G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

10958

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00007990 00000004 Folios: 2
Fecha (AMD): 2002-10-17 15:37:08
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **Expediente No. 00007990**

Solicitud de patente referente a: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 3,16-DIHIDROXI-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENO-EMPLEO DE LOS MISMO Y DE PARTES ESTRUCTURALES DE LOS MISMOS Y □OMPOSICIONES FARMACEUTICAS".

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, digo a usted lo siguiente:

1. Que la solicitud de patente de la referencia fue publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 515 de 29 de abril de 2002.

2. Que estando dentro del término de seis (6) meses a que hace referencia el artículo 44 de la Decisión 486 solicito que se examine si la invención solicitada es patentable.

3. Acompaño el recibo No. 69403 por la suma de $318.000.oo, correspondientes a las tasas para la práctica del examen de patentabilidad.

Señor Superintendente,

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

mm.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

312

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00067998 00000004 Folios: 2
Fecha (AMD): 2002-10-17 15:37:08
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 69,403
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2002

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

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7053719	16/10/2002	837,000.00

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

C.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
		TOTAL : $	318,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

313
328

2004-10-07
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
(Apoderado)

09289

ASUNTO	Radicación	00007998
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	025

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 3 a 89) y las reivindicaciones 1 a 52(Folios: 90 a 122).

La presente solicitud reivindica prioridad alemana Nº DE19906159.9 de09 de febrero de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno los cuales presentan, in vitro, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de ratas y de preparaciones de receptores de estrógeno de útero de ratas e, in vitro, una acción preferencial en huesos, en comapración con la desarrollada en el útero y/o una acción pronunciada desde el punto de vista de la estimulación de la expresión del receptor 5HT2a y el transportador 5HT2a, cuya elaboración, empleo terapéutico y formas de administración farmacéutica incluyen a los nuevos compuestos.

De acuerdo con la descripción, se han establecido terapias de estrógeno para el tratamiento de disturbios condicionados por deficiencia de hormonas y la acción protectora del estrógeno en huesos, cerebro, vasos y otros sistemas orgánicos. La eficiencia del estrógeno en el tratamiento de síntomas condicionados por la deficiencia de hormonas como oleadas de calor, atrofia de órganos orientadores de estrógeno e incontinencia, así como la aplicación exitosa de las terapias con estrógeno en la inhibición de pérdida de masa ósea en mujeres peri- y postmenopáusicas o con otra disfunción está bien documentada y es generalmente aceptada.

Nuevos estudios documentan así una acción protectora del estrógeno contra enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer,

una acción protectora de funciones cerebrales tales como potencia de memoria y capacidad de aprendizaje, así como contra variaciones del estado de ánimo condicionadas por deficiencia hormonal. Además, la terapia con estrógeno se comprobó como efectiva desde el punto de vista de la reducción de la incidencia del carcinoma de colon.

En la terapia con estrógeno o de sustitución de hormonas convencional se incorporan estrógenos naturales como el estradiol y estrógenos conjugados. En lugar de estrógenos naturales también se pueden incorporar derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17beta-estradiol.

Debido a la acción estimulante del estrógeno utilizado sobre el endometrio, que conduce a un aumento en el riesgo de carcinoma de endometrio, en la terapia de sustitución de hormonas se emplean, preferentemente, preparados con una combinación de componentes estrógenos/gestágenos.

Una clase de sustancias que cumplen parcialmente el perfil deseado de un estrógeno selectivo son las denominadas "selective estrogen receptor modulators" (SERM). Aquí se trata de antagonistas parciales del subtipo de receptor de estrógeno "ER-alfa". Este tipo de sustancias es evidentemente ineficaz desde el punto de vista de la terapia de afecciones postmenopáusicas agudas como, por ejemplo, oleadas de calor. Como ejemplo de un SERM se puede mencionar el raloxifeno, para la indicación osteoporosis.

Según la presente solicitud, recientemente se descubrió el receptor de estrógeno beta (ER-beta) como segundo tipo de receptor de estrógeno. El ER-beta prepondera sobre el ER-alfa en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ER-alfa sobre el ER-beta. En el cerebro se identificaron áreas en las que siempre es producido uno de los dos subtipos de ER. El ER-beta es producido en áreas cuya importancia se refire a los procesos congnoscitivos y al estado del ánimo. Los objetivos moleculares en estas áreas cerebrales pueden ser el receptor 5HT2a y el transportador de serotonina (participa en la regulación de muchos procesos que pueden influir en la menopausia). Otros sistemas orgánicos con una expresión ER-beta comparativamente elevada comprenden el hueso, el sistema vascular, el tracto urogenital, el tracto gastrointestinal, los testículos.

Según la descripción, investigaciones propias daban que el enlace de la 16-alfa-hidroxiesterona es 3 veces mejor en el receptor de estrógeno humano beta (ER-beta) que en el receptor de estrógeno humano alfa (ER-alfa). Las sustancias con preferencia para el ER-beta, comparadas con el ER-alfa fueron descritas por Kuiper et al. Hasta ahora no se mostró una acción selectiva in vivo de enlaces específicos del subtipo sobre parámetros sensibles al estrógeno.

Por ello, el objetivo de la presente invención es poner a disposición compuestos que presenten, in vitro, una disociación desde el punto de vista del enlace en preparaciones receptoras de estrógeno de próstata y útero de rata, e in vivo, una disociación desde el punto de vista de la acción sobre los huesos en comparación con aquella desarrollada sobre el útero. El presente objetivo se resuelve, para el tratamiento de enfermedades y estados condicionados por deficiencia de estrógeno, por medio de la preparación de 16-alfa- y 16-beta-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos que responden a la fórmula general (I) (ver folio: 10).

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno (ver folio: 90).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/565.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, en las reivindicaciones aparecen algunos términos muy generales que no especifican la invención; por ejemplo: halógeno, sustituido, entre otros.

