boro con agitación y exclusión de humedad. Después de aproximadamente 60 minutos, la reacción se detuvo mediante la adición de solución de carbonato ácido de sodio. Se retiró mediante destilación etanol de la mezcla de reacción y los productos de la reacción se extrajeron con acetato de etilo. El 3-(ter-butildimetilsililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice 60 y se aisló. Se obtuvo 0,59 g (94% del teórico).

Etapas 3

3'-sulfamoilbenzoato de 3-(ter-Butildimetilsililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo

Se disolvió 0,3 g (0,73 mmol) de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
5 en 2 ml de piridina y 2 ml de cloruro de metileno. Se agregó 0,3 ml (2 mmol) de cloruro de 3-clorosulfonilbenzoilo a la mezcla de reacción a -20°C con agitación. Luego, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 15 min. Se agregó 25ml de solución concentrada de amoníaco a la
10 solución de la reacción y se agitó con intensidad por 15 min. El pH se ajustó a 5 usando ácido clorhídrico al 10%. Los solventes orgánicos se destilaron con la mayor amplitud posible. La sustancia precipitada se filtró con succión y se lavó con agua. Se obtuvieron 420 mg de 3'-sulfamoilbenzoato
15 de 3-(ter-butildimetil-sililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo como un producto crudo.

Etapas 4

3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo

20 Se disolvieron 420 mg de producto crudo de la Etapa 3 en 10 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 420 mg (1,3 mmol) de fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado a temperatura ambiente con agitación. Después de 1 hora, se agitó con 40 ml de agua, se destiló tetrahidrofurano y el
25 producto de la reacción se extrajo con acetato de etilo.

69

Después de la aislación del producto de la reacción mediante destilación del acetato de etilo, el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 60. Se obtuvieron 295 mg de 3'-sulfamoil-benzoato de 3-hidroxi-9 α -
 5 viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo (84% del teórico basado en 3-(ter-butildimetil-sililoxi)-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆, TMS):

9,00 (s, 3-OH); 8,39 (s, 1H); 8,16 (m, 1H); 8,08 (m,
 10 1H); 7,73 (m, 1H); 7,55 (s, 2H, NH₂); 7,00 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,53 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,43 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,28 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,44 (m, 1H, H-16 β); 5,02 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,48 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 0,82 (s, 3H, H-18).

15 Ejemplo 2

3'-sulfamoilbenzoato de 3-Hidroxi-17 β -fluoro-9-viniloestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo

Etapas 1

3,16 α -Bis(ter-butildimetilsililoxi)-17 β -fluoro-9 α -
 20 viniloestra-1,3,5(10)-trieno

Se introdujo inicialmente 1,0 g (3,16 mmol) de 9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trieno- 3,16 α -diol y 2,1 g (13,4 mmol) de ter-butildimetil-clorosilano en 25 ml de dimetilformamida y se trató en porciones con 1,8 g (26,8 mmol) de imidazol
 25 con agitación a temperatura ambiente. Después de

aproximadamente 30 minutos, se obtuvo una suspensión blanca. La solución de la reacción se vertió en agua helada con agitación vigorosa. El producto precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 1,53 g
5 (87% del teórico) de 3,16 α -bis(ter-butil-dimetilsililoxi)-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trieno.

Etapas 2

3-(ter-Butildimetilsililoxi)-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

- 10 Se introdujo inicialmente 1,53 g (2,81 mmol) de 3,16 α -bis(ter-butildimetil-sililoxi)-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trieno en 40 ml de etanol absoluto y se trató a temperatura ambiente con 1,8 ml (14,8 mmol) de éterato de trifluoruro de boro con agitación y exclusión de humedad.
- 15 Después de aproximadamente 60 minutos, la reacción se detuvo mediante la adición de solución de carbonato ácido de sodio. Se destiló etanol de la mezcla de reacción y los productos de la reacción se extrajeron con acetato de etilo. El 3-(ter-butil-dimetilsililoxi)-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-
- 20 1,3,5(10)-trien-16 α -ol se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice 60 y se aisló mediante destilación el eluyente. Se obtuvo 1,21 g (91% del teórico).

Etapas 3

- 3'-sulfamoiibenzoato de 3-(ter-Butildimetilsililoxi)-
25 17 β -fluoro-9 α -vinil-oestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo

Se disolvió 1,21 g (2,81 mmol) de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 8 ml de piridina y 8 ml de cloruro de metileno. Se agregó 1,2 ml (8,0 mmol) de cloruro de 3-clorosulfoniibenzoilo a la mezcla de reacción a -20°C con
5 agitación. Luego, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 15 min. Se agregó 25 ml de solución concentrada de amoníaco a la solución de la reacción y se agitó con intensidad por 15 min. El pH se ajustó a 5 usando
10 ácido clorhídrico al 10%. Los solventes orgánicos se destilaron con la mayor amplitud posible. Después de separar, la sustancia precipitada se lavó con agua. Se obtuvo 1,62 g de 3'-sulfamoilbenzoato de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-
15 trien-16 α -ilo como un producto crudo oleoso.

