Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **AKZO NOBEL N.V.**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03025244 03000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:22:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41: PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 25244

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio: **Holanda**

Departamento o Estado

Dirección: **6824 BM ARNHEM**

Ciudad: **Velperweg 76**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio: **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.**

Ciudad: **BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es):

1- Jaap VAN DER LOUW
2- Dirk LEYSEN
3- Roberta BUMA BURSI

Identificación

Dirección:

1- Pauwoog 12, 5345 En Oss, Holanda
2- Kerkstraat 26, B-3920 Lommel- Bélgica
3- Zilverlinde 50, 5237 HH Den Bosch, Holanda.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **NUEVOS ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS DERIVADOS DE 7α-METIL-19-NORTESTOSTERONA**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	Fecha	No. Solicitud
EP. Convención de París.	06 de Abril de 1999	99201070.2

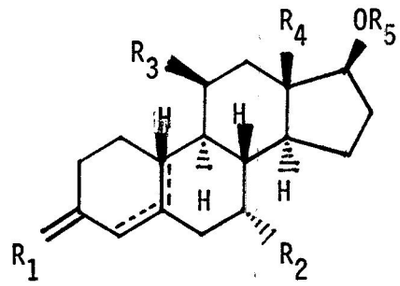
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 11214-801-013-8
ATM/mrm. ld-63

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A 61 K 31/56 // 31/705 - 3 ... 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos andrógenos oralmente activos son derivados de 7α-metil-19-nostestosterona. Los compuestos satisfacen la fórmula genral:



donde R_1 es 0, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C_{1-6})-alquilo o (C_{1-6})acilo;
R_2 se selecciona del grupo consistente en (C_{2-3})alquilo, isopropilo, $(C_{2-3})_1$-alquenilo, isopropenilo, 1,2-propadienilo o (C_{2-3})1-alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C_{1-2})alquilo o halógeno;
R_3 es hidrógeno, (C_{1-2})alquilo o etenilo;
R_4 es (C_{1-2})alquilo;
R_5 es hidrógeno o (C_{1-15})acilo;
y las líneas de puntos indican enlaces opcional.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

NUEVOS ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS DERIVADOS DE 7α-METIL-19-NORTESTOSTERONA

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención está en el campo de las hormonas androgénicas, más específicamente derivados de 19-nortestosterona.

Los derivados de testosterona son conocidos. Como medicamento la testosterona misma, la hormona masculina natural, tiene muchas desventajas conocidas en lo que se refiere a métodos de administración. Así, entre otras cosas, tiene una actividad de corta duración y no es muy potente. La dihidrotestosterona (forma 5α-reducida de la testosterona) más potente se considera un riesgo para la salud, notablemente para la próstata.

Un andrógeno más potente es la 7α-metil-19-nortestosterona (MENT), descrita en la patente francesa FR 4.521 M y la patente norteamericana US 5.342.834. Sin embargo, una desventaja importante de la MENT es su cinética desfavorable, que limita su uso como un andrógeno oralmente activo.

En el campo de los preparados farmacéuticos en general, es un deseo común que un agente medicinal sea oralmente activo. Las formas de dosificación orales, por ejemplo formas de dosificación sólidas tales como tabletas y cápsulas, están entre las formas de administración más extensamente aceptadas. En el campo de los andrógenos, existe un deseo particular para la administración oral en conexión con una utilidad tal como la anticoncepción masculina. Debido a que en el área de la anticoncepción femenina la palabra

''píldora'' casi ha llegado a ser un sinónimo de control de la natalidad confiable, es evidente que también en el caso de la anticoncepción masculina es deseable la actividad oral, para poder proporcionar una ''píldora'' masculina.

Pueden mencionarse varias publicaciones, en su mayoría muy antiguas, que constituyen los antecedentes del arte en relación a grupos de compuestos esteroides que incluyen derivados de 19-nortestosterona. Ninguna de estas referencias divulga andrógenos oralmente activos.

Así, en la patente francesa FR 1.432.561 publicada en 1966, se emplean 19-nortestosteronas tal como MENT que tienen un sustituyente alquilo en C-7, como un material inicial para agentes hormonales que tienen un doble enlace entre los átomos de carbono 5 y 6. No se divulgan grupos alquilo distintos de metilo.

La patente belga BE 861 224 se refiere a todos los ésteres posibles de una amplia variedad de 17-hidroxiesteroides. El documento, que data de 1976, enseña específicamente que ciertos ésteres son deseables para una actividad prolongada de los esteroides. Dentro del gran grupo de esteroides descritos están los estrógenos, anti-estrógenos, andrógenos y anabólicos. Se dan muchos sustituyentes posibles en diversas posiciones, entre los cuales están metilo y etilo en C-7.

Chemical Abstracts 110: 95601y (1989) se refiere al acetato de 7-alil-19-nortestosterona como un intermediario en la síntesis de 7-alilestradiol.

La patente europea EP 159 739 divulga agentes inmunomoduladores de la serie del estrano, incluyendo

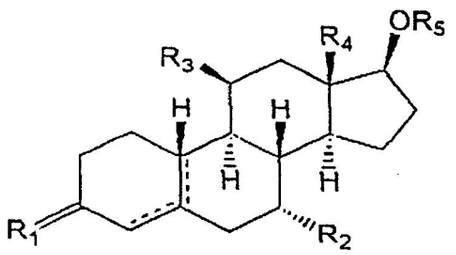
particularmente derivados de Δ^4- y $\Delta^{5(10)}$-estreno que tienen un sustituyente alquilo en la posición 6 ó 7. Dicho sustituyente alquilo típicamente es metilo.

La patente alemana DE 20 43 404 se refiere a 7β-esteroides que tienen actividades anti-hormonales. El sustituyente alquilo es principalmente metilo, pero también se divulgan etilo y propilo. En la síntesis de 7β-etil-19-nortestosterona, que es un compuesto de acuerdo con las enseñanzas de DE 20 43 404, también se forma el 7α-isómero. No se describe usar este isómero para nada, y la enseñanza de este documento no distingue los sustituyentes etilo o propilo de la especie metilo.

En una solicitud de patente europea más reciente, EP 869 132, se divulga acetato de 7α-propil-19-nortestosterona como un intermediario en la síntesis de ciertos esteroides estrogénicos. La descripción no da ninguna relevancia a los andrógenos ni a ningún uso del compuesto mencionado excepto como un intermediario químico.

Los antecedentes del arte además incluyen A. J. Solo y colaboradores, en Steroids, 40 (6), 603-614 (1982), que se refiere a las actividades androgénica y anabólica de ciertas 7α-alquil testosteronas.

Es un objetivo de la invención proporcionar andrógenos oralmente activos. Otro objetivo de la invención es proporcionar andrógenos que en general tengan una alta potencia deseable. De acuerdo con la invención, estos y otros objetivos se logran mediante compuestos que satisfacen la Fórmula general I que se da a continuación.



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C_{1-6})alquilo o (C_{1-6})acilo;

R_2 es (C_{2-3})alquilo, isopropilo, (C_{2-3})1-alquenilo, isopropenilo, 1,2-propadienilo o (C_{2-3})1-alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C_{1-2})alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C_{1-2})alquilo o etenilo;

R_4 es (C_{1-2})alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C_{1-15})acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales;

con la salvedad de que el compuesto no es (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (7α-etil-19-nortestosterona) o un éster carboxílico de la misma, y no es (7α,17β)-17-(acetiloxi)-7-propilestr-4-en-3-ona (acetato de 7α-propil-19-nortestosterona).