Reivindicaciones de uso:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 26 a 51 (Folios: 113 a 122), que se relacionan con el empleo de derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno de fórmula general I, no se encuentran dentro del campo de la patentabilidad nombrado en el artículo 14.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 09/02/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 4082780	Estradiol derivatives	4 de abril de 1978
2	US 4738957	Estriol esters	19 de abril de 1988
3	US 3449383	17-oxygenated estra-1,3,5(10)-triene-3,11β,16-triols, ethers and esters thereof	10 de junio de 1969
4	GB 1235642	A new oestratriol and a process for its manufacture	16 de junio de 1971
5	US 804789	16-alkylestratriene-3,16,17-triols and derivatives thereof	26 de noviembre de 1958
6	FR 4339M	Nouveau médicament, notamment pour le traitement de l'hypercholestérolémie et des troubles en résultant	29 de marzo de 1965
7	US 3079408	3,16-bisoxygenated 17-haloestra-1, 3,5(10)-trienes	26 de febrero de 1963
8	US 3103524	Δ1, 3,5(10), 9(11)-estraene-16β, 17β-diols and 16α-lower hydrocarbon derivatives thereof	10 de septiembre de 1963

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

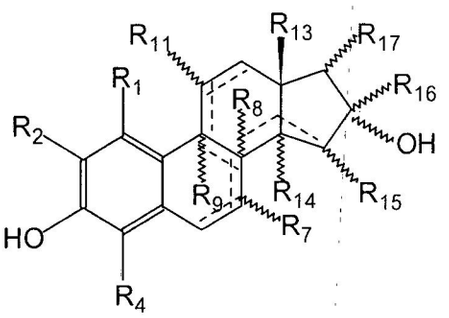
El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 00007990 menciona compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1, 3,5(10)-trieno, caracterizados porque responden a la fórmula general I:



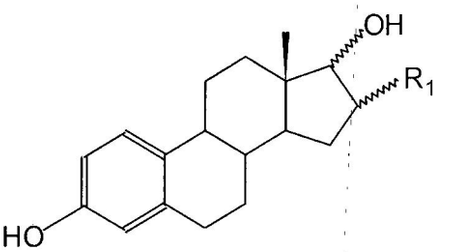
Donde:

- R_1 es halógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, hidrógeno.
- R_2 es halógeno, hidroxilo, alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno.
- R_4 halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluorometilo o pentafluoroetilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno.
- R_7 es halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heteroarilo, en casos dados, sustituido o un átomo de hidrógeno.
- R_8 es un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β.
- R_9 es un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo en posición α o β.
- R_{11} es un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heteroarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno.
- R_{13} un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, o pentafluroetilo en posición α o β
- R_{14} es un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado o un átomo de hidrógeno en posición α o β.
- R_{15} es halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino, o un átomo de hidrógeno.
- O R_{14} y R_{15} en conjunto, son un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno,

en casos dados, sustituidos con uno o dos átomos de halógeno.

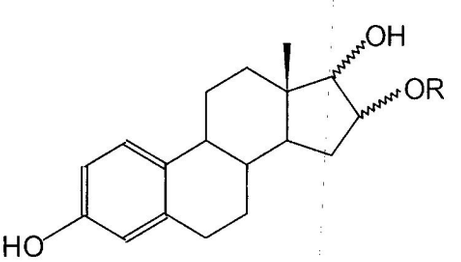
- R_{16} es un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluorometilo o pentafluorometilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β.
- R_{17} es un halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

El documento **US 4082780** (folios: 337 y 338) menciona compuestos derivados de estradiol de fórmula:



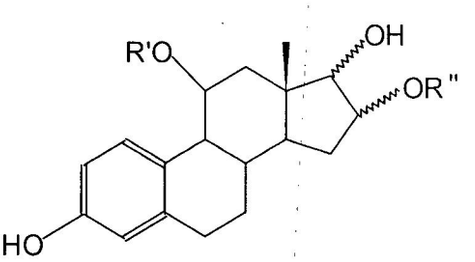
Donde R_1 es alquilo de 2 a 4 carbonos, alilo, o 3-butenil.

El documento **US 4738957** (folios: 339 y 340) menciona compuestos derivados de ésteres de estriol de fórmula I:



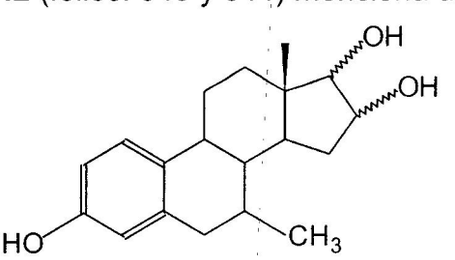
Donde R es alcanoilo de 3 a 10 carbonos.

El documento **US 3449383** (folios: 341 y 342) menciona compuestos derivados de estradiol:

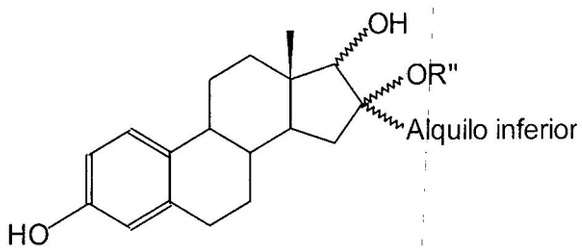


Donde R' y R'' pueden ser hidrógeno, o un alcanoil inferior.

El documento **GB 1235642** (folios: 343 y 344) menciona un estradiol de fórmula I:

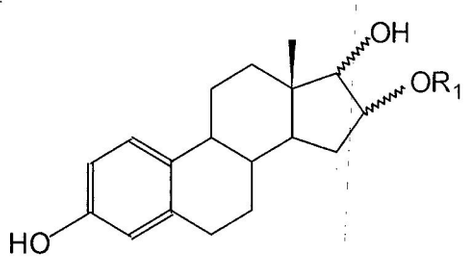


El documento **GB 804789** (folios: 345 a 347) menciona un alquilestradiol de fórmula:

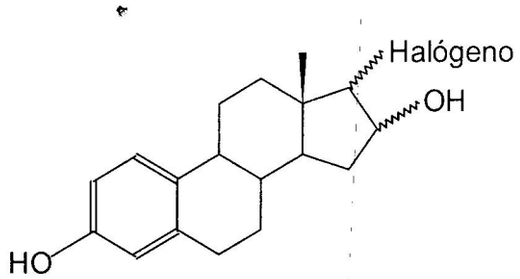


Donde R'' es hidrógeno o un radical acilo de un ácido carboxílico que contiene menos de 9 carbonos.

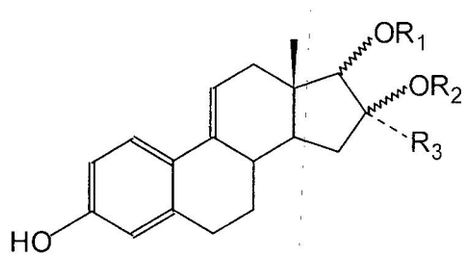
El documento **FR 4339M** (folio: 348) menciona un derivado de estradiol de fórmula:



El documento **US 3079408** (folios: 349 y 350) menciona compuestos derivados de haloestradiol:



El documento **US 3103524** (folios: 351 y 352) menciona derivados de estradiol:



Donde R_1 y R_2 representan hidrógeno o un hidrocarburo de grupo acilo carboxílico de menos de 12 carbonos y R_3 representa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior.