Etapas 4

3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo

Se disolvió 1,62 g de producto crudo de la Etapa 3 en
20 30 ml de tetrahidrofurano. Se agregó 1,62 g (5,0 mmol) de fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado a temperatura ambiente con agitación. Después de 1 hora, se agitó con 40 ml de agua, se destiló tetrahidrofurano y el producto de la reacción se extrajo con acetato de etilo. Después de la
25 aislación del producto de la reacción mediante destilación

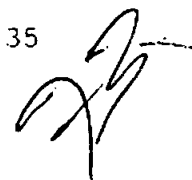
del acetato de etilo, el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 60. Se obtuvo 1,14 g de 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ilo (81% del teórico basado en 3-(ter-butildimetilsililoxi)-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆, TMS):

9,07 (s, 3-OH); 8,42 (s, 1H); 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,56 (s, 2H, NH₂); 7,00 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,52 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,42 (d, J = 2,4 Hz, H-4); 6,29 (dd, J = 17,2/10,7 Hz, -CH=CH₂); 5,39 (m, 1H, H-16 β); 5,03 (dd, J = 10,7/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,95 (dd, J = 54,3/5,1 Hz, H-17 α); 4,45 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 0,92 (d, J = 1,0 Hz, 3H, H-18).

15 Referencias:

1. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S y Ettinger B (1998), Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. N. Engl. J. Med. **339**, 733-38.
- 20 2. Frank GR (1995), The role of estrogen in pubertal skeletal physiology: epiphyseal maturation and mineralization of the skeleton. Acta Paediatr. **84**(6), 627-30.
- 25 3. Goldzieher JW (1990), Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of etynyl estrogens and



their clinical implications. Am. J. Obstet. Gynecol. **163**, 318-22.

4. Gustafsson JA (2000), Novel aspects of estrogen action. J. Soc. Gynecol. Investig. **7**, S8-S9.

5 5. Helmer OM y Griffith RS (1952), The effect of the administration of estrogens on the renin-substrate (hypertensinogen) content on rat plasma. Endocrinology **51**, 421-6.

6. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, Sernia
10 C y Ho KKY (1993), Effects of different oral oestrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. Clin. Endocrinol. **39**, 561-67.

7. Krattenmacher R, Knauthe R, Parczyk K,
15 Walquer A, Hilgenfeldt U y Fritzemeier K-H (1994), Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF-I: direct and indirect estrogen effects. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. **48**, 207-14.

8. Le Roith y Butler AA (1999), Insulin-like
20 growth factors in pediatric health and disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. **84**, 4355-61.

9. Mandel FP, Geola FL, Lu JKH, Eggena P, Sambhi
MP, Hershman JM y Judd HL (1982), Biologic effects of various doses of etynyl estradiol in postmenopausal women.
25 Obstet. Gynecol. **59**, 673-9.

10. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF y Mishell DR Jr (1982), Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. Am. J. Obstet. Gynecol. **144**, 511-18.

5 11. Oelquers WKH (1996), Effects of estrogens and progestagens on the renin-aldosterone system and blood pressure. Steroids **61**, 166-71.

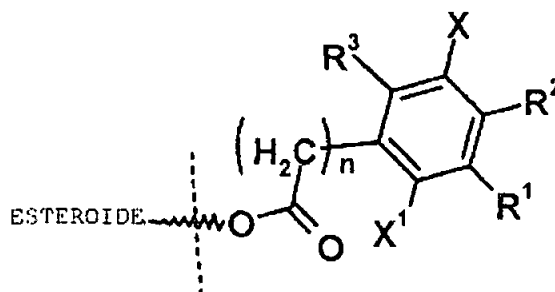
12. O'Sullivan AJ y Ho KKY (1995), A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on
10 insulin sensitivity in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. **80**, 1783-8.

13. Span JPT, Pieters GFFM, Sweep CGJ, Hermus ARMM y Smals AGH (2000), Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-
15 deficient adults: role of sex hormone replacement. J. Clin. Endocrinol. Metab. **85**, 1121-5.

14. von Schoultz B, Carlström K, Collste L, Eriksson A, Henriksson P, Pousette A y Stege R (1989), Estrogen therapy and liver function - metabolic effects of
20 oral and parenteral administration. Prostate **14**, 389-95.