La salvedad se hace en reconocimiento de que los compuestos no reivindicados han sido divulgados incidentalmente como intermediarios en síntesis química, en la patente alemana DE 20 43 404 y la patente europea EP 869 132, respectivamente. Se enfatiza que estos compuestos, como también los otros compuestos de la invención, son novedosos para el uso como un medicamento en general, como un andrógeno,

Y más particularmente como un andrógeno oralmente activo. Así, los compuestos no reivindicados per se, también forman parte de la presente invención, y la descripción que sigue se aplica también a estos compuestos.

El término (C_{1-6})alquilo, como se usa en la definición de la Fórmula 1, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. De manera similar, el término (C_{1-2})alquilo significa un grupo alquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, y el término (C_{2-3})alquilo significa un grupo alquilo que tiene 2-3 átomos de carbono.

El término (C_{2-3})alquenilo significa un grupo alquenilo que tiene 2-3 átomos de carbono. Es preferido el etenilo.

El término (C_{2-3})alquinilo significa un grupo alquinilo que tiene 2-3 átomos de carbono. Es preferido el etinilo.

El término (C_{1-6})acilo significa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como formilo, acetilo, propanoílo, butirilo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, pivaloílo y hexanoílo. De manera similar, el término (C_{1-15})acilo significa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene 1-15 átomos de carbono. También están incluidos dentro de la definición de (C_{1-15})acilo:

[(C_{3-6})cicloalquil]carbonilo,

[(C_{5-6})cicloalquenil]carbonilo,

benzoílo,

[[(C_{1-12})alquil](C_{3-6})cicloalquil]carbonilo,

[[(C_{2-12})alquenil](C_{3-6})cicloalquil]carbonilo,

[[(C_{2-12})alquinil](C_{3-6})cicloalquil]carbonilo,

[[(C_{1-10})alquil](C_{5-6})cicloalquenil]carbonilo,

[[(C_{2-10})alquenil](C_{5-6})cicloalquenil]carbonilo,

[[(C_{2-10})alquinil](C_{5-6})cicloalquenil]carbonilo,

(C_{1-9})alquilbenzoílo,

(C_{2-9})alquenilbenzoílo,

(C_{2-9})alquinilbenzoílo.

También están incluidos dentro de la definición de (C_{1-6})acilo o (C_{1-15})acilo, los grupos acilo derivados de ácidos dicarboxílicos, tales como hemi-maloílo, hemi-succinoílo, hemi-glutaroílo, y así sucesivamente. Es preferido el hemi-succinoílo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el halógeno es un sustituyente en un grupo alquilo, son preferidos Cl y F, siendo F más preferido.

Se comprende que los derivados de nandrolona 7α-sustituida de la invención tienen las configuraciones naturales 5α, 8β, 9α, 10β, 13β, 14α y 17β.

Los derivados de nandrolona 7α-sustituida de esta invención tienen las configuraciones naturales 5α, 8β, 9α, 10β, 13β, 14α y 17β, y poseen también uno o más átomos de carbono quirales adicionales. Por lo tanto, los compuestos pueden ser obtenidos como un diastereómero puro o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los diastereómeros puros son bien conocidos en el arte, por ejemplo cristalización o cromatografía.

A diferencia del compuesto conocido (MENT), que posee un sustituyente 7α-metilo, los compuestos de Fórmula I que pueden denominarse nandrolonas 7α-sustituidas, sorprendentemente tienen suficiente potencia androgénica al ser administrados en forma oral. Ninguna de las referencias anteriores, en su mayoría muy antiguas, enseña andrógenos oralmente activos, ni mucho menos proporciona a un experto en el arte algún indicio para distinguir cualquier otro sustituyente en C-7 de la especie metilo extensamente usada.

Los compuestos preferidos tienen R_2 seleccionado del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

Más preferidos son los compuestos en que R_1 es oxo, R_3 es hidrógeno, R_4 es metilo o etilo, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4.

Aún más preferidos son aquellos compuestos en que R_2 es C_2, siendo de máxima preferencia etilo o etenilo.

La invención también se refiere a los compuestos descritos más arriba como medicamentos. Siendo las nandrolonas 7α-sustituidas de la presente invención andrógenos potentes, pueden usarse, entre otras cosas, en anticoncepción masculina y terapia de sustitución de hormonas masculinas o femeninas. Por lo tanto, la invención también se refiere a un método de tratamiento de la insuficiencia androgénica, administrando a un ser humano hombre o mujer una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos mencionados más arriba. La invención también está en el uso de cualquiera de los compuestos mencionados más arriba para la preparación de un medicamento para tratar la insuficiencia androgénica. En el contexto de

la invención, el término ''insuficiencia androgénica'' debe comprenderse como que se refiere a toda clase de enfermedades, trastornos y síntomas en los cuales un hombre o una mujer sufre de un nivel de testosterona demasiado bajo, tal como en hombres hipogonádicos. En particular, la insuficiencia androgénica que será tratada con el compuesto de la invención es la reducción del nivel de testosterona que se produce en un hombre como resultado de la edad (el compuesto de la invención se usa entonces para terapia de sustitución de hormonas masculinas), o cuando está sometido a anticoncepción masculina. En el contexto de la anticoncepción masculina, el compuesto de la invención sirve especialmente para neutralizar el efecto de los regímenes de anticoncepción masculina con hormonas en los cuales un esterilizante, tal como un progestágeno o LHRH (hormona que libera la hormona luteinizante), es administrado regularmente, por ejemplo diariamente, o es usado como la única sustancia anticonceptiva masculina.

Los andrógenos pueden ser administrados principalmente por cualquier vía adecuada disponible para la persona experta. Como se indicó más arriba, se prefiere la administración oral, de mayor preferencia en la forma de una unidad de dosificación sólida tal como una tableta o una cápsula. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como el descrito anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así, el vehículo puede estar en forma sólida o forma líquida, y la formulación puede ser una unidad de dosificación oral tal como una tableta o una solución oral, por ejemplo en una

cápsula. Los métodos y composiciones para preparar estas unidades de dosificación son bien conocidos para los expertos en el arte. Por ejemplo, técnicas convencionales para fabricar tabletas y píldoras que contienen ingredientes activos, se describen en la referencia estándar Gennaro y colaboradores, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a. Ed., Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente Parte 8: ''Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture''). El compuesto también puede ser administrado por medio de un implante, un parche o cualquier otro dispositivo adecuado para la liberación sostenida de una composición de andrógeno.

La dosis y el régimen de administración de los compuestos de la invención, o una composición farmacéutica de los mismos, dependerán obviamente del efecto terapéutico que se debe lograr, y variarán según la vía de administración y la edad y el estado del sujeto individual a quien será administrado el medicamento, y/o el régimen particular anticonceptivo o de HRT en que se usará. Las cantidades de dosificación típicas son de 0,001-5 mg por kg de peso corporal.

Los compuestos de la invención pueden ser producidos por diversos métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general, y especialmente en el arte de la química de los esteroides (véase por ejemplo Fried, J. y colaboradores, ''Organic Reactions en Steroid Chemistry'', Volúmenes I y II, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972).