Analizando los anteriores documentos citados, se puede apreciar que, al remplazar los sustituyentes tanto de la presente solicitud como de tales anterioridades, hay compuestos idénticos; por ejemplo, cuando R1, R2, R4, R7, R11, R14, R15 son hidrógeno en la presente solicitud, y cuando R16 es hidrógeno, alquilo, R17 es

halógeno, hidrógeno, o hidroxilo en la presente solicitud, resultan compuestos idénticos a compuestos presentados en los documentos encontrados en el estado de la técnica.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Los documentos encontrados y citados como anterioridades tienen la misma actividad de compuestos de la presente solicitud, es decir, actividad estrogénica, por lo cual estarían solucionando el mismo problema técnico planteado en la presente solicitud. La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvio partiendo de las anterioridades en mención.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 4082780	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo
2	US 4738957	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo
3	US 3449383	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo
4	GB 1235642	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo
5	US 804789	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo
6	FR 4339M	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo
7	US 3079408	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo
8	US 3103524	1 a 25 y 52	Novedad y Nivel Inventivo

346
331

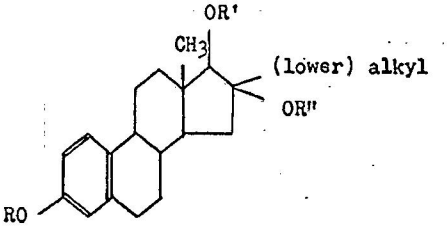
sodium hydroxide is added, and the precipitated materials are removed by filtration through diatomaceous earth. The filtrate is distilled to dryness, and the residual glassy product is crystallized from aqueous ethanol. The product obtained in this manner is a hydrate which can exhibit melting points or transition points at about 85—90° C. and at about 123—127° C., each followed by resolidification and final fusion at about 151—153° C. Upon recrystallization from benzene and prolonged drying at about 110° C. in a high vacuum, the product obtained melts directly at about 152—153° C. This compound has a specific rotation of about +78° in chloroform solution. It is the 3-methoxy-16 - methyl - 1,3,5(10) - estratriene - 16,17-diol stereoisomeric at position 16 with the isomer described and characterized in Examples 1 and 18, and is identical with the stereoisomeric 3-methoxy-16-methyl-1,3,5(10)-estratriene-16,17-diol formed in relatively small amount by the addition of methylmagnesium bromide to 16-ketoestradiol 3-monomethyl ether and hydrolysis of the primary reaction product. The stereoisomer described in this example is also obtained in relatively small amounts by evaporating to dryness the organic solvent crystallization liquors resulting after separation of most of the predominant stereoisomer of 3-methoxy-16-methyl-1,3,5(10)-estratriene-16,17-diol, as described in Example 1, and fractionating the non-volatile residue by dissolving it in a minimum quantity of benzene, pouring the benzene on a silica gel chromatography column, and eluting the column with mixtures of benzene and ethyl acetate containing gradually increasing proportions of ethyl acetate.

EXAMPLE 22

Five parts of the stereoisomeric 3-methoxy-16 - methyl - 1,3,5(10) - estratriene - 16,17-diol as obtained in Example 21 is dissolved in 30 parts of pyridine. Acetic anhydride (20 parts) is added and the reaction mixture is allowed to stand at about 25° C. for 16 hours. The mixture is then gradually diluted with ice water, and the insoluble product which separates is collected on a filter and washed with water. Upon crystallizations from ethanol there is obtained the 17-monoacetate of the diol employed as starting material in the procedure of this example. This compound melts at about 172—175° C. with prior softening and is the 3-methoxy-16-methyl-17-acetoxy - 1,3,5(10) - estratrien - 16 - ol stereoisomeric at position 16 with the product of Example 4.

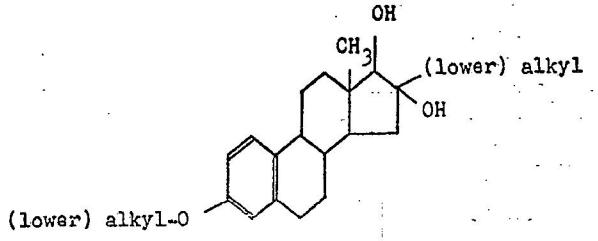
WHAT WE CLAIM IS:—

1. Compounds of the general structural formula

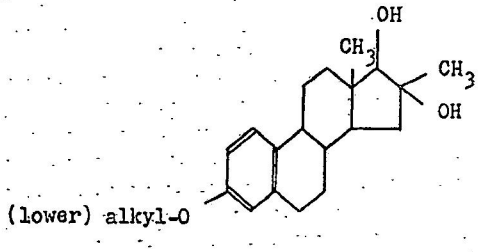


wherein R and R^1 are each hydrogen, a hydrocarbon radical containing less than 9 carbon atoms or an acyl radical of a hydrocarbon carboxylic acid containing less than 9 carbon atoms; and R^{11} is hydrogen or an acyl radical of a hydrocarbon carboxylic acid containing less than 9 carbon atoms.

2. Compounds of the general structural formula



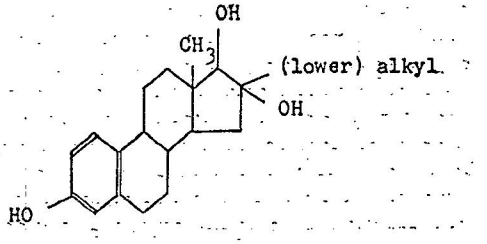
3. Compounds of the general structural formula



4. 3 - Methoxy - 16 - methyl - 1,3,5(10)-estratriene-16,17-diol.

5. 3 - Ethoxy - 16 - methyl - 1,3,5(10)-estratriene-16,17-diol.

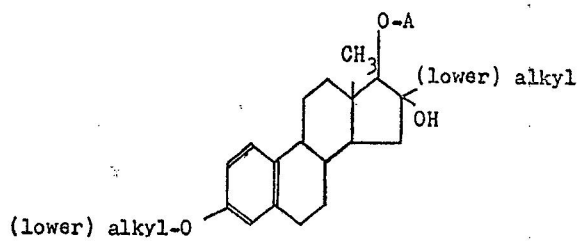
6. Compounds of the general structural formula



347
332

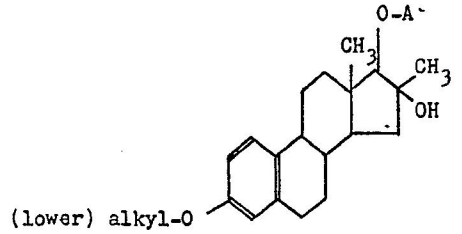
7. 16 - Methyl - 1,3,5(10) - estratriene-3,16,17-triol.

8. Compounds of the general structural formula



wherein A is the acyl radical of a hydrocarbon carboxylic acid containing less than 9 carbon atoms.

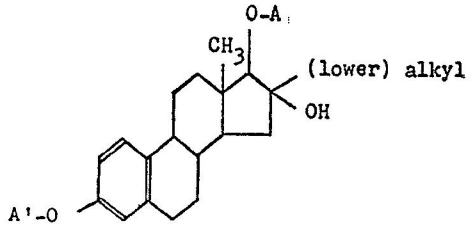
9. Compounds of the general structural formula



wherein A is the acyl radical of a hydrocarbon carboxylic acid containing less than 9 carbon atoms.

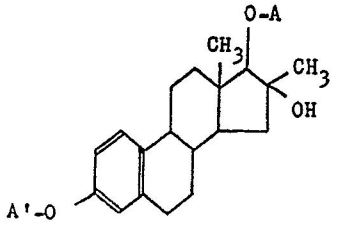
10. 3 - Methoxy - 16 - methyl - 17 - acetoxy-1,3,5(10)-estratrien-16-ol.

11. Compounds of the general structural formula



wherein A and A^1 are each an acyl radical of a hydrocarbon carboxylic acid containing less than 9 carbon atoms.

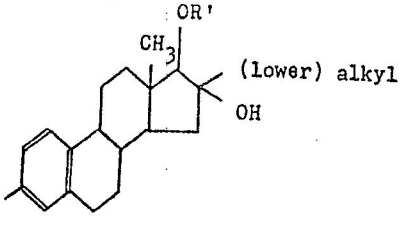
12. Compounds of the general structural formula



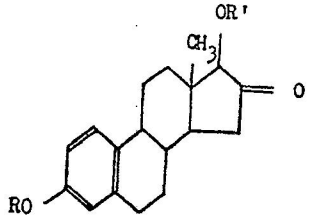
wherein A and A^1 are each an acyl radical of a hydrocarbon carboxylic acid containing less than 9 carbon atoms.

13. 3,17 - Diacetoxy-16-methyl-1,3,5(10)-estratrien-16-ol.

14. A process for the manufacture of compounds of the general structural formula



wherein R and R^1 are each hydrogen, a hydrocarbon radical containing less than 9 carbon atoms, or an acyl radical of a hydrocarbon carboxylic acid containing less than 9 carbon atoms, which comprises treating a solution of a compound having the general structural formula



wherein R and R^1 are as hereinbefore defined, with an alkylmagnesium halide, treating the reaction mixture with an acidic reagent to decompose the organometallic intermediate thus formed, and isolating the product.

15. A process for the manufacture of the compounds claimed in claim 1 substantially as described with reference to any one of the Examples.

ELKINGTON & FIFE,
Consulting Chemists and Chartered Patent Agents,
Bank Chambers, 329 High Holborn,
London, W.C.1,
Agents for the Applicants.

Leamington Spa: Printed for Her Majesty's Stationery Office, by the Courier Press.—1958.
Published at The Patent Office, 25, Southampton Buildings, London, W.C.2, from which copies may be obtained.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 11.058 N° 4.339 M

Classification internationale : A 61 k // C 07 c

Nouveau médicament, notamment pour le traitement de l'hypercholestérolémie et des troubles en résultant.

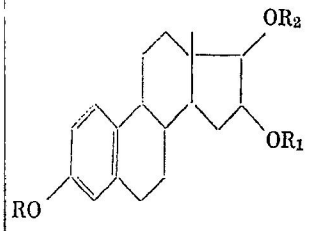
Société dite : ROUSSEL-UCLAF résidant en France (Seine).

Demandé le 29 mars 1965, à 14h 59m, à Paris.

Délivré par arrêté du 8 août 1966.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle* [*B.S.M.*], n° 37 du 12 septembre 1966.)

La présente invention a pour objet, à titre de nouveau médicament, notamment pour le traitement de l'hypercholestérolémie et des troubles en résultant, les 3,11β,16ζ,17ζtétrahydroxy estra-1,3,5 (10)-triènes de formule générale :



dans laquelle R représente de l'hydrogène ou le reste acyle d'un acide organique carboxylique et R_1 et R_2 représentent de l'hydrogène, ou le reste acyle d'un acide organique carboxylique, ou forment ensemble un groupe acétonide à la condition que les groupes hydroxyles en 16 et en 17 aient la même orientation spatiale, conditionnés en vue de l'usage au poids médicinal et les compositions en renfermant.

Le 3,11β,16α,17β-tétrahydroxy estra-1,3,5(10)-triène se présente sous forme d'un produit solide incolore, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, l'acétone et le chloroforme.

Son point de fusion, déterminé sur bloc Maquenne, est de F = 268 °C.

Son pouvoir rotatoire est de : α^{20}_{n} = + 104° (c = 0,85 %, éthanol).

Le 3,11β,16α,17α-tétrahydroxy $\Delta^{1,2,3(10)}$ estratriène possède un point de fusion de 260 °C.

L'acétonide correspondant est caractérisé par son point de fusion F = 246 °C.

Le 3,11β,16β,17β-tétrahydroxy $\Delta^{1,3,5(10)}$ estratriène possède un point de fusion supérieur à 370 °C.

L'acétonide correspondant est caractérisé par son point de fusion voisin de 260 °C.

Le principe de la préparation des 3,11β,16ζ,17ζ tétrahydroxy estra-1,3,5(10)-triènes consiste en ce que l'on soumet la 11β-hydroxy estrone à l'action de l'anhydride acétique pour former le 3,11β-d cétoxy 17-oxo estra-1,3,5(10)-triène, III, traite ce dernier par l'acétate d'isopropényle en milieu acide, isole l'acétate énolique en 17, IV, qui par réaction avec un peracide organique fournit le 3,11β,17β-triacétoxy 16α,17α-époxy estra-1,3,5(10)-triène, V, qui par réduction et saponification simultanée fournit le 3,11β,16α,17β-tétrahydroxy estra-1,3,5(10)-triène et le 3,11β,16α,17α-tétrahydroxy estra-1,3,5(10 triène.

Le 3,11β,17β-triacétoxy 16α,17α-époxy estra-1,3,5(10)-triène soumis à l'action d'un acide minéral, s'hydrolyse en 3,16-α-dihydroxy 11β-acétoxy 17-oxo estra-1,3-,5(10)-triène qui par traitement en milieu alcalin se transpose en 3,11β,17β-trihydroxy 16-oxo estra-1,3,5(10)triène. Ce dernier soumis à l'action d'un hydrure mixte fournit le 3,11β,16β,17β-tétrahydroxy estra-1,3,5(10)-triène. Les 3,11β,16ζ,17ε-tétra-hydroxy estra-1,3,5(10)-triènes par action d'un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique peuvent fournir les esters désirés.

Exemple 1. — Préparation du 3,11β,16α,17β-tétrahydroxy estra-1,3,5(10)-triène, 1.

Stade A. — Préparation du 3,11β-diacétoxy 17 oxo estra-1,3,5(10)-triène, III.

On met en suspension 31,25 g de 11β-hydroxy estrone, II, dans 62,5 cm³ de pyridine, ajoute 62,5 cm³ d'anhydride acétique, agite à température ambiante, abandonne quinze heures puis porte à 50-60 °C pendant trois heures; on verse le mélange réactionnel dans 1 litre d'eau glacée, agite pendant une heure, filtre, essore le précipité qu'on lave à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavages et sèche; on obtient 40,20 g (rendement 99 %) de 3,11β-diacétoxy 17-oxo estra-1,3,5(10)-triène, III, sous forme d'un produit solide, incolore, soluble dans le benzène, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, fondant à 179-180 °C. Pouvoir rotatoire $/\alpha/^{20}_{n}$ = + 100°,5 ± 1,5 (c = 0,8 %, dioxane).

Ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Le produit de départ, la 11β-hydroxy estrone, II, peut être obtenu selon le procédé décrit par B.J. Magerlein et all., J.A.C.S., *80* (1958), p. 2220.

Prix du fascicule : 2 francs

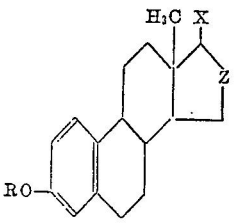
United States Patent Office 3,079,408 Patented Feb. 26, 1963

3,079,408
3,16-BISOXYGENATED 17-HALOESTRA-1,3,5 (10)-TRIENES

George P. Mueller, Park Ridge, Ill., assignor to G. D. Searle & Co., Chicago, Ill., a corporation of Delaware

No Drawing. Filed Apr. 17, 1961, Ser. No. 103,267
7 Claims. (Cl. 260—397.4)

The present invention relates to novel 17-halogenated steriods, and especially to 3,16-bisoxygenated 17-haloestra-1,3,5(10)-trienes, which can be represented by the structural formula



wherein R is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, and lower alkanoyl radicals; X is a halogen atom; and Z is selected from the group consisting of carbonyl, hydroxymethylene, and (lower alkanoyl) oxy-methylene radicals Lower alkyl radicals represented by R are exemplified by methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, and the branched-chain isomers thereof. The lower alkanoyl radicals encompassed by R and Z are, for example, formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, and the branched-chain isomers thereof; said groups being the acyl radicals of alkanoic acids containing fewer than 7 carbon atoms.

This application is a continuation-in-part of my copending application, Serial No. 835,416, filed August 24, 1959, and now abandoned.

Suitable starting materials for the manufacture of the instant compounds are the appropriately 3-oxygenated 16,17 - epoxyestra - 1,3,5(10) - trienes. Dehydrobromination of the 3-oxygenated 16α,17β-halohydrins, prepared by the method disclosed at J. Org. Chem. 23, 1190 (1958), affords the β-epoxides, as typified by the reaction of 16α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10) - trien-17β - ol with methanolic potassium hydroxide to afford 3-methoxy - 16β,17β-epoxyestra-1,3,5(10) - triene. Reaction of these β-epoxides with a hydrohalogen acid results in the instant 17α,16β-halodydrins. One the other hand, reaction of the α-epoxides, prepared by epoxidation of the corresponding 16-dehydro derivatives with perbenzoic acid, with a hydrohalogen acid produces 17β,16α-halohydrins of this invention. Specific examples of these processes are the reaction of hydrogen fluoride in tetrahydrofuran with 16β,17β-epoxy-3-methoxyestra-1,3,5(10) - triene or with 16α,17α-epoxy - 3 - methoxyestra-1,3,5(10)-triene to afford 17α-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol and 17β-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol, respectively.

Oxidation of the aforementioned halohydrins, typically with chromium trioxide in pyridine, results in the corresponding 17-halo 16-ketones. For example, the reaction of 17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien - 16β-ol with chromium trioxide in pyridine, affords 17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one.

Reaction of the aforementioned 17-halo 16-ketones with a suitable reducing agent produces the halohydrins of this invention wherein the configurations of the halogen and hydroxy substituents are the same. Thus, treatment of 17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien - 16 - one or 17β - bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one with lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran affords 17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10) - trien-16α-ol and 17β-bromo - 3 - methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol, respectively.

The 17β-halo 16-ketones of this invention can be manufactured also by epimerization of the corresponding 17α-halo compounds. This process is specifically illustrated by the reaction of 17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one with p-toluenesulfonic acid to afford 17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one.

Although the 16,17 - epoxy-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trienes can be used as such to achieve the instant 3-hydroxy compounds, the phenolic moiety is preferably protected by a lower alkanoyl group in order to prevent any possible oxidative decomposition. Thus, 16α-bromo-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-ol is reacted with methanolic potassium hydroxide to afford 16β,17β - epoxy-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-triene, which is treated with a lower alkanoic acid anhydride in pyridine to afford the corresponding 3-(lower alkanoate). This ester can be, of course, treated as described in detail supra, to afford the 3-hydroxy compounds of this invention.

The instant 3,16-di-(lower alkanoates) are preferably manufactured by reaction of the corresponding 3,16-diols with a lower alkanoic acid anhydride in pyridine. As a specific example, 17β - bromo-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol is treated with acetic anhydride in pyridine to yield 3,16β - diacetoxy - 17β-bromoestra - 1,3,5(10)-triene.

On the other hand, treatment of a 3,16-diol of this invention with a limited quantity of a lower alkanoic acid anhydride in pyridine results in production of an instant 3-(lower alkanoate).

The compounds of this invention are useful as result of their valuable pharmacological properties. They are, for example, estrogens in consequence of their ability to promote uterine growth and to produce characteristic changes in the vaginal epithelium.

The invention will appear more fully from the examples which follow. These examples are set forth by way of illustration only and it will be understood that the invention is not to be construed as limited in spirit or in scope of the details contained therein, as many modifications in materials and methods will be apparent from this disclosure to those skilled in the art. In these examples temperatures are given in degrees Centigrade (° C.). Quantities of materials are expressed in parts by weight except where otherwise noted.

Example 1

A solution of 6 parts of potassium hydroxide and 4.3 parts of 16α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-ol in 150 parts of methanol is heated at reflux for about 19 hours. The solution is cooled and diluted with water, and the resulting crystalline product washed well with water and dried. This substance is purified by adsorption on silica gel, elution with 25% benzene in hexane, and recrystallization from ether to afford pure 16β, 17β-epoxy-3 - methoxyestra - 1,3,5(10) - triene, M.P. 116–116.5°; $[\alpha]_D = +115°$ (chloroform).

By substituting an equivalent quantity of 3-n-propoxy-16β-bromoestra-1,3,5(10)-trien-17β-ol or 3-acetoxy-16α-bromoestra-1,3,5(10)-trien-17β-ol and otherwise proceeding according to the herein described processes, 16β, 17β-epoxy-3-n-propoxyestra-1,3,5(10)-triene and 16β,17β-epoxy-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-triene are obtained.

Example 2

To a solution of one part of 16β,17β-epoxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene in 38 parts of chloroform is added at 0–5°, 15 parts of 48% aqueous hydrobromic acid, and the mixture stirred for about 5 minutes. The chloroform layer is separated, washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness in

1,3,5(10)-trien-16-one, 10 parts of acetic anhydride, and 20 parts of pyridine is allowed to stand at room temperature for about 15 hours. The reaction mixture is diluted with water and extracted with benzene. The organic layer is separated, washed successively with water and aqueous potassium bicarbonate, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to dryness in vacuo. The crude product can be recrystallized from aqueous ethanol to produce pure 3-acetoxy-17α-bromoestra-1,3,5(10)-trien-16-one. This substance displays maxima in the infrared at 5.70 microns.

Example 13

A mixture of 3.5 parts of 17α-bromo-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol, one part of acetic anhydride, and 20 parts of pyridine is allowed to stand at room temperature for about 16 hours. The reaction mixture is diluted with water and the resulting mixture extracted with benzene. The benzene solution is washed successively with aqueous potassium bicarbonate solution and water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and evaporated to dryness in vacuo. The residue is adsorbed on silica gel and eluted with chloroform to afford 3-acetoxy-17α-bromoestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol which displays infrared maxima at 2.77 and 5.70 microns.

Example 14

By substituting an equivalent quantity of 17β-chloro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one and otherwise proceeding according to the procedure of Example 9, 17β-chloro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol is obtained.

Example 15

The substitution of an equivalent quantity of 17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol or 17β-chloro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol in the process of Example 10 results in 16β-acetoxy-17α-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene and 16β-acetoxy-17β-chloro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene.

Example 16

The substitution of one part of 16α,17α-epoxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene in the process of Example 4 results in 17β-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol, M.P. about 74–76°; $[\alpha]_D=+18°$.

Example 17

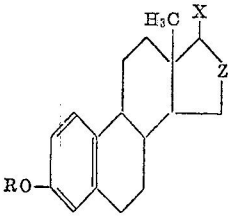
The substitution of an equivalent quantity of 17α-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol or 17β-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol in the procedure of Example 4 affords 17α-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one, M.P. about 148–149°

$([\alpha]_D=-191°)$

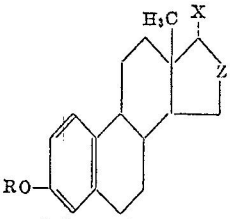
and 17β-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one, M.P. about 155–156°, respectively.

What is claimed is:

1. A member selected from the group consisting of compounds of the structural formulae



and



wherein R is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, and lower alkanoyl radicals; X is a halogen atom, and Z is selected from the group consisting of carbonyl, hydroxymethylene, and (lower alkanoyl)-oxymethylene radicals.

2. 17-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one.
3. 17-chloro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one.
4. 17-bromo-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-ol.
5. 17-chloro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-ol.
6. 17-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-one.
7. 17-fluoro-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-ol.

No references cited.

United States Patent Office 3,103,524 Patented Sept. 10, 1963

354
336

3,103,524 $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-ESTRATETRAENE-16β,17β-DIOLS AND 16α-LOWER HYDROCARBON DERIVATIVES THEREOF

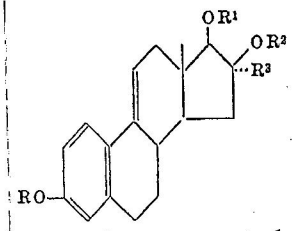
Albert Bowers and Pierre Crabbé, Mexico City, Mexico, assignors, by mesne assignments, to Syntex Corporation, a corporation of Panama

No Drawing. Filed Mar. 1, 1962, Ser. No. 176,825
15 Claims. (Cl. 260—397.5)

The present invention relates to novel cyclopentanophenanthrene derivatives and to a process for the production thereof.

More particularly the present invention relates to novel $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diols and to novel 16α-lower hydrocarbon derivatives thereof.

The novel compounds of the present invention are represented by the following formula:

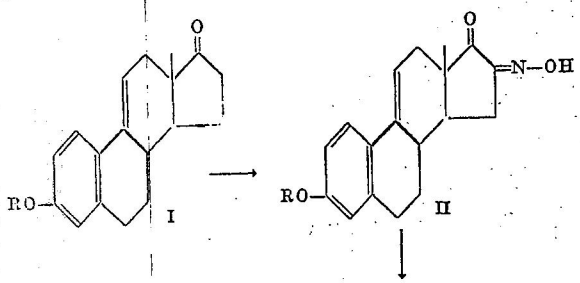


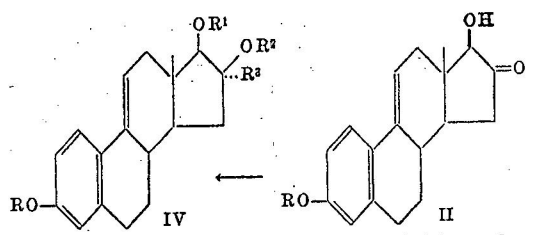
In the above formula R represents hydrogen, lower alkyl or a hydrocarbon carboxylic acyl group of less than 12 carbon atoms; R^1 and R^2 represent hydrogen or a hydrocarbon carboxylic acyl group of less than 12 carbon atoms and R^3 represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl.

The acyl groups are derived from hydrocarbon carboxylic acids containing less than 12 carbon atoms which may be saturated or unsaturated, of straight, branched, cyclic or cyclic-aliphatic chain, aromatic and may be substituted by functional groups such as hydroxy, alkoxy containing up to 5 carbon atoms, acyloxy containing up to 12 carbon atoms, nitro, amino or halogen. Typical ester groups are the acetate, propionate, enanthate, benzoate, trimethylacetate, t-butylacetate, phenoxyacetate, cyclopentylpropionate, aminoacetate and β-chloropropionate.

The compounds represented by the above formula have low estrogenic activity but are very valuable in arresting calcium excretion in certain bone conditons and catabolic states, such as osteoporosis. In addition they lower the blood and adrenal cholesterol levels, are valuable in the treatment of arteriosclerosis.

The novel compounds of the present invention are prepared by the process exemplified as follows:





In the above formulas R, R^1, R^2 and R^3 have the same meaning as hereinbefore set forth.

In accordance with the above equation the starting compound (I) which is selected from the group consisting of $\Delta^{9(11)}$-dehydro estrone, the 3-lower alkyl ethers and the 3-acylates thereof, is treated with isoamyl nitrite in the presence of potassium t-butoxide for a period of time of the order of 6 hours at room temperature and thereafter with aqueous glycine and hydrochloric acid to produce the corresponding 16-oximino-$\Delta^{9(11)}$-dehydro estrone derivative (II). The latter 16-oximino compound upon reaction with zinc in aqueous acetic acid at reflux temperature for a period of time in the order of 1 hour, furnishes the corresponding $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$- estratetraen-17β-ol-16-one (III).

The 16-ketones (III) are treated with a lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl magnesium halide as for example methyl magnesium bromide, vinyl magnesium bromide or ethynyl magnesium bromide in a solvent inert to the reagents, to produce the corresponding 16α (lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol derivatives (IV: $R^1=R^2=H$).

The 17β-hydroxy-16-ketones (III) are reduced, preferably with sodium borohydride, in order to produce the corresponding 16β,17β-diols (IV: $R^1=R^2=R^3=H$).

The secondary hydroxyls of the compounds set forth hereinbefore, such as the 17β-hydroxyl group and/or the 16β-hydroxyl group of the 16α-unsubstituted compounds, are conventionally acylated in pyridine with an acylating agent, as for example acetic anhydride or propionic anhydride, to give the corresponding 17β and/or 16β-acylates (IV: $R^3=H$, $R'=R^2=$acyl). In the case of the 16α-substituted compounds, this type of conventional esterification affords selectively the 17β-acylates (IV: $R^1=$acyl, $R^2=$hydrogen, $R^3=$lower hydrocarbon).

The 16β-tertiary hydroxyl group of the 16α-substituted derivatives (IV: $R^2=H$, $R^3=$lower hydrocarbon) is conventionally acylated in the presence of p-toluenesulfonic acid with an acylating agent such as an anhydride derived from a hydrocarbon carboxylic acid of the type described hereinbefore, to give the corresponding 16β-acylate (IV: $R^2=$acyl, $R^3=$lower hydrocarbon).

The following specific examples serve to illustrate but are not intended to limit the scope of the invention:

Example I

To a solution of 1 g. of potassium in 75 cc. of t-butanol there were added 2.5 g. of $\Delta^{9(11)}$-dehydroestrone-3-methyl-ether (Magerlein et al., J. Am. Chem. Soc. 80, 2220, [1958]). The resulting mixture was gently warmed until solution of the steroid was complete, then it was allowed to cool to room temperature. There were added

pounds under A affording the corresponding products under B.

A	B
3-methoxy-16α-vinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol.	The dipropionate of 3-methoxy-16α-vinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol.
3-methoxy-16α-ethinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol.	The dipropionate of 3-methoxy-16α-ethinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol.
16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.	The tripropionate of 16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.
16α-vinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.	The tripropionate of 16α-vinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.
16α-ethinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.	The tripropionate of 16α-ethinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

Example XIII

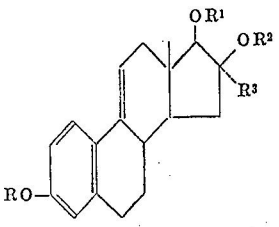
The starting compounds of the foregoing example were treated by the procedure disclosed in that example, except that propionic anhydride was substituted by acetic anhydride and caproic anhydride, thus affording respectively the corresponding acetates and caproates.

Example XIV

The 17-acetate of 3-methoxy-16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol was treated following the technique described in Example XII, thus yielding the 16 - propionate - 17 - acetate of 3-methoxy-16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol.

We claim:

1. A compound of the following formula:



wherein R is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and a hydrocarbon carboxylic acyl group of less than 12 carbon atoms; R^1 and R^2 are members of the group consisting of hydrogen and a hydrocarbon carboxylic acyl group of less than 12 carbon atoms and R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl and lower alkynyl.

2. 3-methoxy 16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ - estratetraene-16β,17β-diol.

3. 3-methoxy-16α-vinyl - $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ - estratetraene-16β,17β-diol.

4. 3-methoxy-16α-ethynyl - $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-16β,17β-diol.

5. 3-methoxy-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ - estratetraene-16β,17β-diol.

6. 16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ - estratetraene - 3,16β,17β-triol.

7. 16α - vinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ - estratetraene - 3,16β,17β-triol.

8. 16α-ethynyl - $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ - estratetraene-3,16β,17β-triol.

9. $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

10. The 3,17-diacetate of 16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

11. The 3,17-diacetate of 16α-vinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

12. The 3,17-diacetate of 16α-ethynyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

13. The triacetate of 16α-methyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

14. The triacetate of 16α-vinyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

15. The triacetate of 16α-ethynyl-$\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$-estratetraene-3,16β,17β-triol.

References Cited in the file of this patent

Fishman et al., "Jour. Org. Chem.," vol. 23, 1958, pages 1190–92.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

338

RADICACIÓN: **0-7990** EDICTO No. **2056**

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución** No. **1455** de **28-ENE-2005**. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "COMPUESTOS DERIVADOS DE 3, 16-DIHIDROXI-ESTRA-1,3,5 (10)-TRIENO, EMPLEO DE LOS MISMOS Y DE PARTES ESTRUCTURALES DE LOS MISMOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN ".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Gustavo Hollmann Restrepo, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Schering Aktiengesellschaft., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 28 ENE. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **17-FEB-2005** Este edicto se desfija hoy **02-MAR-2005** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. **2056**

AVISO DE NOTIFICACION 28 339

0103

CORREO CERTIFICADO 0 2056

Tramite :2 PATENTES DE INVENCION
Evento :1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación :432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO
Solicitante :HOLLMANN RESTREPO GUSTAVO Folios:1

Bogotá, D.C.

Señor (a) (es)
HOLLMANN RESTREPO GUSTAVO
CRA 11A NO 94-76 OF. 308
BOGOTA D.C.

REF: RESOLUCION No: 1455
FECHA No. 28/01/2005
EXPEDIENTE No. 0 7990
Tramite :2 PATENTES DE INVENCION
Evento :1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación :432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Estimado Doctor (a) :

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No 27 - 00 Piso Quinto (5) de Bogotá D.C. dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:30 a.m. a 5:00 p.m., jornada continua con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución y expediente citados en la referencia.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

340

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 1455

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Nº 00-7990

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 08 de febrero de 2000, bajo el número 00007990, se presentó la solicitud de patente para la invención denominada: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 3, 16-DIHIDROXI-ESTRA-1,3,5 (10)-TRIENO, EMPLEO DE LOS MISMOS Y DE PARTES ESTRUCTURALES DE LOS MISMOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"., contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales... si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente".

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 328 a 352 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento no hubo pronunciamiento alguno por parte del mismo, motivo por el cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

1455

341

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 1455

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Nº 00-7990

correspondiente a "COMPUESTOS DERIVADOS DE 3, 16-DIHIDROXI-ESTRA-1,3,5 (10)-TRIENO, EMPLEO DE LOS MISMOS Y DE PARTES ESTRUCTURALES DE LOS MISMOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN ".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Gustavo Hollmann Restrepo, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Schering Aktiengesellschaft., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 28 ENE. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Carrera 11 A Nº 94 – 76 Of. 308.
Bogotá D.C. 6

202021

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

342

Folio ~~325~~

2006-04-29
416

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00-7990**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	**402**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los 11 MAR 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 30-09-04 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 515 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 29-04-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 29-07-02 y SI__ NO X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202041

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	00007990	Fecha de presentación	8-02-00
Nº Prioridad	DE 19906159.9	Fecha de Prioridad	9-02-99

Palabras clave	
	343

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K 31/565

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
EP1144431	17-08-2000
WO0047603	17-08-2000
Patente Original	

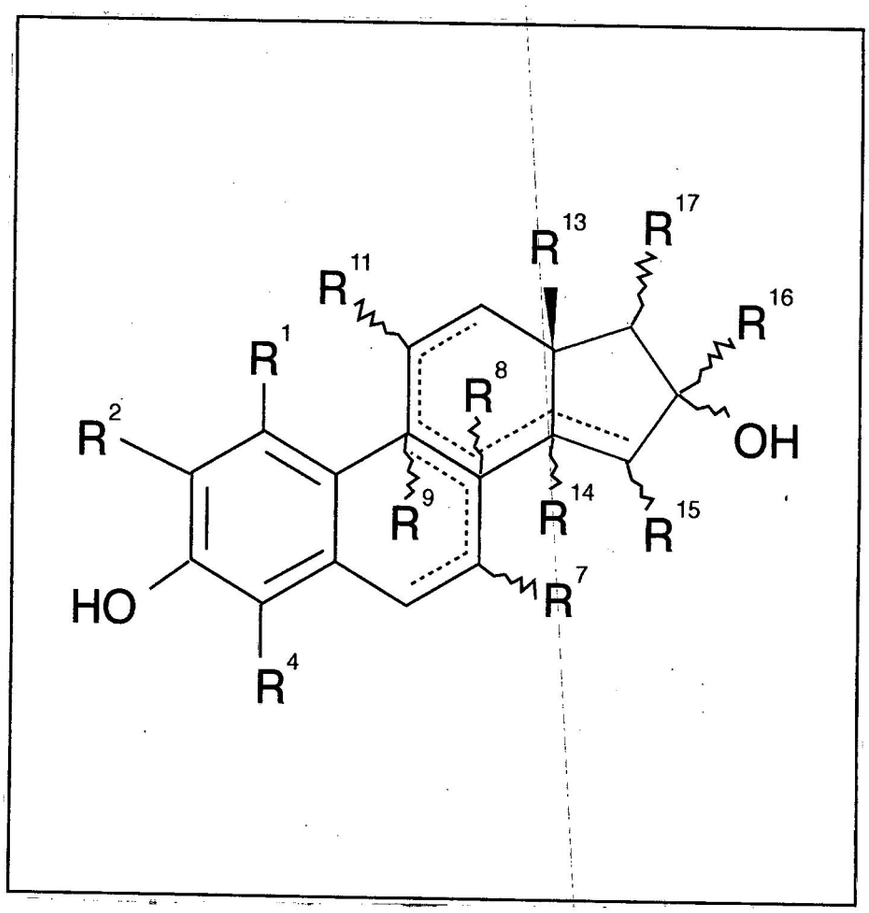
BASES DE DATOS CONSULTADAS
Epoline
espacenet

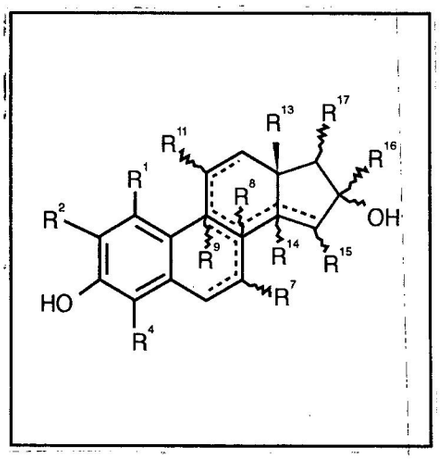
INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	**Fecha**	**Reivindicaciones**
Europea		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	**Relevancia**	**Reivindicaciones afectadas**
US 4082780	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52
US 4738957	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52
US 3449383	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52
GB 1235642	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52
US 804789	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52
FR 4339M	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52
US 3079408	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52
US 3103524	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 25, 52

Observaciones	

Fecha del examen	Art. 45: 4-10-04


R13
R17
R11
R16
R1
R8
R2
OH
R9
R14
R15
HO
R7
R4


R13
R17
R11
R16
R1
R8
R2
OH
R9
R14
R15
HO
R7
R4