Reivindicaciones

1. Compuestos sulfamóilo de estratrienos 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



Grupo Z

(I)

en donde n es un número 0-4,

R^1 es un radical $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$,

donde R^2 , R^3 y X , X^1 en forma independiente entre sí son
 10 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{pF2p+1} con $p = 1-3$, un grupo $OC(O)-R^{20}$, $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ o $OC(O)NH-R^{21}$,

donde R^{20} y R^{21} son un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{3-8} -
 15 cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo C_{1-4} -alquilenarilo, un grupo C_{1-4} -alquilen- C_{3-8} -cicloalquilo o un grupo C_{3-8} -cicloalquilen- C_{1-4} -alquilo, y

R^{20} además puede ser un hidrógeno, o

R^2 es un radical $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$,

20 donde R^1 , R^3 y X , X^1 en forma independiente entre sí son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo

nitrilo, un grupo nitro, un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo $C_{p+1}F_{2p+1}$ con $p = 1-3$, un grupo $OC(O)-R^{20}$, $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ o $OC(O)NH-R^{21}$,

5 donde R^{20} y R^{21} son un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{3-8} -cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo C_{1-4} -alquilenarilo, un grupo C_{1-4} -alquilen- C_{3-8} -cicloalquilo o un grupo C_{3-8} -cicloalquilen- C_{1-4} -alquilo, y

R^{20} además puede ser un hidrógeno, o

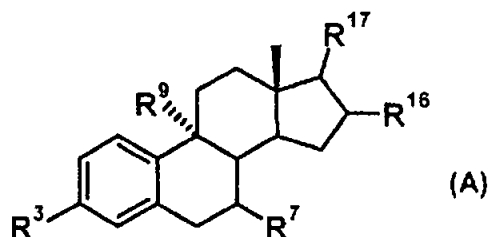
R^3 es un radical $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$,

10 donde R^1 , R^2 y X , X^1 en forma independiente entre sí son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo $C_{p+1}F_{2p+1}$ con $p = 1-3$, un grupo $OC(O)-R^{20}$, $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ o $OC(O)NH-R^{21}$,

15 donde R^{20} y R^{21} son un grupo C_{1-5} -alquilo, un grupo C_{3-8} -cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo C_{1-4} -alquilenarilo, un grupo C_{1-4} -alquilen- C_{3-8} -cicloalquilo o un grupo C_{3-8} -cicloalquilen- C_{1-4} -alquilo, y

R^{20} además puede ser un hidrógeno, y

20 ESTEROIDE es un sistema de anillos ABCD esteroidal de la fórmula (A):



donde los radicales R^7 , R^9 , R^{16} y R^{17} tienen el siguiente significado:

R^3 es Zy

5 R^{16} es un grupo OH, un grupo tri(C_{1-4} -alquil)sililoxilo o un grupo $OC(O)-R^{20}$, o

R^3 es OH, OMe, un grupo tri(C_{1-4} -alquil)sililoxilo, un grupo $OC(O)-R^{20}$ y

R^{16} es Z

10 y

R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, un radical metilo o radical etilo,

R^9 es un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, opcionalmente parcial o completamente halogenado, ramificado
15 o de cadena lineal, que tiene hasta 3 átomos de carbono,

R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno

donde los sustituyentes R^7 , R^{16} y R^{17} pueden en cada caso encontrarse tanto en la posición α como en la posición
20 β ,

y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque n es 0, 1 o 2.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque en cada caso un radical R^1 , R^2 o R^3 es
5 un grupo $-SO_2NH_2$.

4. Compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque R^1 es un grupo $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4,
10 caracterizados porque R^1 es un grupo $-SO_2NH_2$.

6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque si uno de los radicales R^1 , R^2 , R^3 no es $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$, los otros dos radicales de R^1 , R^2 , R^3 y X y X^1 en cada caso en forma
15 independiente entre sí son un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo hidroxilo o metoxilo.

7. Compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque R^9 es un radical metilo, etilo, vinilo o difluorovinilo.

20 8. Compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7,

1) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

2) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-
25 9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,



- 3) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 4) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 5) 5) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 6) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 7) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -metil-10 9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 8) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 9) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 15 10) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 11) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 12) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -20 fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 13) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 14) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

80

15) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

16) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

5 17) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

18) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

10 19) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

20) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-hidroxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

21) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

15 22) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-17 β -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

23) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -metil-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,

20 24) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-acetoxi-7 α -fluoro-9 α -viniloestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo.

9. Composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 8, y un transportador farmacéuticamente tolerable.

10. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9, que se caracteriza en que hay presente al menos un compuesto esteroide adicional.

5 11. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 10, que se caracteriza en que el compuesto esteroide adicional es un gestágeno, antigestágeno o mesoprogestina.

12. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 11, en donde el gestágeno es drospirenona, 10 dienogesta, noretisterona o levonorgestrel, y el anti-gestágeno es onapristona o mifepristona o la mesoprogestina es asoprisnil.

13. Uso de los compuestos de acuerdo a la invención como se establece en la reivindicación 1 a 8 para la 15 producción de un medicamento.

14. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento de enfermedades y condiciones en mujeres y en hombres que son causadas por un déficit de estrógenos.

15. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el 20 tratamiento de síntomas peri y postandropáusicos.

16. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento in vitro de infertilidad masculina.

17. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento in vivo de infertilidad masculina.

18. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento in vitro de infertilidad femenina.

19. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento in vivo de infertilidad femenina.

5 20. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la terapia de síntomas relacionados con la deficiencia de hormonas en la disfunción ovárica causada por cirugía, medicina o de otra forma.

10 21. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

22. Uso de acuerdo a la reivindicación 20 en combinación con un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), por ejemplo raloxifeno.

15 23. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la profilaxis y terapia de una pérdida de masa ósea relacionada con deficiencia de hormonas.

24. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la profilaxis y terapia de osteoporosis.

20 25. Uso de acuerdo a la reivindicación 23 en combinación con una vitamina D3 natural o con análogos de calcitriol para osteogénesis o como una terapia de soporte para terapias que causan una pérdida de masa ósea (por ejemplo una terapia que usa glucocorticoides, inhibidores de aromatasa, agonistas o antagonistas de GnRH, quimioterapia).

26. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la prevención y terapia de enfermedades cardiovasculares.

27. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y enfermedades del
5 sistema inmune.

28. Uso de acuerdo a la reivindicación 27 para el tratamiento de artritis reumatoidea.

29. Uso de acuerdo a la reivindicación 27 para el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn o
10 endometriosis.

30. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la prevención y tratamiento de hiperplasia de próstata benigna (BPH).

31. Uso de acuerdo a la reivindicación 30 en
15 combinación con anti-estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos para la prevención y tratamiento de hiperplasia de próstata benigna (BPH).

32. Uso de acuerdo a la reivindicación 31, donde el anti-estrógeno usado es 7α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
20 (fulvestrano) y el SERM usado es raloxifeno, tamoxifeno o 5-(4-{5-[(RS)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}fenil)-6-fenil-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-2-ol.

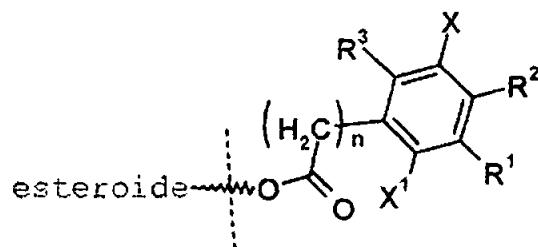
33. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento de síntomas artríticos, en particular luego de terapias que llevan a la deprivación de estrógenos, por ejemplo luego del tratamiento con inhibidores de aromatasa o antagonistas o agonistas de GnRH.

34. Uso de los compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 8 para la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que pueden ser influenciadas en forma positiva por la inhibición de la actividad de anhidrasa carbónica.

35. Uso de los compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 8 para la producción de medicamentos para el tratamiento de alopecia.

36. Uso de 3-hidroxi-9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-16 β -il 3'-sulfamoilbenzoato, 3-acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 β -il 3'-sulfamoil-benzoato tal como se establece en una de las precedentes reivindicaciones 13 a 35.

37. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 8



Grupo Z

(I)

por reacción de estratrienos 9α -sustituídos tal como se
5 establece en la fórmula (A) con ácidos sulfamoil-
fenilcarboxílicos apropiados o sus derivados o por reacción
de compuestos apropiados con sulfamida, cloruro de
sulfamoilo o isocianato de aminosulfonilo.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

80

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

*Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing
13342 Berlin
Alemania*

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío (día/mes/año)		19.03.2008
Referencia del Solicitante o Agente		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
531814WO		
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
PCT/EP 2006/011729	27.11.2006	30.11.2005
Solicitante Bayer Schering Pharma AG		

- Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, eventualmente, con los anexos correspondientes.
- Una copia del informe - eventualmente, con los anexos correspondientes - es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
- A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
- RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) sólo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Holanda Tel. (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado <i>Rossi, Cinzia</i> Tel: +31 70 340-3322
---	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

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

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente 53181AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 2006/011728	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 27.11.2006	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 29.11.2005
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. C07J71/00		
Solicitante Bayer Schering Pharma AG		

1. Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
2. Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula.
3. Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - a. ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas; aquí se trata de:
 - ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

4. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo N° I	Fundamento del informe
☒	Campo N° II	Prioridad
☐	Campo N° III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV	Carencia de unidad de la invención
☒	Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43b/s.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
☒	Campo N° VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo N° VII	Carencias específicas de la solicitud internacional
☐	Campo N° VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 2007.11.29	Fecha de confección de este informe 19.03.2008
Nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Holanda Tel. (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado Bourghida, E Tel: +31 70 340-9517

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

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como invitación según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1-21 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, Nº

1 – 37 en la versión presentada originalmente

- ☐ un protocolo de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
- ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones Nº:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (especificar):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):
4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe, dado que se considera que las mismas exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
- ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones Nº:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (especificar):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):
- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/011729

Campo N° II Prioridad

1. ☒ Este informe se confeccionó sin tomar en consideración la prioridad reivindicada, dado que la siguiente documentación no fue presentada dentro del plazo prescripto:
- ☒ Copia de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada (Regla 66.7a).
- ☐ Traducción de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada (Regla 66.7b).
2. ☐ Este informe se confeccionó sin tomar en cuenta la prioridad reivindicada, dado que la reivindicación de prioridad fue considerada inválida (Regla 64.1). A los fines de este informe se toma como fecha determinante la fecha de presentación de la solicitud internacional mencionada arriba.
3. Otras observaciones adicionales

Campo N° V Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	<u>1-37</u>
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	<u>1-37</u>
	No	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	<u>1-37</u>
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

Campo N° VI Documentación específica incorporada

1. Documentación específica publicada (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja adjunta

Con respecto al ítem V

Declaración fundamentada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones que apoyan tal declaración

1.1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/104253 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ALEMANIA)
18 de diciembre de 2003 (2003.12.18)
D2: WO 2005/051401 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
ALEMANIA) 9 de junio de 2005 (2005.06.09)

Novedad

- 2.1 D1 da a conocer el compuesto sulfamato de 16α -hidroxi- 9α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo para el tratamiento de la infertilidad femenina, la terapia de sustitución hormonal y la terapia de la osteoporosis (D1: página 2, renglón 3; reivindicaciones 10, 13, 16).
- 2.2 D2 da a conocer el compuesto 17β -flúor- 9α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol para la prevención de enfermedades cardiovasculares (D2: página 1).
- 2.3 Los compuestos (I) se diferencian de los descritos en D1-D2 en que contienen un grupo benzoato de sulfamoilo, no comprendido en los compuestos de D1-D2.
- 2.4 Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-37 es novedoso (Artículo 33(2)).

Actividad inventiva

- 3.1 D1 es considerado el estado de la técnica más cercano. D1 da a conocer el compuesto sulfamato de 16α -hidroxi- 9α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo para el tratamiento de la infertilidad femenina, la terapia de sustitución hormonal y la terapia de la osteoporosis (D1: página 2, renglón 3; reivindicaciones 10, 13, 16).
- 3.2 Los compuestos (I) se diferencian de los descritos en D1 en que contienen un grupo benzoato de sulfamoilo en posición 3, no comprendido en los compuestos de D1.
- 3.3 El objetivo de la presente solicitud era disponer de otros compuestos para el tratamiento de la infertilidad femenina, la terapia de sustitución hormonal y la terapia de la osteoporosis

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA ADJUNTA)**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/011729

3.4 En D1 no existe ninguna alusión que podría inducir a un experto a intercambiar el grupo benzoato de sulfamoilo en posición 3 por un grupo sulfamato con la expectativa de que se mantenga la actividad biológica.

3.5 Por lo tanto, las reivindicaciones 1-37 se pueden considerar inventivas (Artículo 33(3)).

Aplicabilidad Industrial:

4.1 Los compuestos, la utilización, los medicamentos y el procedimiento para su elaboración de acuerdo con las reivindicaciones 1-37 pueden ser empleados en la industria farmacéutica (Artículo PCT 33(4)).

Con respecto al ítem VI
Documentación específica incorporada

Solicitud Nº Patente Nº	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicada con derecho) (día/mes/año)
WO 2005/113574	01/12/2005	10/05/2005	21/05/2005
WO 2005/113575	01/12/2005	10/05/2005	21/05/2005
WO 2005/113576	01/12/2005	10/05/2005	21/05/2005

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing
13342 Berlin
ALLEMAGNE

214108

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT

(Regel 71.1 PCT)

Abschickdatum
(Tag/Monat/Jahr)

19.03.2008

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
53181AWO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/011729 ✓

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
27.11.2006 ✓

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
29.11.2005

Anmelder
Bayer Schering Pharma AG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 5018

Bevollmächtigter Bediensteter

Rossi, Cinzia

Tel. +31 70 340-3322



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)

93

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53181AWO		WEITERES VORGEHEN		siehe Formblatt PCT/PEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/011729		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27.11.2006		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29.11.2005
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. C07J41/00				
Anmelder Bayer Schering Pharma AG				
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>6</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☐ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt <u> </u> 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) <u> </u> , 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 2007-11-29		Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.03.2008		
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 Bourghida, E Tel. +31 70 340-9517 		

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/011729



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

1-21 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-37 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*):

5. ☐ Dieser Bescheid wurde erstellt unter Berücksichtigung der Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 70.2 e)).

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/011729



Feld Nr. II Priorität

1. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da folgende angeforderte Unterlagen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist eingereicht wurden:
- ☒ Kopie der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 66.7 a)).
 - ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 66.7 b)).
2. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regel 64.1). Für die Zwecke dieses Berichts gilt daher das obengenannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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>1-37</u>
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche <u>1-37</u>
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: <u>1-37</u>
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt



Zu Punkt V

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

1.1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 03/104253 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 18.

Dezember 2003 (2003-12-18) in der Anmeldung erwähnt

D2: WO 2005/051401 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 9.

Juni 2005 (2005-06-09)

Neuheit:

- 2.1 D1 offenbart die Verbindung 16 α -Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5 (10)-trien-3yl-sulfamat zur Behandlung der weiblichen Infertilität, für die Hormonersatz-Therapie und Therapie der Osteoporose (D1: Seite 9, Zeile 3; Ansprüche 10,13,16).
- 2.2 D2 offenbart die Verbindung 17 β -Fluor-9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (D2: Seite 1).
- 2.3 Die Verbindungen (I) unterscheiden sich von den in D1-D2 beschriebenen Verbindungen dadurch, dass sie eine Sulfamoylbenzoat-Gruppe enthalten, die in den Verbindungen von D1-D2 nicht enthalten ist.
- 2.4 Der Gegenstand der Ansprüche 1-37 ist daher neu (Artikel 33(2) PCT).

Erfinderische Tätigkeit:

- 3.1 D1 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen. D1 offenbart die Verbindung 16 α -Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5 (10)-trien-3yl-sulfamat zur Behandlung der weiblichen Infertilität, für die Hormonersatz-Therapie und Therapie der Osteoporose (D1: Seite 9, Zeile 3; Ansprüche 10,13,16).

- 3.2 Die Verbindungen (I) unterscheiden sich von den in D1 beschriebenen Verbindungen dadurch, dass sie eine Sulfamoylbenzoat-Gruppe in Position 3 enthalten, die in den Verbindungen von D1 nicht enthalten ist.
- 3.3 Aufgabe der vorliegende Anmeldung war es, weitere Verbindungen zur Behandlung der weiblichen Infertilität, für die Hormonersatz-Therapie und Therapie der Osteoporose.
- 3.4 in D1, gibt es keinen Hinweis darauf, der einem Fachman dazu veranlassen würde, Sulfamoylbenzoat-Gruppe in Position 3 gegen eine Sulfamat-Gruppe auszutausch, in der Erwartung, dass die biologische Aktivität beibehalten wird.
- 3.5 Die Ansprüche 1-37 sind somit als erfinderisch anzusehen (Artikel 33(3) PCT).

Gewerbliche Anwendbarkeit:

- 4.1 Die Verbindungen, Verwendung, Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung gemäss Ansprüche 1-37 können in der Pharmaindustrie eingesetzt werden (Artikel 33(4) PCT).

Zu Punkt VI

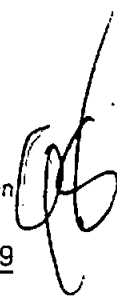
Bestimmte angeführte Unterlagen

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO 2005/113574	01/12/2005	10/05/2005	21/05/2004
WO 2005/113575	01/12/2005	10/05/2005	21/05/2004
WO 2005/113576	01/12/2005	10/05/2005	21/05/2004

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/011729

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and strokes, positioned to the right of the header text.

Bayer HealthCare

Bayer Schering Pharma



29 de abril de 2008

Solicitudes de Patente Internacional N°: PCT/EP 2006/011726
PCT/EP 2006/011727
PCT/EP 2006/011728
PCT/EP 2006/011729

Nuestras Referencias: 53337AWO, 53386AWO, 53162AWO, 53181AWO,

Mediante la presente el solicitante requiere el registro de un cambio acorde con la regla PCT 92bis.1 con respecto al dato del domicilio del solicitante en los casos mencionados precedentemente.

En lugar de Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Alemania

la dirección correcta es Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

Por ello se ruega a la Oficina Internacional cambiar correspondientemente el registro del solicitante.

Saludos de rigor

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing

(firmado)

pp. Dr. Ina Scherlitz-Hofmann

(firmado)

p.a. Thomas Iversen

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



To The International Bureau of WIPO

Fax +41-22 733 54 28 Pages 1

From Dr. Ina Scherlitz-Hofmann

Fax +49 30 468-12058 Tel. +49 30 468-18718

E-Mail ina.scherlitz-hofmann@bayerhealthcare.com

URGENT!

International Patent Applications No. PCT/EP2006/011726
PCT/EP2006/011727
PCT/EP2006/011728
PCT/EP2006/011729

Our Ref's: 53337AWO, 53386AWO, 53162AWO, 53181AWO

The applicant hereby kindly requests the recording of a change according to PCT Rule 92bis.1 regarding the applicant's address data in the above-mentioned cases.

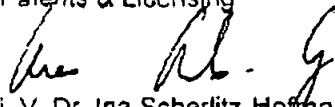
Instead of Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

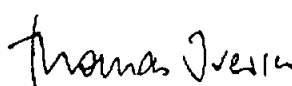
the correct address is: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany.

The International Bureau is therefore kindly asked to change the applicant's record accordingly.

Kind regards

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing


i. V. Dr. Ina Scherlitz-Hofmann


I. A. Thomas Iversen

Fax

April 29, 2008

Bayer Schering
Pharma AG

Patents & Licensing
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, Germany
www.bayerschering
pharma.de

Board of Management:
Arthur J. Higgins,
Chairman of the Board
Werner Baumann
Andreas Busch
Ulrich Köstlin
Kamal Malik
Gunnar Riemann

Chairman of the
Supervisory Board:
Werner Wenning

Registered Office:
Berlin
Local Court
Charlottenburg
93 HRB 283

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Müllerstraße 178
13342 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año):

27 de septiembre de 2007 (27.09.2007)

Referencia del solicitante o del agente:

53181AWO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2006/011729

Fecha de presentación (día/mes/año):

27 de noviembre de 2006 (27.11.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:

☒ el solicitante☐ el inventor☐ el agente☐ el representante común

Nombre y dirección:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstraße 178
13342 Berlin
Alemania

País de
Nacionalidad
DE

País de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsimil N°:

Telex N°:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:

☐ la persona☒ el nombre☐ el domicilio☐ la nacionalidad☐ la residencia

Nombre y dirección:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALEMANIA

País de
Nacionalidad
DE

País de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsimil N°:

Telex N°:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

El cambio precedente también ha sido registrado con respecto al domicilio para la correspondencia, tal como se indica en el campo de domicilio del encabezamiento de este formulario.

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora☒ las Oficinas designadas concernientes☐ el Organismo de Búsqueda Internacional☐ las Oficinas seleccionadas concernientes☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Blanc Veronique
e-mail: Veronique.Blanc@wipo.int
Teléfono N°: +41 22 338 96 56

Facsimil N°: +41 22 338 82 70

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2007 (27.09.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53181AWO	
International application No. PCT/EP2006/011729	International filing date (day/month/year) 27 November 2006 (27.11.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

 ☐ the inventor

 ☐ the agent

 ☐ the common representative

Name and Address

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person

 ☒ the name

 ☐ the address

 ☐ the nationality

 ☐ the residence

Name and Address

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above change has also been recorded in respect of the address for correspondence, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 96 66

Facsimile No. +41 22 338 82 70

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011729

103

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07J41/00 A61K31/565 A61P5/28 A61P5/32 A61P15/00
A61P19/10

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07J A61K A61P

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-internal, WPI Data, CHEM ABS 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°
X	WO 03/104283 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ALEMANIA) 18 de diciembre de 2003 (2003.12.18) mencionado en la solicitud página 9, renglón 3; reivindicaciones 10, 13, 16	1-37
X	WO 2005/051401 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ALEMANIA) 9 de junio de 2005 (2005.06.09) página 1	1-37
P, X	WO 2005/113574 A2 (SCHERING AG (DE); WYRWA RALF (DE); RING SVEN (DE)) 1 de diciembre de 2005 (2005.12.01) reivindicaciones 1-17	1-37

☒ Otras publicaciones, estén listadas en la continuación del campo C	☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones: publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"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)	"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
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	

Fecha de finalización de la búsqueda internacional

23 de agosto de 2007

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

30.08.2007

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) 340-3015

Funcionario Apoderado

BOURGHIDA, E

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011728

104

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
P, X	WO 2005/113575 A (SCHERING AG (DE); DR WYRWA RALF (DE); DR DROESCHER PETER (DE); DR RING) 1 de diciembre de 2005 (2005.12.01) reivindicaciones 1-17	1-37
P, X	WO 2005/113576 A (SCHERING AG (DE); WYRWA RALF (DE); DROESCHER PETER (DE); RING SVEN (DE)) 1 de diciembre de 2005 (2005.12.01) reivindicaciones 1-13	1-37

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011729

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 03104253 A2	18.12.2003	AT 303397 T AU 2003242683 A1 BR 0312140 A CA 2486495 A1 CN 1659181 A DE 10226326 A1 DE 50201116 D1 DK 1517914 T3 EP 1517914 A2 ES 2248770 T3 HK 1081203 A1 HR 20050009 A2 J 2005533053 T MX PA04012491 A UA 78062 C2 YU 107004 A ZA 200500217 A	15.09.2005 22.12.2003 05.04.2005 18.12.2003 24.08.2005 15.01.2004 06.10.2005 16.01.2006 30.03.2005 16.03.2006 01.06.2007 30.04.2005 04.11.2005 08.06.2005 15.02.2007 27.10.2006 29.03.2006
WO 2005051401A A2	09.06.2005	JP 2007512279 T US 2005148560 A1	17.05.2007 07.07.2005
WO 2005113574 A	01.12.2005	AR 050335 A1 DE 102004025966 A1 EP 1747230 A1	18.10.2006 15.12.2005 31.01.2007
WO 2005113575 A	01.12.2005	AR 049547 A1 AU 2005245568 A1 CA 2564963 A1 CN 1993375 A DC 102004025986 A1 EP 1747229 A1	16.08.2006 01.12.2005 01.12.2005 04.07.2007 15.12.2005 31.01.2007
WO 2005113576 A	01.12.2005	AR 049108 A1 DE 102004025985 A1 EP 1747231 A1	28.06.2006 15.12.2005 31.01.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/011729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J41/00 A61K31/565 A61P5/28 A61P5/32 A61P15/00
A61P19/10

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/104253 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 18 December 2003 (2003-12-18) cited in the application page 9, line 3; claims 10,13,16	1-37
A	WO 2005/051401 A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 9 June 2005 (2005-06-09) page 1	1-37
P,X	WO 2005/113574 A (SCHERING AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; DROESCHER PETER [DE]; RING SVEN [DE] 1 December 2005 (2005-12-01) claims 1-17	1-37
	----- -/--	

☒ 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

I 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2007

Date of mailing of the International search report

30/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlast 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040; Tx: 91 (551) open at
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

BOURGHIDA, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/011729

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Caption of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/113575 A (SCHERING AG [DE]; DR WYRWA RALF [DE]; DR DROESCHER PETER [DE]; DR RING) 1 December 2005 (2005-12-01) claims 1-17 -----	1-37
P,X	WO 2005/113576 A (SCHERING AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; DROESCHER PETER [DE]; RING SVEN [DE]) 1 December 2005 (2005-12-01) claims 1-19 -----	1-37

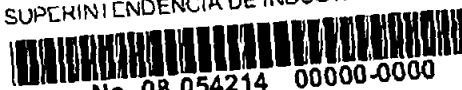
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/011729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03104253	A2	18-12-2003	AT 303397 T 15-09-2005
		AU 2003242683 A1 22-12-2003	
		BR 0312140 A 05-04-2005	
		CA 2486495 A1 18-12-2003	
		CN 1659181 A 24-08-2005	
		DE 10226326 A1 15-01-2004	
		DE 50301116 D1 06-10-2005	
		DK 1517914 T3 16-01-2006	
		EP 1517914 A2 30-03-2005	
		ES 2248770 T3 16-03-2006	
		HK 1081203 A1 01-06-2007	
		HR 20050009 A2 30-04-2005	
		JP 2005533053 T 04-11-2005	
		MX PA04012491 A 08-06-2005	
		UA 78062 C2 15-02-2007	
		YU 107004 A 27-10-2006	
		ZA 200500217 A 29-03-2006	
WO 2005051401	A2	09-06-2005	JP 2007512279 T 17-05-2007
			US 2005148560 A1 07-07-2005
WO 2005113574	A	01-12-2005	AR 050335 A1 18-10-2006
			DE 102004025966 A1 15-12-2005
			EP 1747230 A1 31-01-2007
WO 2005113575	A	01-12-2005	AR 049547 A1 16-08-2006
			AU 2005245568 A1 01-12-2005
			CA 2564963 A1 01-12-2005
			CN 1993375 A 04-07-2007
			DE 102004025986 A1 15-12-2005
			EP 1747229 A1 31-01-2007
WO 2005113576	A	01-12-2005	AR 049108 A1 28-06-2006
			DE 102004025985 A1 15-12-2005
			EP 1747231 A1 31-01-2007



No 08 054214 00000-0000

Fecha 2008-05-28 16:14:35 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYU Eva 379 FASE NACIONAL II
Art 411 PRESENTACION Folios 108



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27-00 PISO 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 03 10
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sid.gov.co
www.sid.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

110

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

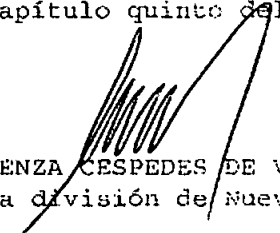
REFERENCIA	Radicación No.	8 54214
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/011729
	Fecha inicio fase nacional	29/06/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	No 9 15 4

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 JUL. 2008
adpa11