Esencial es la introducción de un 7α-sustituyente saturado o no saturado, opcionalmente sustituido por halógeno, en el núcleo del esteroide.

Para la 7α-sustitución, se conocen en el arte varias metodologías, entre otras:

1) - Adición conjugada (adición 1,6) de reactivos de organocobre a derivados de (17β)-17-hidroxiestra-4,6-dien-3-ona adecuadamente sustituidos, donde el grupo 17-hidroxi está protegido como un éster, por ejemplo un éster de acetato o un éster de benzoato, o como un alcoxialquil éter, por ejemplo un etoxietil éter o un tetrahidropiranil éter, o como un silil éter, por ejemplo un trimetilsilil éter o un t-butildimetilsilil éter [para adiciones conjugadas de reactivos de organocobre, véase Lipshutz, B.H. y colaboradores en Org. Reactions 41, p. 135, Wiley, New York, 1992].

2) - Reacción mediada por metales de transición ($TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZrCl_4$, etc.) de un compuesto de organosilicio con un derivado de (17β)-17-hidroxiestra-4,6-dien-3-ona, como se describió anteriormente [nuevamente adición formal 1,6; véase por ejemplo Nickisch, K. y colaboradores, Tetrahedron Lett. 29, 1533 (1988)].

3) - Adición conjugada catalizada por base (adición 1,6) de un dialquil malonato o alquil cianoacetato a un derivado de (17β)-17-hidroxiestra-4,6-dien-3-ona, como se describió anteriormente [véase por ejemplo Cruz, R. y colaboradores, Austr. J. Chem. 35, 451 (1982)].

4) - Reacción catalizada por un ácido de Lewis de un derivado de estra-1,3,5(10),7-tetraeno con un aldehído (reacción de Prins), resultando un derivado de estra-

1,3,5(10),8-tetraeno-7-alcanol [véase: Kuenzer, H. y colaboradores, Tetrahedron Lett. 32, 743 (1991)].

5) - Alquilación en C-7 de un derivado de estra-1,3,5(10)-trien-6-ona [véase por ejemplo Tedesco, R. y colaboradores, Tetrahedron Lett. 38, 7997 (1997)].

6) - Adición conjugada (adición 1,4) de un reactivo nucleofílico adecuado (por ejemplo un reactivo de organocobre) a un derivado de 6-[alquil(o aril)sulfonil]estra-1,3,5(10),6-tetraeno [Schering AG, patente alemana DE 42 18 743 A 1].

Usando estas metodologías, los compuestos de la invención pueden prepararse además usando métodos estándar conocidos en el arte.

La invención será explicada mejor a continuación, con referencia a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

(7α,17β)-7-Etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona.

i) Una mezcla de litio (0,647 g) y dietil éter seco (26 ml) fue enfriada a -30°C. Se agregó gota a gota bromoetano (3,45 ml), manteniendo la temperatura bajo -25°C. Después de 30 minutos de agitación a -30°C, la solución de etil litio fue agregada gota a gota a una suspensión de yoduro de cobre(I) (4,0 g) en tetrahidrofurano seco (40 ml), enfriada a -40°C. La solución de cuprato resultante fue agitada a -30°C durante 30 minutos, y se agregó gota a gota una solución de (17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estra-4,6-dien-3-ona [Nickisch, K. y colaboradores, Tetrahedron Lett. 29, 1533 (1988); 2,5 g] en tetrahidrofurano seco (20 ml). La

agitación se continuó a -30°C por 30 minutos, se agregó clorotrimetilsilano (2,58 ml) y la agitación se continuó por 30 minutos más. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y amoníaco concentrado (9:1). El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-etil-3-[(trimetilsilil)oxi]estra-3,5-dieno (2,81 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Una solución del dieno obtenido en la etapa anterior (2,81 g) en acetona (60 ml) fue tratada con ácido clorhídrico (6 M, 6,0 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna y la cristalización dieron (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (0,556 g), p.f. 142,5-143,5°C.

Ejemplo 2

(7α,17β)-7-Etil-17-hidroxiestr-5(10)-en-3-ona.

i) Una solución de (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (Ejemplo 1, 2,0 g) en piridina seca (15 ml) fue tratada con anhídrido acético (1,86 ml), y la mezcla de

reacción fue agitada a temperatura ambiente por 6,5 horas; se agregó anhídrido acético adicional (1,86 ml) después de 3 horas. La mezcla fue enfriada a 0°C; se agregó agua, y la agitación se continuó por 30 minutos. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7α,17β)-17-(acetiloxi)-7-etilestr-4-en-3-ona (2,15 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (2,15 g), ortoformiato de trimetilo (2,5 ml) y bromuro de cobre(II) (2,06 g) en metanol (55 ml), fue calentada a reflujo por una hora y media. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue filtrada. El residuo fue lavado con acetato de etilo y el filtrado fue concentrado. Enseguida, fue lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7α,17β)-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (1,43 g).

iii) El producto obtenido en la etapa anterior (1,25 g) en tetrahidrofurano seco (25 ml) fue agregado a una solución a reflujo de litio (0,84 g) en amoníaco líquido (150 ml). Después de 2 horas de agitación, se agregó ter-butanol (6 ml) y la agitación se continuó por 30 minutos. Se agregó etanol y se dejó evaporar el amoníaco. La mezcla fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución

salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7α,17β)-7-etil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-ol (1,25 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,25 g) en una mezcla de metanol (12 ml) y tetrahidrofurano seco (8,5 ml), fue tratada con una solución de ácido oxálico (0,42 g) en agua (7 ml). Después de agitar por 1,5 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-5(10)-en-3-ona (0,52 g), ^{1}H NMR δ 3,70 (m, 1H), 2,74 (bs, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 3

(7α,17β)-17-Hidroxi-7-propilestr-4-en-3-ona.

i) Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, (17β)-17-(acetiloxi)estra-4,6-dien-3-ona [Syntex, patente alemana DE 1143199 (1963); 75,00 g], fue convertida en (17β)-17-(acetiloxi)-7-propilestr-4-en-3-ona (87,88 g).

ii) Una solución de hidróxido de potasio (0,16 g) en agua (1,5 ml) fue agregada a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,50 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml). La mezcla de

reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2,5 horas y enseguida fue vertida en agua. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7α,17β)-17-hidroxi-7-propilestr-4-en-3-ona (0,15 g), $[\alpha]_D^{20}$ = +38,4° (c = 0,505, dioxano).

Ejemplo 4

(7α,17β)-7-Etenil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona.

i) Cloruro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (2 M, 9,55 ml) fue agregado gota a gota a una mezcla de (17β)-17-(acetiloxi)estra-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 3, etapa i; 3,0 g), complejo de bromuro de cobre(I)-dimetil sulfuro (0,191 g), bromuro de litio (0,083 g) y tiofenóxido de litio (0,96 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano), en tetrahidrofurano seco (10 ml), enfriada a -15°C. Después de 25 minutos de agitación, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida, después de lo cual el residuo fue disuelto en acetona (100 ml) y tratado con ácido clorhídrico (4 M, 10 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7α,17β)-17-(acetiloxi)-7-etenilestr-4-en-

3-ona (3,76 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 3, el producto obtenido en la etapa anterior (3,76 g) fue convertido en (7α,17β)-7-etenil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (1,68 g), p.f. 130,5-133,5°C.

Ejemplo 5

[7α(E),17β]-7-(2-Cloroetenil)-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (a) y [7α(Z),17β]-7-(2-cloroetenil)-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (b).

i) Una solución de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-1,3,5(10),8-tetraeno-7-metanol [Kuenzer, H. y colaboradores, Tetrahedron Lett. 32, 743 (1991); 7,3 g] en tetrahidrofurano seco (100 ml) fue agregada a amoníaco líquido (400 ml), enfriado a -40°C. Se agregó litio granulado (3,58 g) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura de reflujo por 1 hora. Se agregó cuidadosamente etanol (22,1 ml) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Se agregó cloruro de amonio sólido y se dejó evaporar el amoníaco. Se agregó agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-7-metanol (7,22 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (7,22 g) fue convertido en (7α,17β)-7-[(acetiloxi)metil]-17-

[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno (7,80 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 1, el dieno descrito más arriba (15,9 g) fue convertido en (7α,17β)-7-[(acetiloxi)metil]-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (4,10 g).

iv) Trifluoruro de boro dietil eterato (1,34 ml) fue agregado a una mezcla de la cetona obtenida en la etapa anterior (3,52 g), 1,2-etanoditiol (2,82 ml) y metanol seco (32 ml), enfriada a 0°C. Después de 2 horas de agitación, la mezcla de reacción fue filtrada; el residuo fue lavado con agua y disuelto en diclorometano. La solución en diclorometano fue lavada con agua y solución salina, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de (7α,17β)-7-[(acetiloxi)-metil]-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (4,21 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

v) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (4,21 g) e imidazol (4,75 g) en dimetilformamida seca (80 ml) fue enfriada a 0°C y tratada con t-butildimetilsilil cloruro (6,01 g). Después de 2 horas de agitación, la mezcla de reacción fue vertida en agua. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de (7α,17β)-7-[(acetiloxi)metil]-17-[[(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]estr-4-en-3-ona (6,0 g).

vi) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (5,9 g) en tetrahidrofurano seco (70 ml) fue agregada gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (1,25 g) en tetrahidrofurano (140 ml). Después de agitar la mezcla por 45 minutos, la reacción fue extinguida por adición de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Se agregó acetato de etilo y la mezcla fue filtrada sobre dicalite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(hidroximetil)estr-4-en-3-ona (4,66 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) Perrutenato de tetrapropilamonio (0,200 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (4,66 g) y 4-metilmorfolina N-óxido (3,31 g) en acetona (70 ml). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregaron porciones adicionales de 4-metilmorfolina N-óxido (0,65 g) y perrutenato de tetrapropilamonio (0,010 g), y la agitación se continuó durante 2 horas más. La mezcla de reacción fue filtrada sobre dicalite y sílice. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida, para dar 3-(1,2-etanodiil ditioacetal) cíclico de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-formilestr-4-en-3-ona (4,50 g), que fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

viii) Una suspensión de cloruro de (cloro-metil)trifenilfosfonio (3,52 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) fue enfriada a 0°C. Se agregó t-butóxido de sodio (0,917 g) y la mezcla fue agitada por 30 minutos. Se agregó una

solución del aldehído obtenido en la etapa anterior (1,0 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Luego fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio una mezcla de 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de [7α(E),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estr-4-en-3-ona y 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de [7α(Z),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estr-4-en-3-ona (0,60 g, 3:1).

ix) Una solución de ácido peryódico (0,011 g) en una mezcla de metanol y agua (1:1, 0,60 ml) fue agregada a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,10 g) en diclorometano (1 ml). Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con diclorometano; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida, para dar una mezcla de [7α(E),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estr-4-en-3-ona y [7α(Z),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estr-4-en-3-ona (0,080 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

x) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,070 g) fue desililado, para producir una mezcla de [7α(E),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-hidroxiestr-4-en-3-ona y [7α(Z),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (0,025 g). Una parte de esta mezcla (0,01 g) fue separada por HPLC preparatoria para dar [7α(E),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (7,0 mg), ^{1}H NMR δ 6,01 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 5,86 (m, 1H), 5,83 (dd, 1H, J = 13,0 y 9,1 Hz), 3,67 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 0,81 (s, 3H); y [7α(Z),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (2,5 mg), ^{1}H NMR δ 6,09 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,80 (m, 1H), 5,69 (dd, 1H, J = 10,6 y 7,1 Hz), 3,64 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 3,16 (m, 1H), 0,81 (s, 3H).

Ejemplo 6

[7α(E),17β)]-17-Hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (a, Método A) y [7α(Z),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (b).

i) t-Butóxido de potasio (0,346 g) fue agregado a una suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1,21 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml), y la mezcla fue agitada por 1 hora a 50°C. Se agregó una solución de 3-(1,2-etanodiil ditioacetal) cíclico de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]-7-formilestr-4-en-3-ona (Ejemplo 5, etapa vii; 0,40 g) en tetrahidrofurano seco (2 ml), y la agitación se continuó por 1 hora más. Enseguida se vertió en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo -

presión reducida. La cromatografía en columna dio una mezcla de 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de [7α(E),17β)]-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona y 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de [7α(Z),17β)]-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (0,317 g, 1:3).

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,317 g) fue desililado, para producir una mezcla de 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de [7α(E),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona y 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de [7α(Z),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (0,32 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ix del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (0,32 g) fue convertido en el 3-oxo compuesto, para producir una mezcla de [7α(E),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona y [7α(Z),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (0,083 g). Una parte de esta mezcla (0,025 g) fue separada por HPLC preparatoria para dar [7α(E),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (3,5 mg), ^{1}H NMR δ 5,83 (m, 1H), 5,49 (dq, 1H, J = 15,4 y 6,7 Hz), 5,31 (ddq, 1H, J = 15,4, 8,3 y 1,4 Hz), 3,65 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 1,65 (dd, 3H, J = 6,7 y 1,4 Hz), 0,80 (s, 3H); y [7α(Z),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (14,0 mg), ^{1}H NMR δ 5,78 (m, 1H), 5,51 (dq, 1H, J = 11,0 y 7,1 Hz), 5,31 (tq, 1H, J = 11,0 y 1,4 Hz), 3,64 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 2,85 (m, 1H), 1,63 (dd, 3H, J = 7,1 y 1,4 Hz), 0,81 (s, 3H).

Ejemplo 7

[7α(E),17β)]-17-Hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (Método B).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 4, usando bromuro de trans-1-propenil magnesio [preparado por adición gota a gota de una solución de trans-1-bromo-1-propeno (6,67 ml) en tetrahidrofurano (75 ml) a una suspensión de magnesio (1,98 g), activado con 1,2-dibromoetano, en el mismo solvente (15 ml), manteniendo la temperatura bajo 30°C], (17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estra-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 1; 10,0 g) fue convertida en [7α(E),17β)]-17-hidroxi-7-(1-propenil)estr-4-en-3-ona (0,72 g), $[\alpha]_D^{20}$ = -28,3° (c = 0,92, dioxano).

Ejemplo 8

(7α,17β)-7-Etinil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona.

i) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 2, (7α,17β)-7-[(acetiloxi)metil]-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno (Ejemplo 5, etapa ii; 4,88 g) fue convertido en (7α,17β)-7-[(acetiloxi)metil]-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-estr-5(10)-en-3-ona (1,91 g).

ii) Acido p-toluenosulfónico (0,020 g) fue agregado a una solución de la cetona obtenida en la etapa anterior (1,91 g) en metanol (40 ml) y ortoformiato de trimetilo (2,3 ml). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto fue extraido con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas

fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida, para dar dimetil acetal de (7α,17β)-7-[(acetiloxi)metil]-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estr-5(10)-en-3-ona (1,77 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (1,77 g) fue convertido en dimetil acetal de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(hidroximetil)estr-5(10)-en-3-ona (1,58 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (1,58 g) fue convertido en 3-(dimetil acetal) de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-formilestr-5(10)-en-3-ona (2,0 g).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en viii del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (2,0 g) fue convertido en una mezcla de dimetil acetal de [7α(E),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-[[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oxi]estr-5(10)-en-3-ona y dimetil acetal de [7α(Z),17β)]-7-(2-cloroetenil)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetil-silil]oxi]estr-5(10)-en-3-ona (0,90 g, 3:1).

vi) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,90 g) en tetrahidrofurano seco (30 ml) fue enfriada a -15°C y luego tratada con n-BuLi en hexanos (1,6 M, 1,5 ml). Después de 10 minutos de agitación a -15°C y 20 minutos a temperatura ambiente, se agregó otra porción de n-BuLi en hexanos (1,6 M, 1,0 ml), y después de 15 minutos, se

agregó una tercera porción de n-BuLi en hexanos (1,6 M, 0,5 ml). La agitación se continuó por 1,25 hora. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio dimetil acetal de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-etinilestr-5(10)-en-3-ona (0,40 g).

vii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,24 g) fue convertido en (7α,17β)-7-etinil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (0,117 g), $[\alpha]_D^{20}$ = +38,0° (c = 0,395, dioxano).

Ejemplo 9

(7α,17β)-17-Hidroxi-7-(1-propinil)estr-4-en-3-ona.

i) Una solución de dimetil acetal de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-etinilestr-5(10)-en-3-ona (Ejemplo 8, etapa vi; 0,12 g) en tetrahidrofurano seco (2,5 ml), fue enfriada a -20°C, y enseguida fue tratada con n-BuLi en hexanos (1,6 M, 0,41 ml). Después de 30 minutos de agitación a -20°C, se agregó yodometano (0,066 ml) y la agitación se continuó por 15 minutos. Se agregó otra porción de yodometano (0,066 ml) y la agitación se continuó por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo

presión reducida. La cromatografía en columna dio dimetil acetal de (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(1-propinil)estr-5(10)-en-3-ona (0,051 g). El producto fué usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,051 g) fue convertido en (7α,17β)-17-hidroxi-7-(1-propinil)estr-4-en-3-ona (0,030 g), $[\alpha]_D^{20}$ = +29,4° (c = 0,35, dioxano).

Ejemplo 10

(7α,17β)-7-Ciclopropil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona.

i) Clorotrimetilsilano (19 ml) fue agregado en 5 minutos a una suspensión de (17α)-17-hidroxi-19-norpregna-4,6-dien-20-in-3-ona [Syntex, patente británica GB 935116 (1958); 18,0 g] en una mezcla de diclorometano (300 ml) y piridina (25 ml), enfriada a 0°C. Después de 2 horas de agitación a 0°C, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con diclorometano; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (17α)-17-[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-4,6-dien-20-in-3-ona (22,3 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Una mezcla del producto descrito más arriba (60,7 g), malonato de dietilo (126 ml), metóxido de sodio (9 g) y etanol seco (165 ml), fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Parte del etanol fue removido (80 ml) y la

agitación se continuó por 24 horas más. Nuevamente, parte del etanol fue removido (25 ml) y la mezcla de reacción fue agitada por 24 horas más. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida y disueltas en acetona (400 ml). Se agregó ácido clorhídrico (6 M, 20 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la acetona fue removida bajo presión reducida. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. La cromatografía en columna dio 2-[(7α,17α)-17-hidroxi-3-oxo-19-norpregn-4-en-20-in-7-il]-propanodioato de dietilo (33,8 g).

iii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (14,4 g), bromuro de cobre(II) (14,3 g) y bromuro de litio (2,84 g) en acetonitrilo (288 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de amoníaco (9:1), y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 2-[(7α,17α)-3,17-dihidroxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-in-7-il]propano-dioato de dietilo (13,6 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (12,5 g) fue convertido en 2-[(7α,17α)-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-17-hidroxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-in-7-il]propanodioato de dietilo (15,3 g).

v) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (7,50 g) y carbonato de cobre(II) sobre dicalite (16,5 g) en tolueno (112 ml), fue calentada a temperatura de reflujo durante 2,5 horas, con remoción de agua mediante el uso de una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, para dar 2-[(7α)-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-7-il]propanodioato de dietilo (7,07 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vi) Acido p-toluenosulfónico (0,36 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (7,07 g) en etilenglicol (12 ml) y ortoformiato de trietilo (21 ml). Después de 1,5 hora de agitación a temperatura ambiente, se agregó agua (200 ml) y la agitación se continuó por 1 hora. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 2-[(7α)-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-17,17-[1,2-etanodiilbis(oxi)]estra-1,3,5(10)-trien-7-il]propanodioato de dietilo (8,48 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (8,48 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7α)-7-(1,3-dihidroxiprop-2-il)-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (3,0 g).

viii) Metanosulfonil cloruro (4,60 ml) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (3,0 g) en piridina seca (116 ml), enfriada a 0°C. Después de 35 minutos de agitación, la mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7α)-7-[1,3-bis[(metilsulfonil)oxi]prop-2-il]-3-[[(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (4,08 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ix) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (2,0 g), yoduro de sodio (3,45 g), polvo de zinc (3,14 g), agua (4,1 ml) y dimetoxietano (41 ml), fue calentada a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue lavado con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y solución salina, secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7α)-7-ciclopropil-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,47 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

x) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,47 g) fue convertido en (7α)-7-ciclopropil-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (0,63 g).

xi) Borohidruro de sodio (0,45 g) fue agregado a una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (0,63 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (8,3 ml), etanol (8,3 ml), agua (1,4 ml) y piridina (0,05 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1,25 hora y luego fue vertida en agua. El producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas, para dar (7α,17β)-7-ciclopropilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol (0,710 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (0,29 g), carbonato de potasio seco (0,77 g), yodometano (0,35 ml) y dimetilformamida seca (0,87 ml), fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7α,17β)-7-ciclopropil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (0,096 g).

xiii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 5, usando ter-butanol en lugar de etanol, el

producto descrito más arriba (0,167 g) fue convertido en (7α,17β)-7-ciclopropil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-ol (0,24 g).

xiv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,24 g) fue convertido en (7α,17β)-7-ciclopropil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (0,081 g), p.f. 154-158°C.

Ejemplo 11

(7α,11β,17β)-7-Etil-17-hidroxi-11-metilestr-4-en-3-ona.

i) p-Toluenosulfonato de piridinio (1,65 g) fue agregado a una solución de (11β)-11-metilestr-4-eno-3,17-diona [van den Broek, A.J. y colaboradores, Steroids 30, 481 (1977); 16,86 g] en una mezcla de etanol (110 ml), dioxano (220 ml) y ortoformiato de trietilo (35,0 ml). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó piridina y la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida, para dar (11β)-3-etoxi-11-metilestra-3,5-dien-17-ona (21,84 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (24,0 g) en tetrahidrofurano (90 ml), conteniendo piridina (1 ml), fue agregada a una suspensión de tetracloro-1,4-benzoquinona (20,7 g) en una mezcla de etanol (220 ml) y agua (25 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 5 horas y luego tratada con una solución de

bisulfito de sodio (11,1 g) en agua (160 ml). Después de 30 minutos de agitación, se agregó una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (11β)-11-metilestra-4,6-dieno-3,17-diona (10,1 g).

iii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (9,3 g) en una mezcla de metanol (93 ml) y diclorometano (46 ml), enfriada a -20°C, fue tratada con una solución de borohidruro de sodio (0,494 g) en metanol (166 ml), conteniendo hidróxido de sodio (1,0 g). La mezcla de reacción fue agitada a -10°C por 5 horas y luego extinguida con acetona (62 ml). La mezcla fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida, para dar (11β,17β)-17-hidroxi-11-metilestra-4,6-dien-3-ona (7,70 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (7,20 g) fue convertido en (11β,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]-11-metilestra-4,6-dien-3-ona (5,70 g).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 4, usando bromuro de etil magnesio, el producto obtenido en la etapa anterior (1,0 g) fue convertido en (7α,11β,17β)-7-etil-17-hidroxi-11-metilestr-4-en-3-ona

(0,12 g), ^{1}H NMR δ 5,86 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 1,07 (d, 3H, J = 7,9 Hz), 0,88 (s, 3H), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 12

(7α,11β,17β)-7-Etenil-17-hidroxi-11-metilestr-4-en-3-ona.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 4, (11β,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-oxi]-11-metilestra-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 11, etapa iv; 1,30 g) fue convertida en (7α,11β,17β)-7-etenil-17-hidroxi-11-metilestr-4-en-3-ona (0,070 g), ^{1}H NMR δ 5,84 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,14-5,05 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 1,08 (d, 3H, J = 7,9 Hz), 0,88 (s, 3H).

Ejemplo 13

(7α,17β)-7,13-Dietil-17-hidroxigon-4-en-3-ona.

i) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 11, 13-etilgon-4-eno-3,17-diona [Hoffmann-La Roche and Co.; AG, patente alemana DE 1006410 (1967); 100,0 g] fue convertida en 3-etoxi-13-etilgona-3,5-dien-17-ona (146,3 g).

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (146,3 g) fue convertido en (17β)-3-etoxi-13-etilgona-3,5-dien-17-ol (115,0 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 11, el producto obtenido en la etapa anterior (115,0 g) fue convertido en (17β)-13-etil-17-hidroxigona-4,6-dien-3-ona (56,3 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (56,3 g) fue convertido en (17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]-13-etilgona-4,6-dien-3-ona (65,6 g).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 4, usando bromuro de etil magnesio, el producto obtenido en la etapa anterior (25,0 g) fue convertido en (7α,17β)-7,13-dietil-17-hidroxigon-4-en-3-ona (3,18 g), p.f. 161,5-162,5°C.

Ejemplo 14

(7α,17β)-7-Etenil-13-etil-17-hidroxigon-4-en-3-ona.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 4, (17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-13-etilgona-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 13, etapa iv; 25,0 g) fue convertida en (7α,17β)-7-etenil-13-etil-17-hidroxigon-4-en-3-ona (1,18 g), p.f. 155,1-156,3°C.

Ejemplo 15

(7α,17β)-7-Etilestr-4-en-17-ol.

i) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 5, (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (Ejemplo 1; 1,50 g) fue convertida en 1,2-etanodiil ditioacetal cíclico de (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (1,32 g).

ii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,32 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml) fue agregada a una solución de sodio (0,72 g) en amoníaco líquido (70 ml), enfriada a -40°C. Después de 1 hora de agitación, se agregó

etanol seco y el amoníaco se dejó evaporar. Se agregó agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con hidróxido de sodio acuoso (1 M), agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7α,17β)-7-etilestr-4-en-17-ol (0,62 g), p.f. 155-157°C.

Ejemplo 16

(7α,17β)-7-Etenilestr-4-en-17-ol.

El compuesto del título fue preparado a partir de (7α,17β)-7-etenil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (Ejemplo 4), de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 15. P.f. 117-121°C.

Ejemplo 17

(3β,7α,17β)-7-Etilestr-4-eno-3,17-diol.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 5, el compuesto del título fue preparado a partir de (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (Ejemplo 1). P.f. 93-95°C.

Ejemplo 18

(3α,7α,17β)-7-Etilestr-4-eno-3,17-diol.

i) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 5, (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (Ejemplo 1; 2,0 g) fue convertida en (7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-etilestr-4-en-3-ona (2,58 g).

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 5, el producto obtenido en la etapa anterior (2,58 g) fue convertido en (3β,7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-etilestr-4-en-3-ol (2,30 g).

iii) Azodicarboxilato de dietilo (1,20 ml) fue agregado gota a gota a una solución enfriada con hielo del producto obtenido en la etapa anterior (2,04 g), trifenilfosfina (1,91 g) y ácido p-nitrobenzoico (1,22 g) en tolueno seco (60 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante una hora y luego vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio p-nitrobenzoato de (3α,7α,17β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-etilestr-4-en-3-ol (3,20 g).

iv) El producto obtenido en la etapa anterior (1,92 g) fue disuelto en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 40 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y luego vertida en agua. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 3-p-nitrobenzoato de (3α,7α,17β)-7-etilestr-4-eno-3,17-diol (0,93 g).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior

(0,93 g) fue convertido en (3α,7α,17β)-7-etilestr-4-eno-3,17-diol (0,25 g), p.f. 134,8-136,5°C.

Ejemplo 19

(3α,7α,17β)-7-Etilestr-5(10)-eno-3,17-diol (a) y (3β,7α,17β)-7-etilestr-5(10)-eno-3,17-diol (b).

Borohidruro de sodio (0,013 g) fue agregado a una solución de (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-5(10)-en-3-ona (Ejemplo 2; 0,25 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,2 ml) y metanol (4,2 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas y luego extinguida con acetona. La mezcla fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (3α,7α,17β)-7-etilestr-5(10)-eno-3,17-diol, p.f. 98-100°C, y (3β,7α,17β)-7-etilestr-5(10)-eno-3,17-diol, p.f. 60-65°C.

Ejemplo 20

(3E,7α,17β)-7-Etenil-3-(hidroxiimino)estr-4-en-17-ol (a) y (3Z,7α,17β)-7-etenil-3-(hidroxiimino)estr-4-en-17-ol (b).

A una solución de (7α,17β)-7-etenil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (Ejemplo 4; 1,63 g) en piridina (9,4 ml), se agregó hidroxilamina clorhidrato (4,15 g). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C por 50 minutos. Después de enfriar, la mezcla fue vertida en agua (118 ml). El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y

concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (3E,7α,17β)-7-etenil-3-(hidroxiimino)estr-4-en-17-ol (0,60 g), $[\alpha]_D^{20}$ = -4,8° (c=1,00, dioxano), y (3Z,7α,17β)-7-etenil-3-(hidroxiimino)estr-4-en-17-ol (0,65 g), p.f. 206-224°C.

Ejemplo 21

Ensayo de eliminación de LH.

La potencia in vivo de varios andrógenos de la invención fue determinada en un modelo de rata macho maduro castrado, en comparación con MENT.

En este modelo, la LH en el suero es alta (50 veces más alta que en ratas intactas, debido a la ausencia de la retroalimentación negativa de testosterona testicular). Estas ratas son tratadas diariamente por vía oral (po) durante 4 días con un compuesto dado de la invención en un fluido de araquisoílo en suspensión. Antes de la dosificación y 3 horas después de la última dosis oral, se recolecta sangre de la cola y se determina LH en el suero. La potencia de los andrógenos (ED_{50}) se expresa como la cantidad (mg/kg) de andrógeno que elimina la LH del suero en 50% (±10%).

El Ensayo Inmuno Fluorométrico Determinado por Tiempo (TR-IFMA) para LH en rata ha sido desarrollado en el hogar usando reactivos hechos en casa, un anticuerpo monoclonal de captura dirigido contra la subunidad β de gonadotrofina coriónica humana (hCG, que reacciona en forma cruzada con la subunidad β de rata) y un anticuerpo detector marcado con biotina (anticuerpo policlonal de conejo dirigido contra la subunidad alfa de LH de rata recombinante). La LH de

rata recombinante fue preparada de acuerdo con los métodos descritos por Hakola y colaboradores (1997). En este IFMA de dos sitios, sólo se determina la LH de rata intacta mediante una incubación final con estreptavidina-europio. La detección en el IFMA se basa en la fluorescencia del lantánido europio durante un período de excitación relativamente largo. El rango de concentraciones del estándar de LH de rata es 0,001-10 ng/ml; para mediciones de precisión óptimas de LH en el suero, las muestras de suero fueron diluidas 8 veces con tampón de ensayo [Hakola, K., Boogaart, P.V., Mulders, J., de Leeuw, R., Schoonen, W., Heyst, J.V., Swolfs, A., Casteren, J.V., Huhtaniemi, I., y Kloosterboer, H.J., ''Recombinant rat luteinizing hormone; production by Chinese hamster ovary cells, purification and functional characterization'' (Hormona luteinizante de rata recombinante; producción por células de ovario de hámster chino, purificación y caracterización funcional), Molecular & Cellular Endocrinology 128, 47 (1997)].

Resultados

Tabla. ED_{50}(po) de los andrógenos de la invención requerida para eliminar la LH en el suero en 50% (±10%).

EJEMPLO	ED_{50} (mg/kg)
1	2,5
4	2,5
11	5
12	5
MENT	10

Ejemplo 22

Determinación de $t_{1/2}$ de los andrógenos de la invención después de la incubación con hepatocitos humanos.

La vida media de un compuesto como resultado del contacto con hepatocitos humanos se mantiene como una indicación confiable de estabilidad metabólica. Como es bien sabido que la absorción de esta clase de esteroides es alta, este ensayo proporciona un modelo in vitro para la actividad oral en seres humanos. Se comprenderá que una vida media más corta indica que un compuesto será metabolizado más rápidamente o, vice versa, mientras más larga es la vida media, mejor puede ejercer el compuesto su efecto sobre el cuerpo humano cuando es administrado oralmente.

Hepatocitos recolectados de varones jóvenes sanos donantes de órganos (de 25-45 años) fueron criopreservados en nitrógeno líquido y mantenidos allí hasta su uso. Fueron descongelados a 37°C en un baño de agua, colocados immediatamente en hielo, lavados dos veces en un volumen de medio de incubación frío (4°C) [medio de Williams E (sin rojo fenol) con Glutamax I®, gentamicina 50 µg/ml, insulina 1 µM, hidrocortisona hemisuccinato 10 µM, suero de ternero fetal 0% (v/v)], contados, y su viabilidad fue controlada por exclusión con azul Trypan. Las células fueron incubadas como suspensiones en placas de 12 cavidades (no recubiertas) con una densidad nominal de 0,5 x 10^6 células/cavidad en 1,5 ml de medio a 37°C, con una mezcla de aire/O_2/CO_2 (55/40/5). Las placas fueron colocadas en un agitador orbital a aproximadamente 10 rpm.

Los hepatocitos fueron incubados con 10 nM de concentración final del compuesto a ensayar. Las incubaciones fueron detenidas después de 0,5, 1 y 3 horas, pipeteando toda la mezcla de incubación dentro de un tubo de vidrio y agregando un volumen de acetona en hielo. La acetona fue secada bajo un flujo de nitrógeno a temperatura ambiente, el volumen fue ajustado a 1,5 ml y los tubos fueron centrifugados a 4°C a 10,000 x G durante 30 minutos. Los sobrenadantes desproteinizados fueron recolectados para análisis LC-MS/MS.

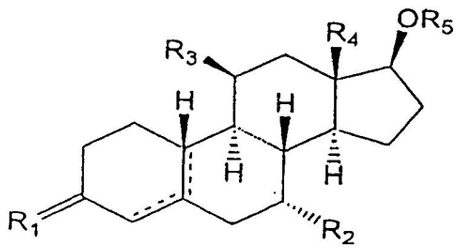
Resultados

Tabla. $t_{1/2}$ de los andrógenos de la invención después de la incubación con hepatocitos humanos.

EJEMPLO	$t_{1/2}$ (min)
1	48
6a	30
10	30
13	48
14	40
MENT	20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la fórmula estructural:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C_{1-6})alquilo o (C_{1-6})acilo;

R_2 es (C_{2-3})alquilo, isopropilo, (C_{2-3})1-alquenilo, isopropenilo, 1,2-propadienilo o (C_{2-3})1-alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C_{1-2})alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C_{1-2})alquilo o etenilo;

R_4 es (C_{1-2})alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C_{1-15})acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales;

con la salvedad de que el compuesto no es (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (7α-etil-19-nortestosterona) o un éster carboxílico de la misma, y no es (7α,17β)-17-(acetiloxi)-7-propilestr-4-en-3-ona (acetato de 7α-propil-19-nortestosterona).

2. Un compuesto de la fórmula estructural I CARACTERIZADO porque se usa como un medicamento.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO porque R_2 se selecciona del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

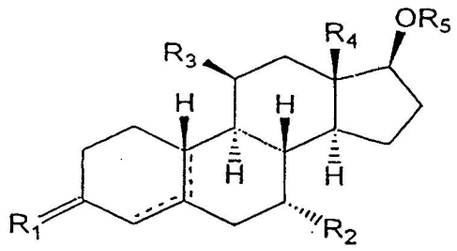
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R_1 es oxo, R_3 es hidrógeno, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R_2 es etilo o etenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque se selecciona del grupo consistente en (7α,17β)-7,13-dietil-17-hidroxigon-4-en-3-ona y (7α,17β)-7-etenil-13-etil-17-hidroxigon-4-en-3-ona.

7. El compuesto (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (7α-etil-19-nortestosterona), CARACTERIZADO porque se usa como un medicamento.

8. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y comprende, como un agente medicinal activo, un compuesto esteroide que satisface la Fórmula general I:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C_{1-6})alquilo o (C_{1-6})acilo;

R_2 es (C_{2-3})alquilo, isopropilo, (C_{2-3})1-alquenilo, isopropenilo, 1,2-propadienilo o (C_{2-3})1-alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C_{1-2})alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C_{1-2})alquilo o etenilo;

R_4 es (C_{1-2})alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C_{1-15})acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque en el compuesto esteroide, R_2 se selecciona del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

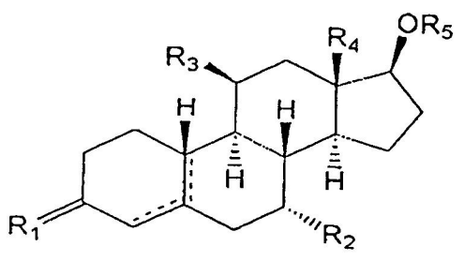
10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque el compuesto esteroide se selecciona del grupo consistente en (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona, (7α,17β)-7,13-dietil-17-hidroxigon-4-en-3-ona y (7α,17β)-7-etenil-13-etil-17-hidroxigon-4-en-3-ona.

11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, CARACTERIZADA porque es adecuada para administración oral.

12. El uso de un compuesto que satisface la Fórmula I, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento para tratar la insuficiencia androgénica.

13. Un kit para la anticoncepción masculina que comprende un medio para la administración de un progestágeno y un medio para la administración de un andrógeno, CARACTERIZADO porque este último medio es una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11.

14. Un método de tratamiento de la insuficiencia androgénica que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de un andrógeno, CARACTERIZADO porque el andrógeno es un compuesto esteroide que satisface la Fórmula general I:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C_{1-6})alquilo o (C_{1-6})acilo;

R_2 es (C_{2-3})alquilo, isopropilo, (C_{2-3})1-alquenilo, isopropenilo, 1,2-propadienilo o (C_{2-3})1-alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o R_2 es ciclopropilo o

ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C_{1-2})alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C_{1-2})alquilo o etenilo;

R_4 es (C_{1-2})alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C_{1-15})acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

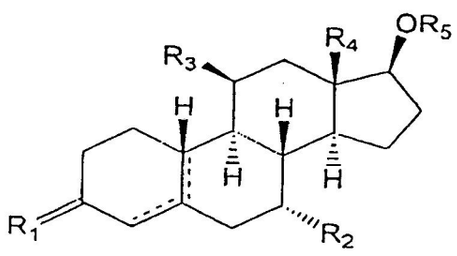
15. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque en el compuesto esteroide, R_2 se selecciona del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

16. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque el compuesto esteroide se selecciona del grupo consistente en (7α,17β)-7-etil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona, (7α,17β)-7,13-dietil-17-hidroxigon-4-en-3-ona y (7α,17β)-7-etenil-13-etil-17-hidroxigon-4-en-3-ona.

800.720

RESUMEN

Nuevos andrógenos oralmente activos son derivados de 7α-metil-19-nortestosterona. Los compuestos satisfacen la fórmula general:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C_{1-6})alquilo o (C_{1-6})acilo;

R_2 se selecciona del grupo consistente en (C_{2-3})alquilo, isopropilo, (C_{2-3})1-alquenilo, isopropenilo, 1,2-propadienilo o (C_{2-3})1-alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C_{1-2})alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C_{1-2})alquilo o etenilo;

R_4 es (C_{1-2})alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C_{1-15})acilo;

Y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

TITULO

Nuevos andrógenos oralmente activos derivados de 7α-metil-19-nortestosterona.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

0/97361 CO

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

49

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

11234
1538

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824
BM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy 6 AUG 1998

F.G.M. Hermans

in/en Director Patents Pharma

Signature AKZO NOBEL N.V. Firma

8 MAR 2000

P.H.M. Reegink
Deputy Director
Legal Affairs

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

TRADUCCION No.: 18.11.98
MARIA ELVIRA MA[illegible]ELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés – Español – Inglés
Res. No. 2579 Min. Justicia

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Seen for legalization of the signatures
of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink
by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips,
notary public at Oss, the Netherlands,
on this 26th day of August 1998.

Mr M. P. M. PHILIPS
NOTARIS te OSS

TRADUCCION No.: 18.11.98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

15499

CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
FOR OOST-BRABANT (NEDERLAND)
EXCLUSIVE COMPETENCE FOR LEGALIZATION OF
THE ABOVE-MENTIONED SIGNATURE(S)

27 AUG 1998

KAMER VAN KOOPHANDEL
OOST-BRABANT
's-HERTOGENBOSCH

J. Scheltekens

Gezien voor legalisatie van de handtekening
van dhr/mw ..... J. Scheltekens .....

's-Gravenhage, 09 SEP 1998

Buitenlandse Zaken
4209

De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Leges f 20,= H.H. van POORTEN

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 MAR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

CONSULADO DE COLOMBIA

COLO 112-14-221-001-3

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, quien como Notario Público de Oss , Países Bajos, autenticó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la Compañía **AKZO NOBEL N.V.** es una Sociedad constituída de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el número **09007809;**

Que los Señores **Franciscus Guilielmus Maria HERMANS** y **Engbert Harmen REERINK**. signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa **AKZO NOBEL N.V.,** conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Público de Oss , Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, son los representantes legales de la citada Empresa en este País.

El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06) días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998).

Impuesto de Timbre	US$	6.00.
Derechos Consulares	US$.	100.00
Costo Total Pagado	US$.	106.00

Certificación No. 206

JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA

TRADUCCION No.: 18.11 98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 MAR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

300803

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90 NOV 19 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

8 MAR 2000

PASO MENDEZ BARAJAS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18.11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual **AKZO NOBEL N.V.** otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**). Dado y firmado el 6 de agosto de 1998. (Firma ilegible) F.G.M. Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas. (Firma ilegible) E.H. Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos. (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N.V.

(Al dorso) Visto por mí, Sr. Martinus Petrus Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F.G.M. Hermans y E.H. Reerink. (Firma ilegible).

(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOST-BRABANT (PAÍSES BAJOS). Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n). Agosto 27 de 1998. (Firma ilegible) J. Schellenkens.

(Sello en holandés).

(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N.V. expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
2 MAR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

206. Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La Haya. Pagado impuesto de timbre.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES** bajo el **No. 300803** del **19 de NOVIEMBRE de 1998**, firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 11214-801-001-3

Id. 6

Nov. 20/98

María E. Martelo
TRADUCCION No. 15/11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE EL(OS) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR 23 NOV 1998
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES(SON) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998

Notaría Sexta
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
198457
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 MAR 2000
PARA TRAMITES EN BARRANQUILLA
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

56
53

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0302524: 00000330
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:22:11 Folios: 56
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,972
FECHA : MARZO 27 DE 2000

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	960458	19,103,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PAGADURIA

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Folio 11714-301-Cl. 3

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

57
54

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha: 2000-05-06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

55
2000-04-07
4:30.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-25244

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, y traducción del capítulo reivindicatorio, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 7 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

formade.344

Folio 59 56

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-06-23
4301

CONCEPTO TECNICO 974
EXPEDIENTE 00 025.244
IPC A 61K 31/56 11 31/705

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Junio 23, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 974
EXPEDIENTE 00 025.244
IPC A 61 K 31/56 // 31/705

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. La reivindicación 13 menciona un kit que no mantiene el principio de la unidad de invención porque tiene elementos que pertenecen a otro campo de la técnica.

2. Dentro de la descripción debe aclararse cuáles son los compuestos que han demostrado ser activos y cuáles son las ventajas que tienen sobre compuestos conocidos.

3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 23, 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

61 58
2000-07-06
430

EXPEDIENTE 00-25244

AUTO 1024

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia