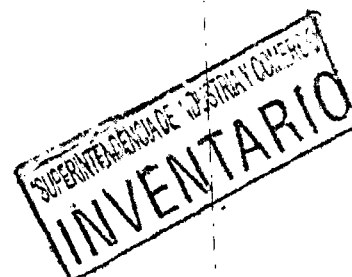




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-52876

54. TITULO

NUEVOS ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS QUE SON DERIVADOS

DE Δ^{14} NANDROLONA 7 α -SUSTITUIDOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK³¹/56

71. SOLICITANTE

AKZO NOBEL N.V.

DOMICILIO

Velperweg 76, Holanda.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código N°. 1092

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

202038



00 52876

ITI
NC

AMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AKZO NÓBEL N. V.

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- Hubert Jan Jozef LOOZEN

2- Dirk LEYSEN

3- Jaap VAN DER LOUW

Identificación

Dirección

1- Meerhoek 602, 5403 AC Uden, Holanda

2- Kerkstraat 26, B-3920 Lommel-Bélgica.

3- Pauwoog 12, 5345 En Oss-, Holanda.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(73) Título de la Invención

NUEVOS ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS QUE SON DERIVADOS
DE Δ^{14} - NANDROLONA 7 α -SUSTITUIDOS

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(73) País

Fecha

No. Solicitud

EP

16 de Julio de 1999

99202348.1

Convención de París.

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

Color 11214-801-015-3

ATM/mrm-79

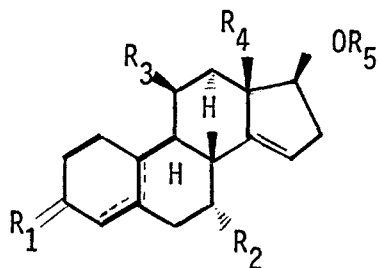
CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK²¹/56

13 JUL. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee nuevos andrógenos oralmente activos que son derivados de Δ^{14} -nandrolona 7 α -sustituídos. Los compuestos satisfacen la fórmula general;



Fórmula 1

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_{2-4}) alquilo, (C_{2-4}) alquenilo o (C_{2-4}) alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

Continúa...

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 <i>por v/r de \$ 608.000 =</i>	☒
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

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Continuación Resumen:

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.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención está en el campo de las hormonas androgénicas oralmente activas, más específicamente Δ^{14} 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. Tiene una actividad de corta duración, es insoluble en los medios farmacéuticamente aceptables habituales, y no es muy potente. La dihidrotestosterona más potente (forma 5α -reducida de la testosterona) 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.

Un andrógeno que tiene una posición especial en el campo es el llamado "esteroide de Segaloff" que es un derivado de 19-nortestosterona que tiene, como en la MENT, un grupo 7α -metilo, y que tiene un doble enlace entre los átomos de carbono 14 y 15 (Δ^{14}). Esta posición especial se debe al hecho de que ha sido reconocido desde hace mucho tiempo como el andrógeno oral más potente conocido. Véase, entre otros, Avery y colaboradores, Steroids, 55, 59 (1990). El compuesto, junto con su análogo 7α -H, también es conocido de la patente británica GB 1.341.601.

A pesar de tener una posición especial en el campo, el "esteroide de Segaloff" no ha encontrado un uso práctico, lo que puede deberse a varias desventajas que tiene para la utilidad clínica. Por ejemplo, con las 19-nortestosteronas, la estabilidad metabólica es un asunto importante. Así se sabe, de la patente británica GB 1.341.601, que estos compuestos son propensos a la inactivación metabólica por la 17β -hidroxiesteroide dehidrogenasa hepática. Se cree que la solución clásica a este problema, la introducción de un grupo alquilo en la posición 17α , es la responsable de resultados insatisfactorios tales como una actividad limitada.

Pueden mencionarse varias publicaciones, en su mayoría muy antiguas, que constituyen otros 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 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 a un 17-hidroxi 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.

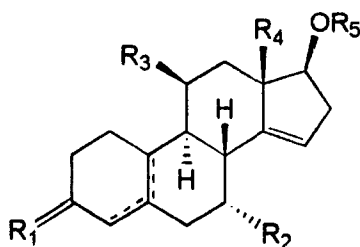
La patente alemana DE 20 43 404 se refiere a 7β -esteroides que tienen actividades anti-hormonales. El sustituyente alquilo es principalmente metilo, pero también se divulgan etilo y propilo. En la síntesis de 7β -etil-19-

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.

Como otro de los antecedentes del arte, se hace referencia a Solo y colaboradores, en Steroids, 40, 603-614 (1990). Se describen allí diversos 7α -alquil derivados de testosterona.

Es un objetivo de la invención proporcionar andrógenos oralmente activos que son una mejora en comparación con el esteroide de Segaloff, ya que son mejor adecuados para el uso clínico, y particularmente poseen suficiente actividad oral y estabilidad metabólica.

De acuerdo con la invención, se proporcionan 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, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R_2 se selecciona del grupo consistente en (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)-alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R₂ es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R₃ es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R₄ es (C₁₋₂)alquilo;

R₅ es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

La invención incluye sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, profármacos y precursores de los esteroides mencionados más arriba.

El término (C₁₋₆)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 (C₂₋₄)alquilo significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, y el término (C₁₋₂)alquilo significa un grupo alquilo que tiene 1-2 átomos de carbono.

El término (C₂₋₄)alquenilo significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene al menos un doble enlace y 2-4 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos tienen 2-3 átomos de carbono, tal como vinilo y propenilo.

El término (C₂₋₄)alquinilo significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene al menos un triple enlace y 2-4 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos tienen 2-3 átomos de carbono, tales como etinilo y propinilo.

El término (C₁₋₆)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 (C₁₋₁₅)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 (C₁₋₆)acilo o (C₁₋₁₅)acilo, los grupos acilo derivados de ácidos dicarboxílicos, tales como hemi-maloílo, hemi-succinoílo, hemi-glutaroílo y así sucesivamente. El preferido es 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 Δ^{14} -nandrolona 7 α -sustituidos de la invención tienen las configuraciones naturales 5 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β y 17 β .

Los derivados de Δ^{14} -nandrolona 7 α -sustituidos de esta invención tienen las configuraciones naturales 5 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β y 17 β , y pueden poseer 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.

Los compuestos de la invención, que se diferencian del "esteroide de Segaloff" conocido anteriormente por la longitud de 7 α -sustituyente, sorprendentemente son una mejora sobre dicho esteroide conocido, y tienen ventajas inesperadas

para la utilidad clínica. Esto se ve, entre otras cosas, por una actividad oral sorprendentemente mejor. Los compuestos preferidos de la invención además presentan una estabilidad metabólica mucho mejor que el esteroide de Segaloff.

Los compuestos preferidos tienen R_2 seleccionado del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 2-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, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4 .

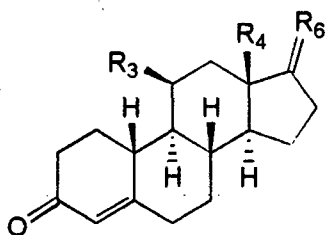
Aún más preferidos son aquellos compuestos en que R_2 es C_2 , siendo de máxima preferencia etilo o etenilo.

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 in 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, y la introducción de un doble enlace Δ^{14} .

Un material de partida conveniente para la preparación de compuestos de fórmula I en que R_1 es oxo, R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado dado anteriormente, R_5 es hidrógeno, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4 ,

es por ejemplo un derivado de gon-4-en-3-ona de fórmula general II, donde R_3 y R_4 tienen el significado dado anteriormente, y R_6 es oxo, ($17\alpha\text{-H}, 17\beta\text{-OR}_7$) ó ($17\alpha\text{-C}\equiv\text{CH}, 17\beta\text{-OR}_7$), donde R_7 es un grupo protector de hidroxilo, tal como un grupo acilo como un grupo acetilo, un grupo benzoílo o un grupo pivaloílo, un grupo alcoxialquilo como un grupo etoxietilo o un grupo tetrahidropiraniilo (THP), o un grupo sililo como un grupo trimetilsililo o un grupo tert-butildimetilsililo, cuya síntesis es conocida en la literatura, o que pueden prepararse usando métodos estándar.



Fórmula II

Una ruta de síntesis posible es la siguiente. Un derivado de gon-4-en-3-ona de fórmula II puede ser convertido en el derivado de gona-4,6-dien-3-ona correspondiente usando métodos estándar, por ejemplo por conversión al derivado de 3-aciloxi- o 3-alcoxigona-3,5-dieno, seguido por la reacción con 2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona [Solyom, S. y colaboradores, Steroids 35, 361 (1980)]. Enseguida, el 7α -sustituyente, o un precursor del mismo, es introducido por adición conjugada (adición 1,6). Para esta reacción, se conocen en el arte varias metodologías, entre otras:

1) - Adición conjugada de reactivos de organocobre [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 [adición 1,6 formal; véase por ejemplo Nickisch, K. y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* 29, 1533 (1988)].

3) - Adición conjugada catalizada por base de un dialquil malonato, 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona o un alquil cianoacetato [véase por ejemplo Cruz, R. y colaboradores, *Austr. J. Chem.* 35, 451 (1982)].

4) - Adición conjugada de un cianuro adecuado ($\text{MC}\equiv\text{N}$, M es Li, Na, K, AlR_2 , SiR_3 , etc.). En general, estos métodos dan como resultado la formación predominante o exclusiva del 7α -isómero.

La gon-4-en-3-ona 7α -sustituída así obtenida puede ser aromatizada al 3-hidroxigona-1,3,5(10)-trieno [Yuan, S. S. y colaboradores, *Steroids* 39, 279 (1982)], que enseguida puede ser metilado al 3-metoxi derivado. La conversión al 3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno también puede efectuarse directamente [Brito, M. y colaboradores, *Synth. Commun.* 26, 623 (1996)]. Cuando R_6 es ($17\alpha\text{-H}, 17\beta\text{-OR}_7$), el grupo 17-hidroxilo es desprotegido y oxidado para producir un derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona [para reacciones de oxidación, véase: Hudlicky, M., *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, Washington, DC, 1990]. Cuando R_6 es ($17\alpha\text{-C}\equiv\text{CH}, 17\beta\text{-OR}_7$), el grupo 17-hidroxilo también es desprotegido y el 17α -etnil-17 β -hidroxilo derivado es convertido en la 17-cetona, por ejemplo por reacción con

carbonato de plata en celite [Rao, P.N. y colaboradores, *Steroids* 59, 621 (1994)] u otros métodos conocidos en el arte. En ambos casos, la conversión a la 17-cetona también puede efectuarse antes de la aromatización.

El derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona así obtenido puede ser bromado directamente, por ejemplo por reacción con bromuro de cobre(II) en benceno/metanol [Segaloff, A. y colaboradores, *Steroids* 22, 99 (1973)]. El derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona también puede ser convertido en el enol acetato y luego tratado con bromo [Johnson, W.S. y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2005 (1957)], o en el enol silil éter, seguido por reacción por ejemplo con N-bromosuccinimida [Heathcock, C.H. y colaboradores, *J. Amer. Chem. Soc.* 104, 6081 (1982)]. La deshidrobromación de la 16 α -bromocetona, por ejemplo por reacción con LiBr/Li₂CO₃/DMF [Bull, J.R. y colaboradores, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 241 (1990)], habitualmente da como resultado una mezcla de los derivados de (14 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona y 3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona. Estos pueden ser separados, después de lo cual el derivado mencionado en último lugar es reducido al derivado de (17 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol correspondiente, mediante el uso de borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio u otros agentes reductores.

El derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona 7 α -sustituido también puede ser convertido en el 1,2-etanoediil acetal cíclico correspondiente, que luego es bromado para dar un derivado de 1,2-etanoediil acetal cíclico

de (16 α)-16-bromo-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona. La bromación puede efectuarse usando tribromuro de piridinio, tribromuro de feniltrimetilamonio u otros agentes de bromación conocidos en el arte [Rasmusson, G.H. y colaboradores, Steroids 22, 107 (1973)]. El 16 α -bromo compuesto es deshidrobromado por reacción con una base, por ejemplo ter-butóxido de potasio en xileno o dimetil sulfóxido, para dar el compuesto Δ^{15} [Johnson, supra; Poirier, D. y colaboradores, Tetrahedron 47, 7751 (1991)]. Una suave hidrólisis del cetal de etileno, por ejemplo por tratamiento con ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de acetona y agua [Johnson, supra], da como resultado un derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona, que después es convertido en un acetato de 3-metoxigona-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol, por reacción catalizada por ácido con anhídrido acético, acetato de isopropenilo u otros agentes de acetilación [Rasmusson, supra; Bull, supra]. El acetato es tratado con borohidruro de sodio u otros agentes reductores [Rasmusson, supra] para dar como resultado la formación de un derivado de (17 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol. Opcionalmente, un 1,2-etanoediil acetal cíclico de 3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona puede ser convertido por isomerización catalizada por ácido en el derivado Δ^{14} correspondiente [Ponsold, K. y colaboradores, J. Prakt. Chem. 323, 819 (1981)]. La remoción del acetal y la reducción del 17-oxo produce el derivado de (17 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol. Una 3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona también puede sufrir isomerización para dar una mezcla de derivados de (14 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona y

3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona, que pueden ser procesados como se describió más arriba.

Métodos adicionales para introducir un doble enlace Δ^{15} incluyen: conversión de un derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona en el enol acetato y reacción con una sal de paladio(II) [Takahashi, T. y colaboradores, Tetrahedron 41, 5747 (1985)], o reacción del enolato con 2-piridina-sulfinato de metilo [Dionne, P. y colaboradores, Steroids 62, 674 (1997)].

La reducción de Birch del derivado 7α -sustituido de (17 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol así obtenido [Caine, D. en Org. Reactions 23, p. 1, Wiley, New York, 1976] y la hidrólisis del derivado de (17 β)-3-metoxigona-2,5(10),14-trien-17-ol resultante, proporcionan entonces un derivado 7α -sustituido de (17 β)-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona de la invención. En los casos en que el 7α -sustituyente es construido a partir de un precursor del mismo (o sea un 7α -sustituyente insaturado, un fragmento de éster malónico, o un grupo ciano, véase más arriba), esta operación, que puede efectuarse usando métodos estándar, frecuentemente debe tener lugar simultáneamente con la introducción del doble enlace Δ^{14} . La secuencia precisa de las etapas de reacción necesarias para la construcción del 7α -sustituyente y para la introducción del doble enlace Δ^{14} , incluyendo la reducción de Birch y la conversión del gona-2,5(10)-dieno resultante en el derivado 7α -sustituido de (17 β)-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona de la invención, es determinada por métodos comunes en la estrategia sintética (véanse Ejemplos 4 y 5).

Los compuestos de la invención donde R_1 es (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C_{1-6}) alquilo, (C_{1-6}) acilo, se obtienen usando métodos conocidos en el arte, a partir de compuestos de fórmula I donde R_1 es oxo.

Los compuestos de la invención donde R_5 es (C_{1-15}) acilo se obtienen usando métodos conocidos en el arte, a partir de compuestos de fórmula I donde R_5 es hidrógeno.

Los compuestos de la invención donde las líneas de puntos indican un doble enlace $\Delta^{5(10)}$ son producidos a partir de los $\Delta^{2,5(10)}$ dienos obtenidos después de la reducción de Birch. Alternativamente, pueden prepararse a partir de Δ^4 derivados por isomerización. Los compuestos 5α -reducidos de la invención son producidos a partir de Δ^4 derivados.

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

Ejemplo 1

$(7\alpha, 17\beta)$ -7-Etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (a) y
 $(7\alpha, 17\beta)$ -7-Etil-17-hidroxiestra-5(10),14-dien-3-ona (b).

1) 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 S.A., 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 (17 α)-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 de litio (5,0 g) y éter dietílico seco (200 ml) fue enfriada a -30°C. Se agregó gota a gota bromoetano (26,9 ml), después de lo cual la solución resultante de etil litio fue transferida a una suspensión de yoduro de cobre(I) (30,6 g) en tetrahidrofurano seco (140 ml), enfriada a -30°C. La solución de cuprato resultante fue agitada durante 45 minutos a esa temperatura, y se agregó gota a gota una solución del producto obtenido en la etapa anterior (20,0 g) en tetrahidrofurano seco (160 ml). Después de 45 minutos de agitación a -25°C, se agregó clorotrimetilsilano (20 ml) y la agitación se continuó por 30 minutos más. La mezcla de reacción 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 cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 α)-7-etil-3,17-bis[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-3,5-dien-20-ino (29,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (29,5 g) en acetona (400 ml) fue tratada con ácido clorhídrico (2,3 M, 20 ml). Después de 1,5 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La

acetona fue removida bajo presión reducida 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 (7 α ,17 α)-7-etil-17-hidroxi-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona (19,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) Ácido clorhídrico (6 M, 240 ml) fue agregado gota a gota a una suspensión de dicalite (240 g) en metanol (1.200 ml). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, el dicalite fue recolectado por filtración y lavado con agua hasta que estuvo neutro. Enseguida, fue suspendido en agua (960 ml). Con agitación vigorosa, se agregó nitrato de cobre(II) trihidrato (145 g), seguido por la adición cuidadosa de una solución de carbonato de sodio (72,2 g) en agua (360 ml). Después de 30 minutos de agitación, el producto fue recolectado por filtración y lavado con agua hasta que estuvo neutro. El producto fue secado a 80°C bajo presión reducida, para dar carbonato de cobre(II) en dicalite (310 g). Una mezcla del producto obtenido en iii (19,5 g) y carbonato de cobre(II) en dicalite (70 g) en tolueno (330 ml) fue calentada a temperatura de reflujo durante 9 horas, con remoción de agua mediante el uso de una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fue filtrada, el residuo fue lavado acabadamente con acetato de etilo, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etilestr-4-eno-3,17-diona (9,14 g).

v) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (9,14 g), bromuro de cobre(II) (13,6 g) y bromuro de

litio (2,64 g) en acetonitrilo (285 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. 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 cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etil-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,54 g).

vi) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (6,54 g), carbonato de potasio seco (18,6 g), yodometano (5,6 ml) y dimetilformamida seca (22 ml), fue agitada a temperatura ambiente durante 3,5 horas. 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, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α)-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,77 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) Una solución de diisopropilamina (6,15 ml) en tetrahidrofurano seco (70 ml) fue enfriada a -30°C. Se agregó n-BuLi (solución 1,6 M en hexanos, 27,5 ml) gota a gota, y la agitación se continuó por 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a -50°C, y una solución del producto obtenido en la etapa anterior (6,95 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) fue agregada gota a gota. La agitación se continuó por 1 hora. Después de enfriar a -60°C, se agregó clorotrimetilsilano (11,1 ml). La mezcla fue agitada por 20 minutos, y enseguida tratada con una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio

(10,0 g) en piridina seca (31 ml). Después de una hora de agitación a -60°C , la mezcla 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 y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio $(7\alpha,16\alpha)$ -16-bromo-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (8,75 g).

viii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (8,75 g), bromuro de litio (12,7 g) y carbonato de litio (10,9 g) en dimetilformamida seca (77 ml), fue calentada a reflujo por 3,25 horas. Después de enfriar, 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 sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7α) -7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (4,31 g) y $(7\alpha,14\beta)$ -7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (1,0 g).

ix) Una solución de borohidruro de sodio (0,21 g) e hidróxido de sodio (0,44 g) en metanol (50 ml), fue agregada gota a gota a una solución de (7α) -7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (4,31 g) en diclorometano (12 ml) y metanol (20 ml), enfriada a 0°C . La mezcla de reacción fue agitada por 1,5 hora, extinguida con acetona (4 ml), 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 solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión

reducida, para dar $(7\alpha,17\beta)$ -7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (4,28 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

x) El alcohol obtenido en la etapa anterior (1,5 g) en tetrahidrofurano seco (24 ml) fue agregado a una solución a reflujo de litio (2,12 g) en amoníaco líquido (98 ml). Después de 4,5 horas de agitación a -35°C , se agregó 2-propanol en 30 minutos, 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 solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar $(7\alpha,17\beta)$ -7-etil-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol (1,65 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xi) Una mezcla de sílice (5,2 g), una solución acuosa saturada de ácido oxálico (0,52 ml) y diclorometano (14 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregó una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,6 g) en diclorometano (5 ml), y la agitación se continuó por 1,5 hora. Se agregó bicarbonato de sodio sólido y la agitación se continuó por 10 minutos. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna del producto crudo dio $(7\alpha,17\beta)$ -7-etil-17-hidroxiestra-5(10),14-dien-3-ona (1,03 g), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,04 (bs, 1H), 4,03 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 2,76 (bs, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz).

xii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii, el producto obtenido en la etapa anterior (0,45 g) fue

convertido en (7 α ,17 β)-7-etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,24 g), p.f. 102-105°C.

Ejemplo 2

(7 α ,17 β)-7-Etenil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona.

1) Una solución de (17 β)-17-(acetiloxi)estra-4,6-dien-3-ona [Syntex, patente alemana DE 1143199 (1963); 50,0 g], tiofenóxido de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 16 ml), complejo de bromuro de cobre(I)-dimetil sulfuro (3,18 g) y bromuro de litio (1,38 g) en tetrahidrofurano seco (167 ml), fue enfriada a -15°C. Cloruro de vinilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano, 159 ml) fue agregado gota a gota ($T \leq -15^\circ\text{C}$), y la agitación se continuó por 30 minutos. Se agregó gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la agitación se continuó por 15 minutos más. La mezcla de reacción fue filtrada sobre dicálice, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en acetona (1.000 ml). Se agregó ácido clorhídrico (4 M, 100 ml), y la mezcla fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. 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 bajo presión reducida, para dar una mezcla de (7 α ,17 β)-17-(acetiloxi)-7-etenilestr-4-en-3-ona y (7 β ,17 β)-17-(acetiloxi)-7-etenilestr-4-en-3-ona (57,3 g, proporción 85:15). El

producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Hidróxido de potasio (26,7 g) fue agregado en porciones a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (57,3 g) en tetrahidrofurano (833 ml), metanol (738 ml) y agua (238 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos a temperatura ambiente y enseguida neutralizada con ácido clorhídrico concentrado (20 ml). El tetrahidrofurano y el metanol fueron removidos parcialmente bajo presión reducida, 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 (7 α ,17 β)-7-etenil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (36,7 g).

iii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (66,2 g), ortoformiato de trimetilo (80 ml), bromuro de cobre(II) (65,2 g) y metanol (1.788 ml), fue calentada a reflujo por 50 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo fue lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 β)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (42,9 g).

iv) Perrutenato de tetrapropilamonio (2,76 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (41,1 g) y 4-metilmorfolina N-óxido (46,2 g) en acetona (1.080 ml). Después de 1 hora de agitación a

temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada sobre dicálice y sílice. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (38,1 g).

v) Ácido p-toluenosulfónico (3,21 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (36,05 g) en una mezcla de etilenglicol (108 ml) y ortoformiato de trietilo (188 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por dos horas. Se agregó agua (1.800 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 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (41,37 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vi) Tribromuro de feniltrimetilamonio (22,60 g) fue agregado en porciones a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (21,37 g) en tetrahidrofurano seco (114 ml). La mezcla de reacción fue agitada por 40 minutos, y luego tratada con porciones adicionales de tribromuro de feniltrimetilamonio hasta que se completó la reacción. Después de 30 minutos de agitación, la mezcla fue vertida en una solución acuosa de tiosulfato de sodio (al 10%) 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, para dar 1,2-

24

etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (34,91 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (34,91 g) en dimetil sulfóxido seco (178 ml) fue tratada con ter-butóxido de potasio (13,5 g), y la mezcla de reacción fue agitada a 40°C por 3 horas. Se agregaron cantidades adicionales de ter-butóxido de potasio (13,5 g) después de 30 minutos y 1 hora, respectivamente. 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 cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (17,54 g).

viii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (31,47 g), en una mezcla de acetona (507 ml) y agua (43 ml), fue tratada con ácido p-toluenosulfónico (1,48 g), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por dos horas. 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 solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (23,92 g).

ix) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (23,9 g) en tolueno seco (970 ml) fue tratada con ácido p-toluenosulfónico (13,5 g), y calentada a reflujo por 15 minutos. Después de enfriar, 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 solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (14,9 g) y (7 α ,14 β)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (7,32 g).

x) Borohidruro de sodio (1,47 g) fue agregado a una solución de (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (1,50 g) obtenida en la etapa anterior en una mezcla de tetrahidrofurano (27,8 ml), etanol (27,8 ml) y agua (4,55 ml). La mezcla de reacción fue agitada por 50 minutos y luego 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 sodio y concentradas, para dar (7 α ,17 β)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (1,47 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xi) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,47 g) en tetrahidrofurano seco (26 ml) fue agregada a amoníaco líquido a reflujo (105 ml). Se agregó granulado de litio (0,95 g) y la mezcla de reacción fue agitada por 1,25 hora. Se agregó ter-butanol seco (9,2 ml) y la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos adicionales. 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 una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar $(7\alpha,17\beta)$ -7-etenil-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol (1,48 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,48 g) fue hidrolizado para dar, después de la cromatografía en columna y la cristalización, $(7\alpha,17\beta)$ -7-etenil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,419 g), p.f. 129-136°C.

Ejemplo 3

$(7\alpha,17\beta)$ -17-Hidroxi-7-propilestra-4,14-dien-3-ona

El compuesto del título fue preparado de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,86 (bs, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,00 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 1,00 (s, 3H), 0,89 (t, 3H, $J = 6,2$ Hz).

Ejemplo 4

$(7\alpha,17\beta)$ -17-Hidroxi-7-(2-propenil)estra-4,14-dien-3-ona

1) Una mezcla de granulado de litio (que contenía 0,5% de sodio; 5,60 g) en éter dietílico seco (250 ml) fue enfriada a -30°C . Se agregó 1-bromo-3-[[$(1,1$ -dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]propano (101,2 g) en 45 minutos, manteniendo la temperatura bajo 0°C . Después de la adición del bromuro,

la mezcla de reacción fue agitada por 45 minutos adicionales a 20°C. En un segundo matraz, una suspensión de yoduro de cobre(I) (38,1 g) en tetrahidrofurano seco (200 ml) fue enfriada a -30°C. La solución del compuesto de organolitio fue agregada en 5 minutos ($-20 \leq T \leq -10^\circ\text{C}$), y la agitación se continuó por 5 minutos adicionales. Enseguida, se agregó una solución de (17 α)-17-[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-4,6-dien-20-in-3-ona (Ejemplo 1, etapa 1; 51,6 g) en tetrahidrofurano seco (200 ml) en 5 minutos; y la mezcla de reacción fue agitada a -20°C por 1 hora. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y amoníaco concentrado (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. El residuo fue disuelto en acetona (500 ml). Se agregó ácido clorhídrico (6 M, 25 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. 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 (7 α ,17 α)-17-hidroxi-7-(3-hidroxipropil)-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona (39,4 g).

11) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (38,4 g) en una mezcla de piridina (215 ml) y anhídrido acético (108 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue vertida en agua (1.000 ml) y la agitación se continuó por 1 hora más. 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 (7 α ,17 α)-17-hidroxi-7-[3-(acetiloxi)propil]-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona (40,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (40,5 g) fue convertido en (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]estr-4-eno-3,17-diona (39,0 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (39,0 g) fue convertido en (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (36,8 g).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (36,8 g) fue convertido en (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (19,3 g).

vi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (19,3 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (21,8 g).

vii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (21,8 g) en tetrahidrofurano seco (224 ml) fue agregada gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (6,58 g) en tetrahidrofurano seco (448 ml), enfriada a 0°C. Después de agitar durante una hora, 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 acetal cíclico de (7 α)-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (18,9 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

viii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (18,7 g) en dimetoxietano seco (80 ml) fue agregada gota a gota a una solución de tribromuro de piridinio (35,9 g) en una mezcla de dimetoxietano seco (80 ml) y etilenglicol (28 ml), evitando que la temperatura subiera por sobre la temperatura ambiente. Después de agitar por una hora, la mezcla fue vertida en una solución de tiosulfato de sodio (27,1 g) en agua (159 ml), y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (24,3 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ix) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (24,3 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (13,1 g).

x) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en viii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa

anterior (5,46 g) fue convertido en (7 α)-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (5,01 g).

xi) Una solución de la cetona obtenida en la etapa anterior (3,19 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,94 g) en acetato de isopropenilo (94 ml), fue calentada a reflujo por 1,5 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con éter dietílico; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar acetato de (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol (3,69 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en x del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (3,69 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (2,49 g).

xiii) Una solución del alcohol obtenido en la etapa anterior (2,49 g) e imidazol (2,20 g) en diclorometano seco (13 ml), fue tratada con ter-butildimetilsilil cloruro (1,46 g). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con éter dietílico; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 β)-7-[3-(acetiloxi)propil]-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-

metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (3,43 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xiv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii, el producto obtenido en la etapa anterior (3,43 g) fue convertido en $(7\alpha,17\beta)$ -17-[[$(1,1$ -dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (1,96 g).

xv) Yodo (0,292 g) fue agregado a una solución de trifenilfosfina (0,32 g) e imidazol (0,082 g) en diclorometano seco (7,5 ml). Después de la reacción completa del yodo, se agregó una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,25 g) en diclorometano seco (3 ml), y la mezcla fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Enseguida fue vertida en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y el producto fue extraído con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, 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 $(7\alpha,17\beta)$ -17-[[$(1,1$ -dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-yodopropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (0,29 g).

xvi) Una solución del yoduro obtenido en la etapa anterior (0,17 g) en dimetil sulfóxido (5 ml) fue tratada con ter-butóxido de potasio (1,62 g), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo

presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 β)-3-metoxi-7-(2-propenil)estra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0,075 g).

xvii) El alcohol obtenido en la etapa anterior (0,15 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml) fue agregado a una solución a reflujo de litio (0,42 g) en amoníaco líquido (30 ml). Después de 1 hora de agitación a -40°C, se agregó ter-butanol (4 ml) y la agitación se continuó por 30 minutos. Se agregó etanol (8 ml) 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 solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar una mezcla de (7 α ,17 β)-3-metoxi-7-(2-propenil)estra-2,5(10),14-trien-17-ol y (7 α ,17 β)-3-metoxi-7-propilestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0,144 g, proporción 2:3).

xviii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,144 g) fue hidrolizado para obtener, después de la cromatografía en columna y HPLC preparatoria (fase inversa), (7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-(2-propenil)estra-4,14-dien-3-ona (0,018 g), $[\alpha]_D^{20} = +6,2^\circ$ (c = 0,89, dioxano).

Ejemplo 5

(7 α ,17 β)-7-Butil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (a) y

(7 α ,17 β)-7-(3-butenil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (b)

1) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 2, (7 α ,17 β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-

tetraeno (Ejemplo 4, etapa xiv; 0,40 g) fue convertido en 3-[(7 α ,17 β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-7-il]propanal (0,40 g).

ii) Una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,94 g), ter-butóxido de potasio (0,26 g) y tolueno seco (10 ml) fue calentada a reflujo por una hora. Se agregó una solución del aldehído obtenido en la etapa anterior (0,40 g) en tolueno seco (5 ml) y el calentamiento se continuó por una hora más. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue 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 solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 β)-7-(3-butenil)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (0,40 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,40 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-(3-butenil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0,39 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xvii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior (0,39 g) fue convertido en una mezcla de (7 α ,17 β)-7-butil-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol y (7 α ,17 β)-7-(3-butenil)-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0,37 g, proporción 3:1).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,37 g) fue hidrolizado para dar, después de la cromatografía

en columna y HPLC preparatoria (fase inversa), (7 α ,17 β)-7-butil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,043 g), $[\alpha]_D^{20} = +7,6^\circ$ (c = 0,185, dioxano), y (7 α ,17 β)-7-(3-butenil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,077 g), $[\alpha]_D^{20} = +4,4^\circ$ (c = 0,475, dioxano).

Ejemplo 6

(7 α ,17 β)-7,13-Dietil-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona

i) p-Toluenosulfonato de piridinio (5,0 g) fue agregado a una solución de 13-etilgon-4-eno-3,17-diona [Hoffmann-La Roche and Co.; AG, patente alemana DE 1806410 (1967); 100,0 g] en una mezcla de etanol (600 ml), dioxano (800 ml) y ortoformiato de trietilo (199 ml). Después de 4,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó piridina (100 ml) 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 3-etoxi-13-etilgona-3,5-dien-17-ona (146,3 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior (73,2 g) fue convertido en (17 β)-3-etoxi-13-etilgona-3,5-dien-17-ol (58,0 g).

iii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (58,0 g) en tetrahidrofurano (215 ml), conteniendo piridina (2,5 ml), fue agregada a una suspensión de tetracloro-1,4-benzoquinona (49,6 g) en una mezcla de etanol

(525 ml) y agua (60 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4,5 horas y luego tratada con una solución de bisulfito de sodio (26,7 g) en agua (385 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 para dar un aceite de color café (81,0 g). La reacción fue repetida con 57,0 g de 3,5-dieno para dar 79,0 g del producto crudo. La cromatografía en columna de los productos crudos combinados dio (17 β)-13-etil-17-hidroxigona-4,6-dien-3-ona (56,3 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xiii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior (56,3 g) fue convertido en (17 β)-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 2, usando bromuro de etil magnesio, el producto obtenido en la etapa anterior (25,0 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7,13-dietil-17-hidroxigon-4-en-3-ona (8,13 g).

vi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (8,24 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ol (6,28 g).

vii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior

(5,72 g) fue convertido en (7 α)-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (5,61 g).

viii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (5,61 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,99 g).

ix) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (6,27 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (8,47 g).

x) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (8,47 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (5,21 g).

xi) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (4,61 g) en tolueno seco (120 ml) fue tratada con p-toluenosulfonato de piridinio (3,18 g) y calentada a reflujo por 1 hora. Después de enfriar, 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, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (4,44 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

36
37

xii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (4,44 g) en tolueno seco (120 ml) fue tratada con ácido p-toluenosulfónico (2,29 g) y calentada a reflujo por 45 minutos. Después de enfriar, 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, para dar (7 α)-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (3,89 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xiii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior (3,89 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7,13-dietil-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (2,79 g).

xiv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xvii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior (2,0 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7,13-dietil-3-metoxigona-2,5(10),14-trien-17-ol (1,77 g).

xv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,77 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7,13-dietil-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona (0,36 g), p.f. 181,5-183,5°C.

Ejemplo 7

(7 α ,17 β)-7-Etenil-13-etil-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona

1) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en i del Ejemplo 2, (17 β)-17-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-13-etilgona-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 6, etapa iv;

25,0 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-etenil-13-etil-17-hidroxigon-4-en-3-ona (8,20 g).

ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (7,76 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ol (5,16 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (5,43 g) fue convertido en (7 α)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (5,08 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (4,92 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (5,42 g).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (5,08 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (7,41 g).

vi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (7,41 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (3,87 g).

vii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xi del Ejemplo 6, el producto obtenido en la etapa anterior (3,42 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de

28
39

(7 α)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (3,30 g).

viii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xii del Ejemplo 6, el producto obtenido en la etapa anterior (3,30 g) fue convertido en (7 α)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (3,0 g).

ix) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior (3,00 g) fue convertido en (7 α -17 β)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (1,70 g).

x) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xvii del Ejemplo 4, el producto obtenido en la etapa anterior (1,49 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-etenil-13-etil-3-metoxigona-2,5(10),14-trien-17-ol (1,60 g).

xi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,60 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-etenil-13-etil-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona (0,47 g), p.f. 141-145°C.

Ejemplo 8

(3 β ,7 α ,17 β)-7-Etilestra-4,14-dieno-3,17-diol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 4, el compuesto del título fue preparado a partir de (7 α ,17 β)-7-etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (Ejemplo 1a). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,39 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 9

(5 α ,7 α ,17 β)-7-Etil-17-hidroxiestr-14-en-3-ona

Una solución de (7 α ,17 β)-7-etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (Ejemplo 1a; 0,67 g) en tetrahidrofurano seco (13 ml) fue agregada a una solución a reflujo de litio (0,31 g) en amoníaco líquido (44 ml). Después de 30 minutos de agitación a -40°C, 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 una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (5 α ,7 α ,17 β)-7-etil-17-hidroxiestr-14-en-3-ona (0,21 g), ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,02 (s, 1H), 3,98 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 0,99 (s, 3H), 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 10

Ensayo de eliminación de LH; determinación de la actividad oral.

La potencia por vía oral (po) in vivo de varios andrógenos de la invención fue determinada en un modelo de rata macho maduro castrado, en comparación con el compuesto de Segaloff.

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 aceite de aráquida 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 (po) de los andrógenos (ED₅₀) se expresa como la cantidad (mg/kg) de andrógeno que elimina la LH del suero en un 50% ($\pm 10\%$).

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 con precisión óptima 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

47
42

funcional), Molecular & Cellular Endocrinology 128, 47 (1997)].

Resultados

Tabla. ED₅₀(po) de los andrógenos de la invención requerida para eliminar la LH en el suero en un 50% (±10%).

EJEMPLO	ED ₅₀ (mg/kg)
1a	0,2
2	0,5
Compuesto de Segaloff*	5

*(7 α ,17 β)-7-metil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona

Ejemplo 11

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 es 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

42
43

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 inmediatamente 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 $0,5 \times 10^6$ células/cavidad en 1,5 ml de medio a 37°C, con una mezcla de aire/O₂/CO₂ (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.

43
44

EJEMPLO

 $t_{1/2}$ (min)

1a

157

2

40

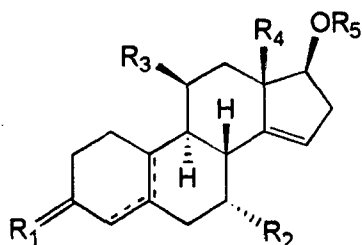
Compuesto de Segaloff*

60

*(7 α ,17 β)-7-metil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque satisface la Fórmula estructural I:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R_2 es (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)-alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R_4 es (C₁₋₂)alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

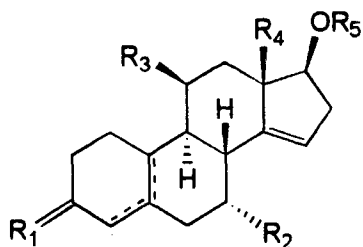
y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

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

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque R_2 es C₂.

45
46

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



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R_2 es (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R_4 es (C₁₋₂)alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADA porque en el compuesto esteroide, R_2 se selecciona del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADA porque el compuesto esteroide

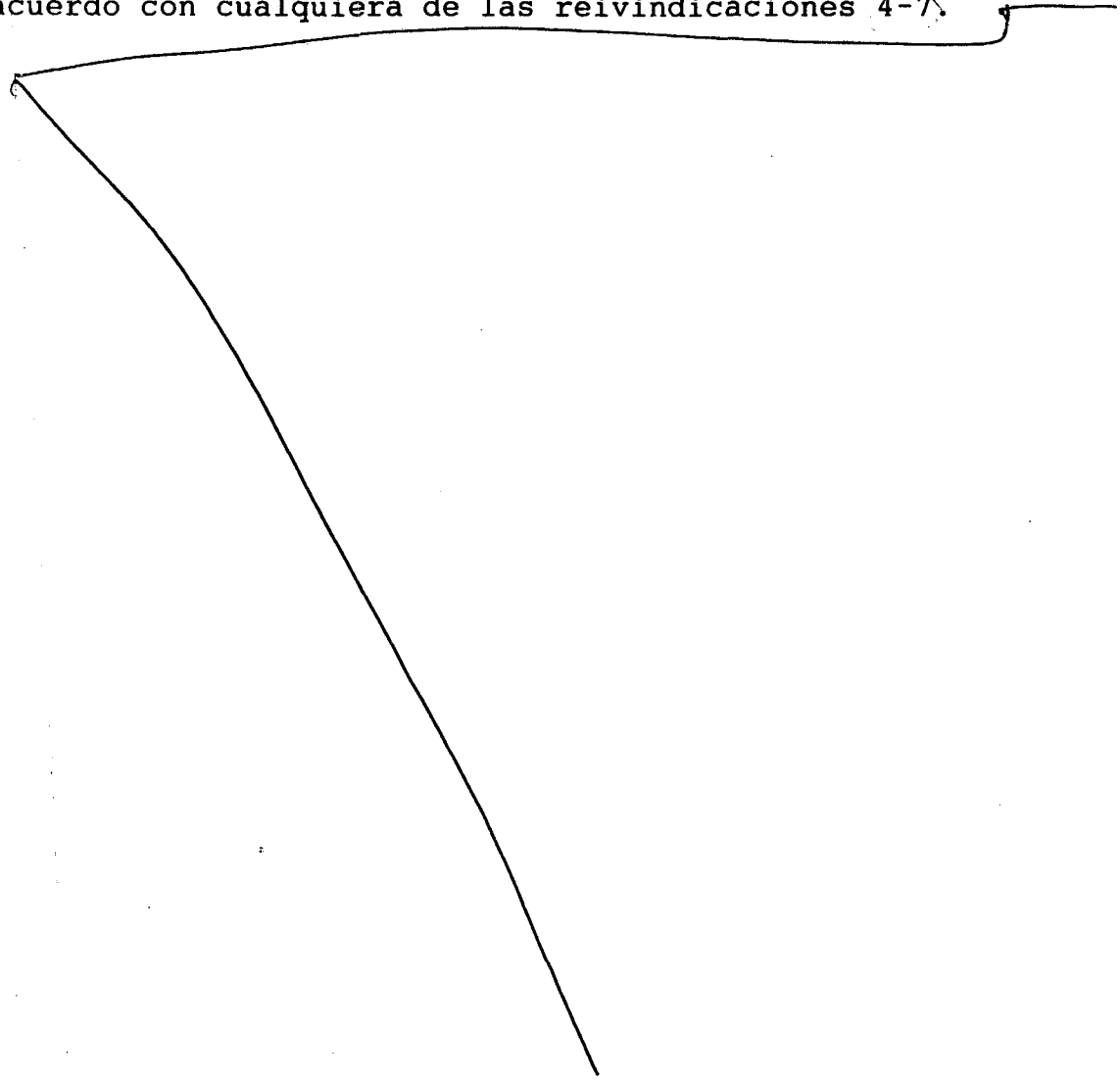
46
47

es $(7\alpha, 17\beta)$ -7-etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona o $(7\alpha, 17\beta)$ -7-etenil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-6, CARACTERIZADA porque es adecuada para administración oral.

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

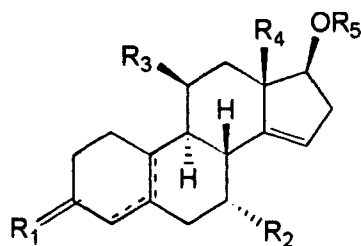
9. Un kit para la anticoncepción masculina que comprende un medio para la administración de un progestágeno y un medio para la administración de un andrógeno, CARACTERIZADO porque este último medio es una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-7.



802.003

RESUMEN

Nuevos andrógenos oralmente activos son derivados de Δ^{14} -nandrolona 7α -sustituídos. Los compuestos satisfacen la fórmula general:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R_2 se selecciona del grupo consistente en (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R_4 es (C₁₋₂)alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

Título

Nuevos andrógenos oralmente activos que son derivados de Δ^{14} -nandrolona 7α -sustituídos.

0/97301 CO

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª Nº 72-35

BOGOTÁ, S. C. OMSIA

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

49 X8

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

REPRESENTACION Y PODER

11236
1538

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

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 obediencia 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 primer 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 or 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

E.H. Reerink

Deputy Director
Legal Affairs

AKZO NOBEL N.V.

© CAVELIER ABOGADOS

WPRODERE-179 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

TRADUCCION No. 18.11.98

MARIA ELVIRA MAFIELLO

Traductora e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Res. No. 2879 Min. Justicia

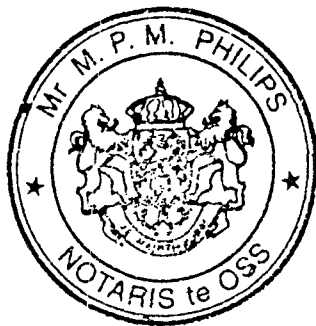
LEGALIZACION

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

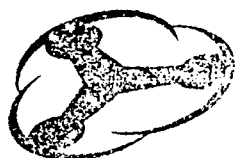
The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company, which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please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



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 GOOST-BRABANT (NEDERLAND)

EXCLUSIVE POWER FOR LEGALIZATION OF
THE ABOVE MENTIONED SIGNATURE(S)

27 AUG 1998

KAMER VAN NOOTDRAAFT
GOOST-BRABANT
's-HERTOGENBOSCH

J. Schellekens

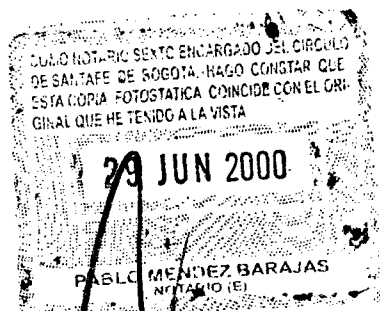
Gezien voor legalisatie van de handtekening
van chr/mw J. Schellekens

's-Gravenhage, 09 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Leges f 20,- H.H. van POORTEN



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 11214-801-001-3

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 constituida 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

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
NOTARIAL N.º 1098, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORI-
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

29 JUN 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

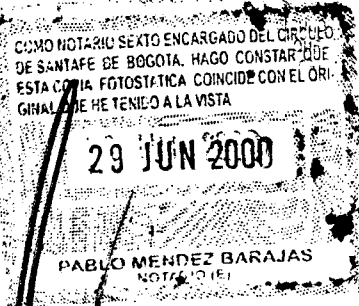
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 NOV 19 AM 11:56

300803

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



50
51

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.

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

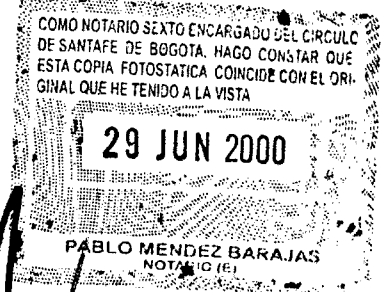
Id. 6

Nov. 20/98

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 18.11.98
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 LOS ANTERIOR(ES) FIRMAS(ES) PUESTA(S) POR *[Signature]* IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) *[Signature]* ES(SON) AUTENTICA(S) SANTA FE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998

[Circular Stamp: REPUBLICA DE COLOMBIA, Notario Sexto, Santa Fe de Bogota]



198457
Maria Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 NOV 24 PM 12:06

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

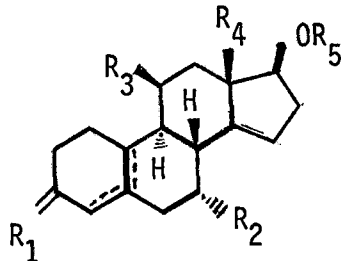
(21) No.SOLICITUD: (51) INT.CL.: **A61K 037/038**
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE:
AKZO NOBEL N.V.
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No.DE SOLICITUD: 99202348.1 (72) INVENTOR(ES): 1. Hubert Jan Jozef LOOZEN
2- Dirk LEYSEN
3- Jaap VAN DER LOUW
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 16- VII - 1999
(33) PAÍS: EP. (74) APODERADO: **EMILIO FERRERO**

(54) TÍTULO: **NUEVOS ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS QUE SON DERIVADOS DE Δ^{14} - NANDROLONA 7 α -SUSTITUIDOS**

(57) RESUMEN:

REIVINDICACION:

Un compuesto CARACTERIZADO porque satisface la fórmula estructura I:

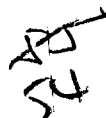


Fórmula 1

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_{2-4}) alquilo, (C_{2-4}) -alquenilo o (C_{2-4}) alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido con
halógeno; o
 R_3 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C_{1-2}) alquilo o
halógeno;
 R_4 es hidrógeno, (C_{1-2}) alquilo o etenilo;
 R_5 es (C_{1-2}) alquilo;
 R_6 es hidrógeno o (C_{1-15}) acilo;
y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

NOTA

FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD



SUPERINTENDENCIA

SECRETARIA Y CONSEJO

Reference: 100-176 100-176

Folios: 55

Page 1001: 2003-07 13 17:24:04

Filing Date: 1957-07-15
 Inventor: 002 PATENTEE B 1 REGISTERED 411 FOREIGN
 TRADE MARKS

Veritas : 102 PATRONS B 1 1010 1
Peper de la : 102 PATRONS B 1 1010 1

00000000000000000000000000000000

FECHA	TIPO PAISO	BANCO	EDUCACIONAL	CUENTA	VAL. PAIS	VAL. DOLAR
01/01/2010	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	250.000.000	274.375	10.181.181.181

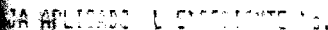
SECRET

SECRET

7572	553, 567, 575
7573	575

1 TRANSMITTED BY AIR MAIL AT 11:00 AM ON 10/10/54
1 10/10/54 BY AIR MAIL AT 11:00 AM ON 10/10/54

• • •



16 Aug - 2011

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

Page 55

Travite : 002 FANTASIES D 1 REGISTRAR: 411 FANTASIES
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.
2000/07/14

EXPEDIENTE 00-52876

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 ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

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

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

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, 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 pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Folio 58

430.

2000/09/06

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00 - 52876

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1487

IPC: A61K³¹/56

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 ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ 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 ☐ 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 ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

RESERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 06 de septiembre de 2000.

202012

1º EXAMEN DE FORMA

372.
2000/04/06

CONCEPTO TÉCNICO N° 1487

Radicación n° 00-52876

IPC: A61K 31/56

- -La reivindicación 1 no es clara, porque R_1 se une a la estructura esteroideal mediante un doble enlace entoces no se entiende que se quiere significar con (H, H) y (H, OR).
- -La reivindicación 2 no es clara, porque no se sabe que se quiere significar con " R_2 es C_2 ".
- -La reivindicación 9 que se refiere a un Kit en primer lugar dicho kit no esta clara mentedefinido porque depende de las reivindicaciones 4 a 7 que no definen ninguna composición como tal, y a demás no cumple con el requisito de unidad inventiva puest que no conserva las características de las reivindicaciones 1 a 3.
- -Las reivindicaciones debe adjuntar los artes finales de estructura químioca principal.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 06 de septiembre de 2000.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-52876

AUTO 2450

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

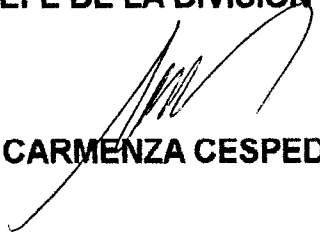
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 12 SEP 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 14 SET 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA