



01 27668

RIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

vicio : 01027558 03300000

Folios: 128

/C/D): 2001-04-06 17:22:26

A : 002 PATENTES B 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
2000-3

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad

②

SOLICITANTE  
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INC. ✓Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 ✓Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908

E-Mail: \_\_\_\_\_

Domicilio: Estado de Connecticut, Estados Unidos de América ✓

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número \_\_\_\_\_

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO  
(74)Nombre: CARLOS R. OLARTE ✓Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4 ✓Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número 79.782.747 TP 74.295

④

INVENTOR (ES)  
(72)Nombre: (1) WESLEY WARREN DAY, (2) KIM ANNE JOHNSON, (3) CHANDRA AGGARWAL PRAKASH, (4) JAMES FREDERICK EGGLE. ✓Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América ✓

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-Mail: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número \_\_\_\_\_

⑤

Título (54)

METABOLITOS AGONISTAS/ ANTAGONISTAS DE ESTROGENO. ✓

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61P 31/025, 31/015, 31/40

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 7, 2000 ✓

(31) Número de Solicitud

60/267,198

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 15,722; 10,678Fecha: Marzo 9, 2001; Febrero 21, 2001.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

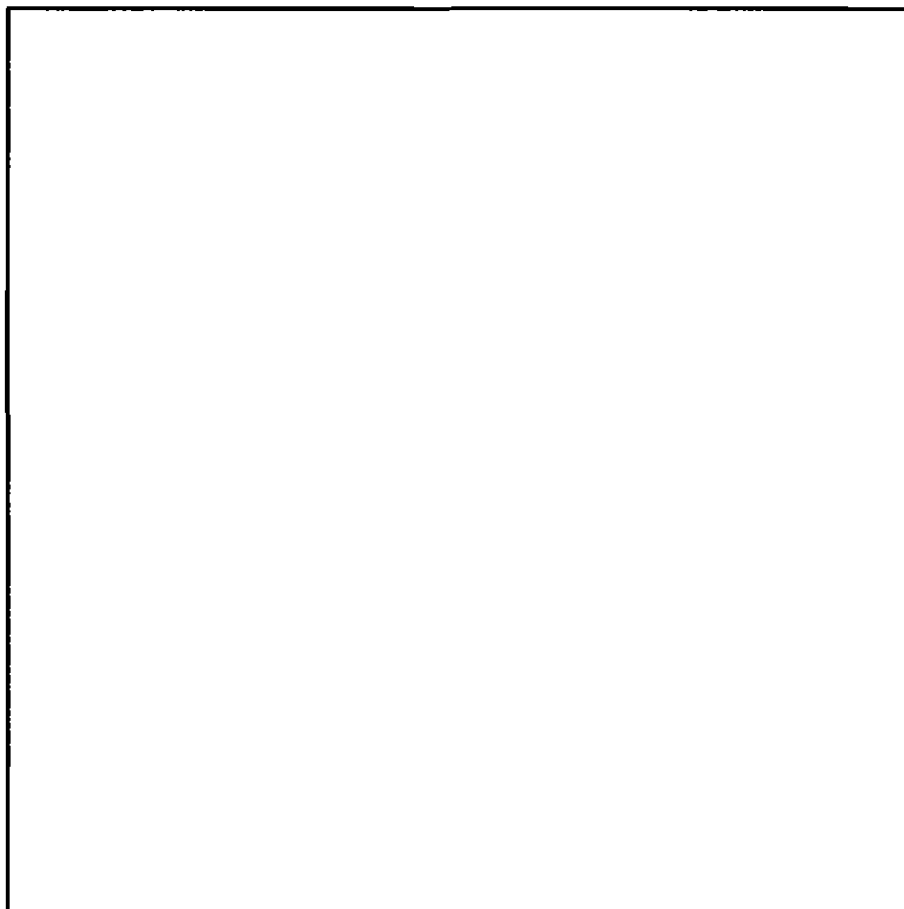
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o as causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios..
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12;

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74.295

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA  
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

Radicación : 01027538 00000000

Folios: 128

Fecha (VCD): 2001-04-05 17:22:25

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 15,722  
FECHA : MARZO 9 DE 2001

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| JORGE LUIS GOMEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3292138  | 08/03/2001 | 18,563,400.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. HISTORICO           | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 356,640.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 356,640.00  |

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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



4  
16

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA  
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01027538 63000000

Folios: 120

NIT : 800174089-2

Fecha (V2): 2001-04-06 17:22:26

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,678  
FECHA : FEBRERO 21 DE 2001

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO    |
|------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|-------------|
| JORGE LUIS GOMEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3303982  | 21/02/2001 | 14,672,800. |

## \*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. CONTABILITICO       | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 100,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | \$ 100,000.00  |

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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

S  
40

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución  
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

**PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.**

-----  
**CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES**

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

**CERTIFICACION NOTARIAL**

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

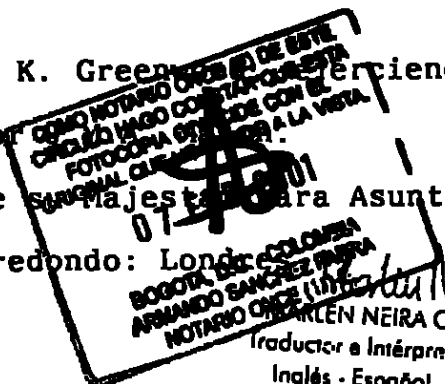
Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall & Freedom- sello notarial en alto relieve.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por el Secretario de Estado Principal de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres, Colombia



Traductor e Intérprete:  
Inglés - Español  
Resolución No 2117 del 7/01/01

6  
2  
/

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER PRODUCTS INC., compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a CARLOS R. OLARTE.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

---

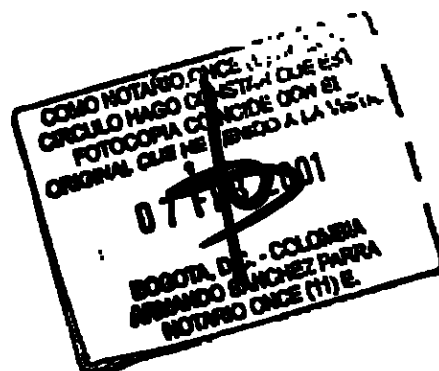
Sello en español:

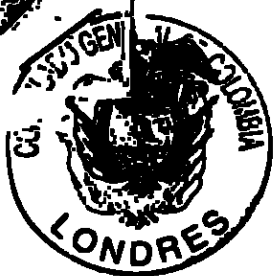
Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608\_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Marlen Neira C  
MARLEN NEIRA CASTRO  
Traductor e Intérprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1994





## CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 16-18 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ  
TELEPHONE: 020 7637 8883 TELEFAX: 020 7637 5804  
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

### CERTIFICA:

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que PFIZER PRODUCTS INC. es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD.

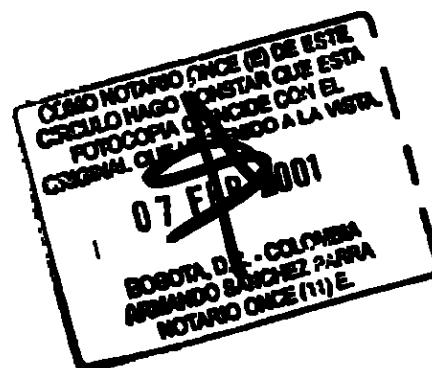
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.

  
JAIRO E. BERRIO VILLARREAL  
Cónsul General



COPIA  
CERTIFICADA  
FOTOCOPIADA  
ORIGINAL CLASE PASADIA  
07 FEB 1981  
BOGOTÁ, COLOMBIA  
ARQUIVO  
NOTIFICADA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*Lino Samu* 407608  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

200 FEB -2 P 3 11

Jefe de Legalizaciones  
SANTOFE DE BOGOTÁ D.C.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

**NOTARIAL CERTIFICATION**

**CERTIFICACION NOTARIAL**

On this 8th day of January

A los dias del mes de

19 2001, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

**CERTIFIES**

**DA FE**

1. That J. Trevor Lumb

1. Que

of legal age and domiciled in U.S.A.

mayor y domiciliado en

set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Assistant General Patent Counsel

de la persona jurídica

of the juridical person

Pfizer Inc

de la persona jurídica

4. That the juridical person

4. Que la persona jurídica

Pfizer Inc

con sede en

having its home office in

New York, NY.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono a continuación, dando fe de sus fechas y de su origen o fuente.

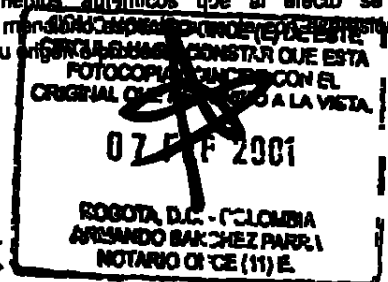
Certified Verified And Authenticated  
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD  
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN  
Notary Public



El Notario Público

9 72

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

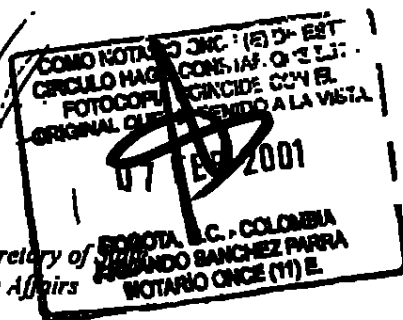
This document bears  
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**



*For Her Majesty's Principal Secretary of State  
For Foreign and Commonwealth Affairs*



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

**BAKER & MCKENZIE**

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 255-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA



**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

**PFIZER PRODUCTS, INC.**

located in  
Eastern Point Road  
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

**CARLOS R. OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York,  
United States of America.

On the 2<sup>nd</sup> day of January 2001

for

J. Trevor Lumb  
Vice President

**PODER**

La abajo firmada.

**PFIZER PRODUCTS INC.**

domiciliada en  
Eastern Point Road  
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

**CARLOS R. OLARTE**

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

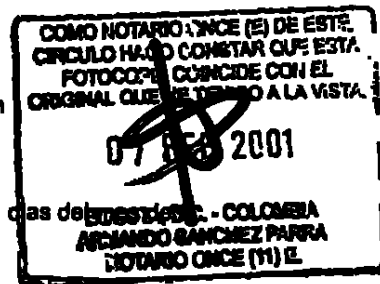
Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

19



**METABOLITOS AGONISTAS/ANTAGONISTAS DE ESTROGENO****AMBITO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a compuestos que son metabolitos de mamífero de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol. Los compuestos de la invención son útiles como patrones en ensayos analíticos y como agentes terapéuticos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 Farmacológicamente, el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) es un agonista/antagonista de estrógeno que se describe en la patente de EE.UU. n° 5.552.412. Un "agonista/antagonista de estrógeno" es un compuesto que afecta a algunos de los mismos receptores  
15 que el estrógeno, pero no necesariamente a todos, y en algunos casos antagoniza o bloquea al estrógeno. Se conoce también como un "modulador de receptor de estrógeno selectivo" (SERM). Los agonistas/antagonistas de estrógeno pueden denominarse también antiestrógenos, aunque tienen cierta actividad estrogénica en  
20 algunos receptores de estrógeno. Los agonistas/antagonistas de estrógeno no son por lo tanto lo que se denomina habitualmente "antiestrógenos puros". Los antiestrógenos que pueden actuar también como agonistas se denominan antiestrógenos de tipo I. Los antiestrógenos de tipo I activan el receptor de estrógeno  
25 uniéndose fuertemente en el núcleo durante un tiempo

12 #

prolongado, pero con una reposición del receptor dañada (Clark, et al., Steroids 1973, 22:707; Capony, et al., Mol. Cell Endocrinol., 1975, 3:233).

5        Los compuestos de la presente invención son metabolitos del PPTN y se cree que poseen actividades farmacológicas significativas similares o idénticas a las poseídas por el compuesto original, el PPTN.

10                                BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un radiocromatograma de HPLC representativo de metabolitos urinarios de PPTN en ratones después de administración oral. La escala del eje vertical es  
15 radiactividad en cuentas por minuto (cpm). La escala del eje horizontal es tiempo de retención en minutos.

La Figura 2 es un radiocromatograma de HPLC representativo de metabolitos fecales de PPTN en ratones después de  
20 administración oral. La escala del eje vertical es radiactividad en cuentas por minuto (cpm). La escala del eje horizontal es tiempo de retención en minutos.

La Figura 3 es un radiocromatograma de HPLC representativo  
25 de metabolitos en circulación de PPTN en ratones después de

administración oral. La escala del eje vertical es radiactividad en cuentas por minuto (cpm). La escala del eje horizontal es tiempo de retención en minutos.

- 5        La Figura 4 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XI de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 10       La Figura 5 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XII de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 15       La Figura 6 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XXI de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 20       La Figura 7 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XIV de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 25       La Figura 8 es el patrón de fragmentación y los datos

espectrales de masa para el metabolito VI de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .

- 5        La Figura 9 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito II de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 10       La Figura 10 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XVI de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 15       La Figura 11 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito X de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 20       La Figura 12 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XVII de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 25       La Figura 13 es el patrón de fragmentación y los datos

espectrales de masa para el metabolito IV de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .

- 5        La Figura 14 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XV de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 10       La Figura 15 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito V de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 15       La Figura 16 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito XIII de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 20       La Figura 17 es el patrón de fragmentación y los datos espectrales de masa para el metabolito IX de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga,  $m/z$ .
- 25       La Figura 18 es el patrón de fragmentación y los datos

espectrales de masa para el metabolito VIII de PPTN. La escala del eje vertical es la abundancia relativa. La escala del eje horizontal es la relación masa a carga, m/z.

5

#### SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos que son metabolitos de mamífero del agonista/antagonista de estrógeno PPTN.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a  
10 composiciones farmacéuticas que comprenden un metabolito de PPTN o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario de éste y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Un tercer aspecto de la invención se refiere a procedimientos de tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un metabolito de PPTN que posee actividad farmacológica o de una sal, N-óxido, éster o sal de amonio cuaternaria de éste. Los metabolitos de  
20 PPTN son eficaces en la reducción sustancial de la propensión concomitante a efectos adversos asociados a la administración de estrógenos.

Como cuarto aspecto, la presente invención proporciona  
25 estuches para uso por un consumidor para tratar la enfermedad.

El estuche comprende a) un metabolito de mamífero de PPTN, y  
opcionalmente, b) instrucciones que describen un procedimiento  
de uso del metabolito de PPTN para tratar la enfermedad. Las  
instrucciones pueden indicar también que el estuche es para  
5 tratamiento de la enfermedad reduciendo sustancialmente la  
propensión concomitante a efectos adversos asociados a la  
administración de estrógenos.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a estuches  
10 para uso como patrones analíticos en la medida de metabolitos  
de PPTN o de sales, N-óxidos, ésteres y sales de amonio  
cuaternario farmacéuticamente aceptables de éstos. Los estuches  
comprenden una forma sustancialmente pura de un metabolito de  
PPTN y un envase para contener el metabolito.

15

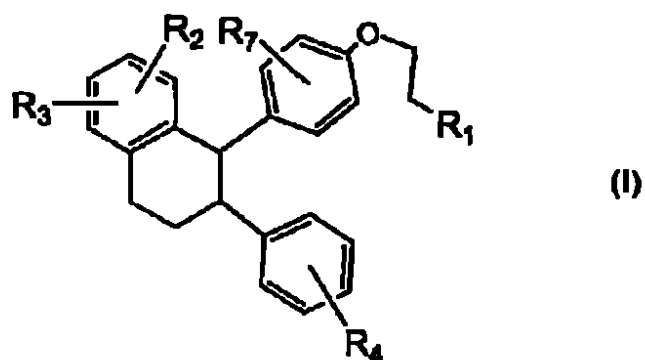
Como sexto aspecto, la presente invención proporciona el  
uso de metabolitos de mamífero de PPTN o sales, N-óxidos,  
ésteres y sales de amonio cuaternario farmacéuticamente  
aceptables de éstos para la fabricación de un medicamento.

20

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a metabolitos de PPTN.  
Los metabolitos corresponden a compuestos representados por la  
25 Fórmula I:

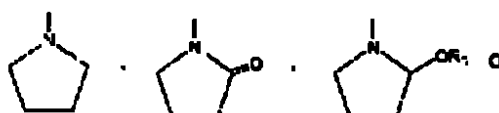
8



5

en la que  $R_1$  se selecciona de

10



$-NH(CH_2)_3COR_6$ ;

$R_3$  se selecciona de H,  $CH_3$ , ácido glucurónico y  $SO_3H$ ;

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_7$  son iguales o diferentes y se seleccionan de H

15 y  $OR_3$ ; y

$R_6$  se selecciona de  $-OH$ ,  $-NHCH_2COOH$ , ácido glucurónico y

$-NHCH_2CH_2SO_3H$ , siempre que:

(a) si  $R_1$  es o  $-NH(CH_2)_3COOH$  y

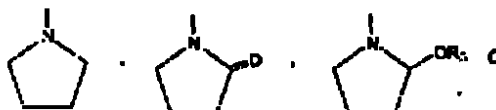
20 (b)  $R_2$  es  $OH$  ó  $OCH_3$  y  $R_3$  y  $R_7$  son H, o si  $R_1$  es como se definió en (a) anteriormente, y

(c)  $R_2$  y  $R_7$  son H y  $R_3$  es OH ó  $OCH_3$ ,

entonces  $R_4$  no es H.

5 Los compuestos preferidos de Fórmula I incluyen los compuestos en los que:

$R_1$  se selecciona de



10

$-NH(CH_2)_3COR_6$ ;

$R_3$  se selecciona de H ó  $CH_3$ ;

$R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_7$  son iguales o diferentes y se seleccionan de H y  $OR_5$ ; y

15  $R_6$  se selecciona de  $-OH$  ó  $-NHCH_2COOH$ , siempre que:

(a) si  $R_1$  es  ó  $-NH(CH_2)_3COOH$  y

(b)  $R_2$  es OH ó  $OCH_3$  y  $R_3$  y  $R_7$  son H, o si  $R_1$  es como se definió en (a) anteriormente, y

20

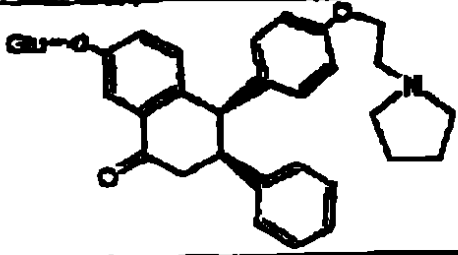
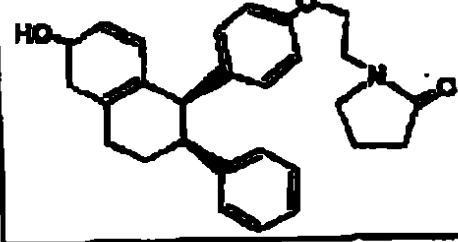
(c)  $R_2$  y  $R_7$  son H y  $R_3$  es OH ó  $OCH_3$ ,

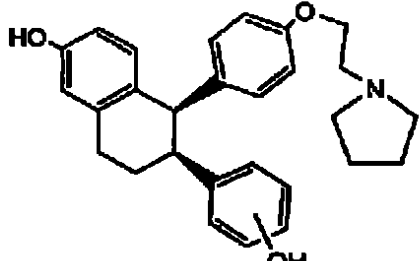
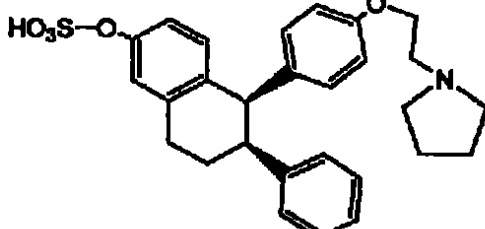
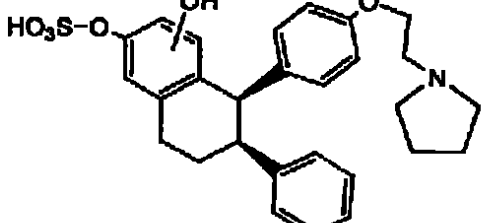
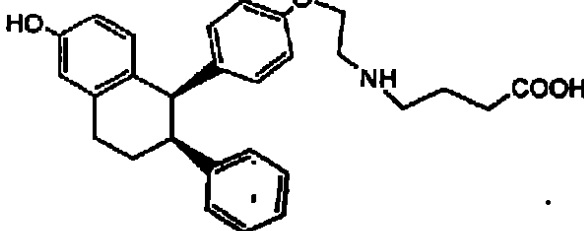
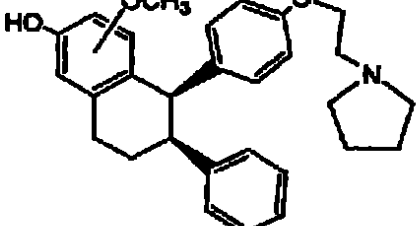
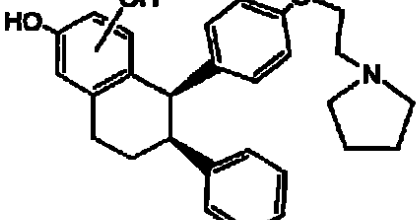
entonces  $R_4$  no es H.

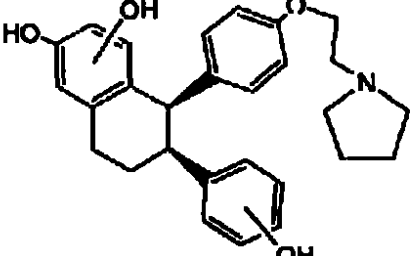
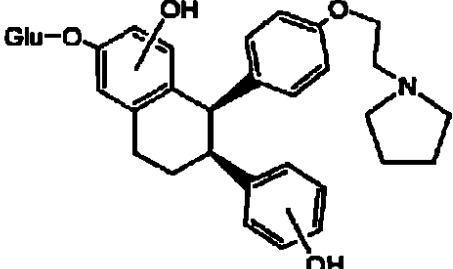
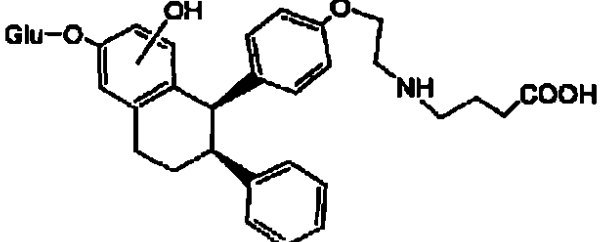
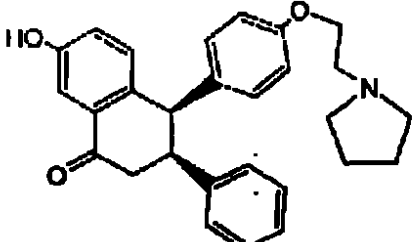
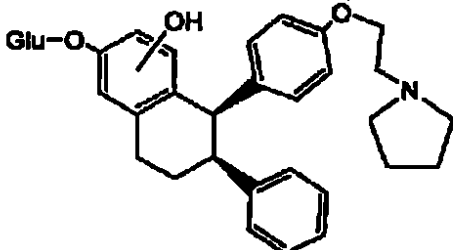
Los compuestos metabolitos preferidos de PPTN incluyen aquellos  
ilustrados en la Tabla I

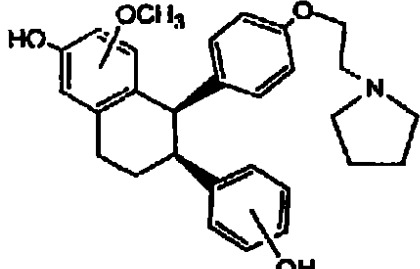
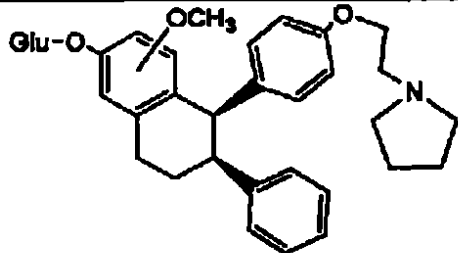
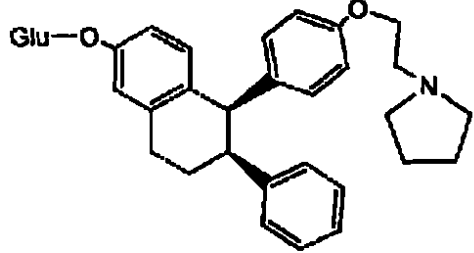
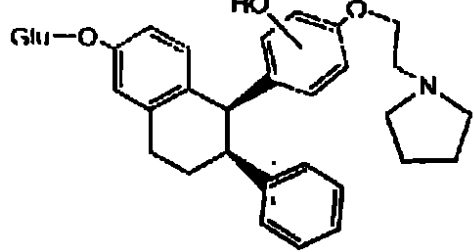
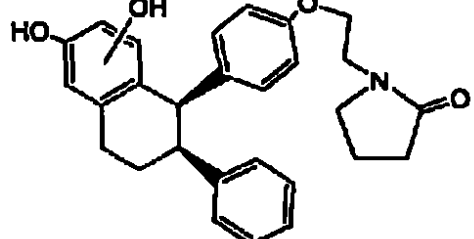
5

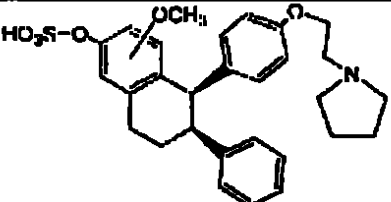
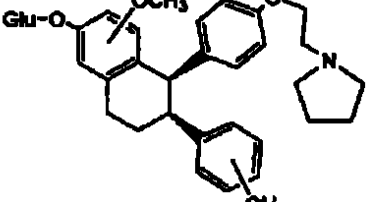
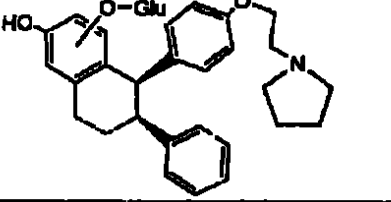
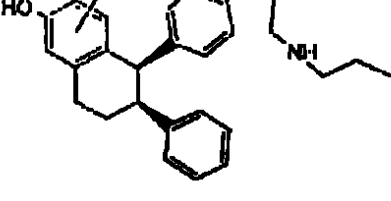
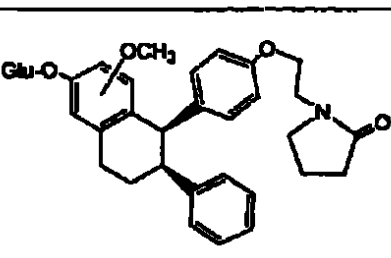
Tabla I: Metabolitos preferidos de PPTN:

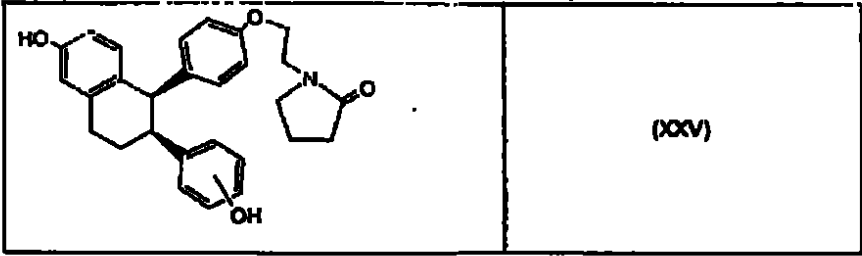
|                                                                                     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
|   | (I)  |
|  | (II) |

|                                                                                     |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | (IV)   |
|    | (V)    |
|   | (VI)   |
|  | (VII)  |
|  | (VIII) |
|  | (IX)   |

|                                                                                     |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | (X)    |
|    | (XI)   |
|   | (XII)  |
|  | (XIII) |
|  | (XIV)  |

|                                                                                     |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|    | (XV)    |
|    | (XVI)   |
|   | (XVII)  |
|  | (XVIII) |
|  | (XIX)   |

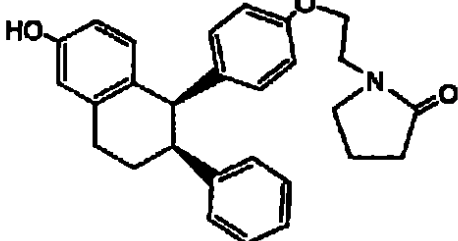
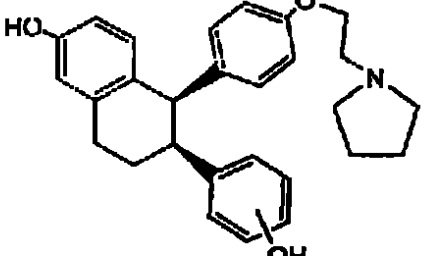
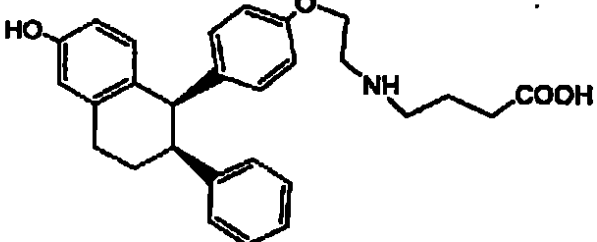
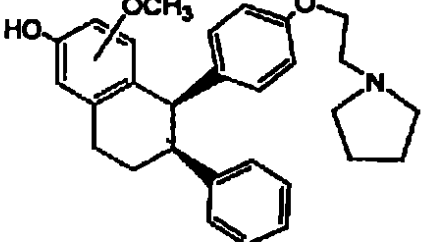
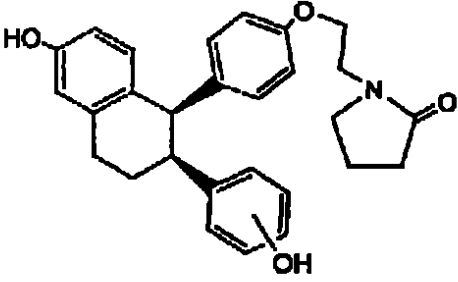
|                                                                                     |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|    | (XXI)   |
|    | (XXII)  |
|   | (XXIII) |
|  | (XXIV)  |
|  | (XXV)   |

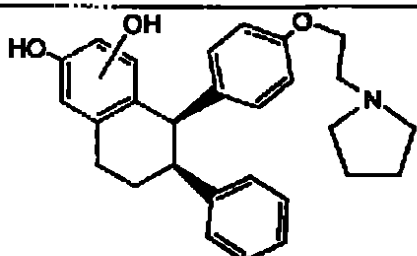
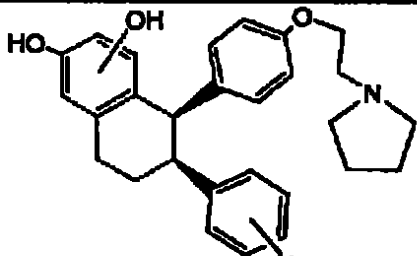
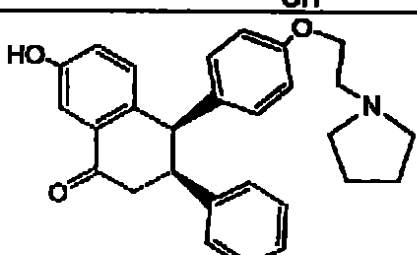
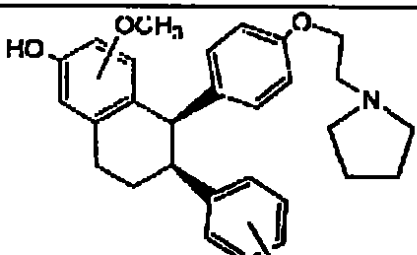
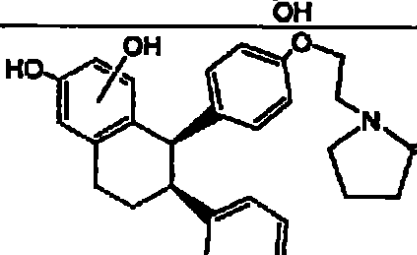


5

Los compuestos metabolitos de PPTN más preferidos incluyen los ilustrados en la Tabla II.

Tabla II: Metabolitos preferidos de PPTN:

|                                                                                     |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | (III)  |
|    | (IV)   |
|   | (VII)  |
|  | (VIII) |
|  | (XXV)  |

|                                                                                     |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | (IX)   |
|    | (X)    |
|   | (XIII) |
|  | (XV)   |
|  | (XIX)  |

En otro aspecto, esta invención se refiere a metabolitos de PPTN como los descritos anteriormente sustancialmente puros.

A menos que se indique lo contrario, se aplican las  
5 siguientes definiciones:

"Tratamiento" como se utiliza en la presente descripción incluye tratamiento preventivo (por ejemplo profiláctico) y paliativo, y "tratar" como se utiliza en la presente  
10 descripción representa el acto de proporcionar tratamiento preventivo y/o paliativo.

Un "sujeto" es un animal, incluyendo la especie humana, que es tratable con los compuestos, composiciones,  
15 procedimientos y estuches de la presente invención. El término "sujeto" o "sujetos" se pretende que represente tanto el género masculino como el femenino, a menos que se indique específicamente un género. Los sujetos preferidos son mujeres post-menopáusicas.

20

"Efectos adversos asociados a estrógeno" incluyen ablandamiento del pecho, cáncer de mama, hinchazón, dolor de cabeza, aumento de la coagulación sanguínea y del flujo menstrual en mujeres. La terapia de estrógenos sin oposición  
25 aumenta el riesgo de carcinoma endometrial. Las mujeres con

terapia de estrógenos a largo plazo pueden tener un aumento del riesgo que no revierte con progestágeno concurrente (N. Engl. J. Med. 1995, 332:1589). En los hombres, los efectos adversos del estrógeno incluyen un aumento de la coagulación sanguínea, ginecomastia, feminización y reducción de la libido.

El término "mujeres post-menopáusicas" se define para incluir no sólo a mujeres de edad avanzada que hayan pasado por la meopausia, sino también a mujeres que hayan sido histerectomizadas o por alguna razón tengan suprimida la producción de estrógeno, tales como aquellas que han experimentado una administración de corticosteroides a largo plazo, sufren el síndrome de Cushion o tienen disgénesis gonádica.

15

"Cáncer de mama" se define como una proliferación maligna de líneas de células epiteliales de los conductos o lóbulos del pecho.

20

"Acido glucurónico" es el sustituyente que se transfiere a un metabolito o que se transfiere a un compuesto original para formar un metabolito en la reacción de conjugación de glucuronidación de la fase II. El ácido glucurónico reacciona con un resto ácido o alcohol o fenol del metabolito o compuesto original para formar un "glucurónido". El sustituyente

25

30  
2

glucurónido se abrevia en las fórmulas en la presente descripción adjunta como "Glu" o "Glucurónido".

"Acido sulfúrico" es el sustituyente que se transfiere a un metabolito o que se transfiere a un compuesto original para formar un metabolito en la reacción de conjugación de sulfatación de la fase II. El ácido sulfúrico reacciona con un resto alcohol o fenol del metabolito o del compuesto original para formar el "sulfato".

10

La "coadministración" de una combinación de un metabolito de PPTN y un compuesto adicional o compuestos adicionales significa que estos componentes pueden administrarse conjuntamente como una composición o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. La "coadministración" incluye también la administración de un metabolito de PPTN y de un compuesto adicional o compuestos adicionales separadamente, pero como parte del mismo programa o régimen terapéutico de tratamiento. Los componentes no tienen necesariamente que administrarse esencialmente al mismo tiempo, aunque si se desea puede hacerse. Así, la "coadministración" incluye, por ejemplo, la administración de un metabolito de PPTN y de un compuesto adicional en dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo. La "coadministración" incluye también la administración separada en diferentes momentos y en cualquier

25

orden. Por ejemplo, cuando sea apropiado, un paciente puede tomar uno o más componentes de tratamiento por la mañana y uno o más de los demás componentes por la noche.

5        Un químico conocedor medio de la técnica reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica, tautomérica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros, tautómeros, regioisómeros e isómeros  
10 configuracionales. Todos dichos isómeros y mezclas de éstos están incluidos en esta invención. También están incluidos los hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención.

La invención objeto incluye también compuestos marcados  
15 isotópicamente, que son idénticos a aquellos mostrados en las fórmulas I-XXV, entre otros compuestos comprendidos por la invención, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado  
20 habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la  
25 presente invención, los profármacos de éstos y las sales

32/

farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos anteriormente indicados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente  
5 marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o tejido sustrato. Los isótopos tritiados, es decir  $^3\text{H}$ , y de carbono 14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad  
10 de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados, tales como el deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida in vivo o una reducción de los  
15 requisitos de dosificación y, por ello, pueden ser preferibles en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmulas I-XXV de esta invención y los profármacos de éstos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos ilustrados a continuación o aquellos conocidos  
20 en la técnica. El PPTN- $^{14}\text{C}$  puede prepararse mediante los procedimientos reseñados e ilustrados en la patente de EE.UU. n° 5.552.412 mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Los metabolitos de PPTN, en su forma sustancialmente pura o en mezclas de composición conocida, pueden utilizarse como patrones analíticos para estudios de metabolismo *in vitro* o *in vivo* o como intermedios para la síntesis química o bioquímica de nuevas entidades químicas. Los metabolitos pueden aislarse en forma de sólidos o en soluciones.

Los compuestos de la presente invención se cree que son útiles para el tratamiento de enfermedades. Los ejemplos de enfermedades o afecciones para las que los compuestos pueden ser eficaces incluyen: osteoporosis, cáncer de mama, hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, cataratas, pérdida de libido, disfunción sexual masculina, cáncer de colon, verrugas dérmicas, enfermedad autoinmune, alopecia, acné, enfermedad cardiovascular, cataratas, diabetes, endometriosis, disfunción sexual femenina, hiperglucemia, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome premenstrual, carcinoma prostático, hiperplasia prostática benigna, hipertensión pulmonar, daño por reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, seborrea, ginecomastia senil, deficiencia de testosterona y afecciones sensibles a la elevación de testosterona, síndrome de Turner, fibrosis uterina, vaginitis atrófica, incontinencia, cáncer de útero, hirsutismo, bulimia, anorexia, deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, dispareunia, vaginismo y la

potenciación de la curación de heridas. Los compuestos pueden ser eficaces también en el aumento de la frecuencia del orgasmo, el tratamiento del prolapso, la reducción del pH vaginal, el tratamiento de infecciones del tracto urinario, el

5 tratamiento o prevención de apoplejía, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda o crónica, enfermedad oclusiva arterial periférica y fenómeno de Raynaud, y en el tratamiento de cánceres de ovario, hígado y páncreas, así como de cáncer desmoide, glioma y carcinoma de células renales. Los

10 procedimientos para tratar una o más de las enfermedades o afecciones anteriores comprenden la administración de una cantidad eficaz de un metabolito de PPTN.

En los procedimientos de tratamiento de la presente

15 invención puede administrarse un metabolito a un sujeto directamente, tal como en un comprimido, o puede administrarse el metabolito mediante la producción en el cuerpo del sujeto a través del metabolismo. Por ejemplo, un metabolito de la presente invención puede administrarse eficazmente a un sujeto

20 para tratar una enfermedad o afección mediante la administración al sujeto de una cantidad de PPTN, formándose el metabolito deseado después de dicha administración en el cuerpo del sujeto a través del metabolismo. Además, la vía de administración y la dosificación del PPTN pueden variar, según

25 se desee, para obtener las concentraciones in vivo y las tasas

de producción de un metabolito deseadas.

Cuando se utilizan para el tratamiento de una o más de las afecciones anteriores, los metabolitos de PPTN pueden utilizarse (o bien coadministrados separadamente o bien en la misma composición farmacéutica) en combinación con PPTN y estatinas, tales como simvastatina, descrita en el documento US 4.444.784; pravastatina, descrita en el documento US 4.346.227; cerivastatina, descrita en el documento US 5.502.199; mevastatina, descrita en el documento US 3.983.140; velostatina, descrita en los documentos US 4.448.784 y US 4.450.171; fluvastatina, descrita en el documento US 4.739.073; compactina, descrita en el documento US 4.804.770; lovastatina, descrita en el documento US 4.231.938; dalvastatina, descrita en la publicación de solicitud de patente europea N° 738510 A2; fluindostatina, descrita en la publicación de solicitud de patente europea N° 363934 A1; atorvastatina, descrita en la patente de EE.UU. n° 4.681.893; atorvastatina de calcio, descrita en la patente de EE.UU. n° 5.273.995; dihidrocompactina, descrita en el documento US 4.450.171; ZD-4522, descrita en la patente de EE.UU. N° 5.260.440; bervastatina, descrita en la patente de EE.UU. N° 5.082.859; y NK-104, descrita en la patente de EE.UU. N° 5.102.888. Los metabolitos de PPTN pueden utilizarse también en combinación con compuestos biofosfonato tales como ácido alendrónico,

alendronato, cimadronato, ácido clodróico, clodronato, ácido  
1-hidroxí-3-(1-pirrolidinil)propiliden-1,1-bisfosfónico, ácido  
etidróico, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato,  
piridronato, risedronato, tiludronato y zolendronato. Además,  
5 los metabolitos de PPTN pueden utilizarse en combinación con  
elevadores del nivel de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico,  
tales como el sildenafilo (sal citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-  
metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-  
etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina).

10

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente  
aceptables de los compuestos de esta invención pueden formarse  
a partir del compuesto mismo o de cualquiera de sus ésteres,  
e incluyen las sales farmacéuticamente aceptables que se  
15 utilizan a menudo en química farmacéutica. Por ejemplo, las  
sales pueden estar formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos  
tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido  
yodhídrico, ácidos sulfónicos incluyendo agentes tales como  
ácidos naftalenosulfónico, metanosulfónico y toluenosulfónico,  
20 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido  
tartárico, ácido piro-sulfúrico, ácido metafosfórico, ácido  
succínico, ácido fórmico, ácido ftálico, ácido láctico y  
similares, lo más preferido con ácido clorhídrico, ácido  
cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido acético y ácido  
25 propiónico.

37

Los compuestos de esta invención, como se discutió anteriormente, pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales se forman convenientemente, como es habitual en química orgánica, 5 mediante la reacción de un compuesto de esta invención, cuando es básico, con un ácido adecuado, tal como se ha descrito anteriormente. Las sales se forman rápidamente con altos rendimientos a temperaturas moderadas, y se prepararan a menudo mediante el simple aislamiento del compuesto a partir de un 10 baño ácido adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido formador de sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado, o disolvente orgánico acuoso, tal como un alcohol, una cetona o un éster. Por otro lado, si se desea un compuesto de esta invención en forma de base libre, se aísla a partir de 15 una etapa de baño final, según la práctica habitual. Una técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la solución completamente, como con tamices moleculares, antes de burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de ella.

20

Cuando se utiliza como medicamento, la dosis de un compuesto de esta invención a administrar a un humano es ampliamente variable y está sujeta al juicio del médico a cargo. Debe observarse que puede ser necesario ajustar la dosis 25 de un compuesto cuando se administra en forma de una sal, tal

como un laureato, cuyo resto formador de sal tiene un peso molecular apreciable. El intervalo general de tasas de administración eficaces de los compuestos es de aproximadamente 0,001 mg/día a aproximadamente 200 mg/día. Un intervalo  
5 preferido es de aproximadamente 0,01 mg/día a 100 mg/día. Por supuesto, a menudo es práctico administrar la dosis diaria del compuesto en porciones, a diversas horas del día. Sin embargo, en cualquier caso dado, la cantidad de compuesto administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente  
10 activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

La vía de administración de los compuestos de esta invención no es crítica. Los compuestos pueden absorberse del tracto alimentario, sin embargo, los compuestos pueden  
15 administrarse por vía percutánea o en forma de supositorios para su absorción en el recto, si se desea en un caso dado. Pueden utilizarse todos los tipos habituales de composiciones, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios  
20 y suspensiones. Las composiciones se formulan para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de líquido.

25 En general, todas las composiciones se preparan según los

procedimientos habituales en la química farmacéutica y/o se  
aislan de reacciones del metabolismo in vivo o in vitro, tales  
como las ilustradas en la presente descripción. El compuesto  
original, el PPTN, se prepara mediante los procedimientos  
5 reseñados y/o ilustrados en la patente de EE.UU. 5.552.412. Los  
metabolitos pueden sintetizarse directamente o pueden formarse  
mediante reacciones enzimáticas o metabólicas in vitro o in  
vivo tales como las descritas en los Ejemplos.

10 Los procedimientos de formulación son bien conocidos en  
la técnica, y se describen en Remington: The Science and  
Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª  
edición (1995). Las composiciones farmacéuticas para uso en la  
presente invención pueden estar en forma de soluciones o  
15 suspensiones líquidas estériles no pirogénicas, cápsulas  
recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches  
transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica.

Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un  
20 diluyente adecuado y rellenando las cápsulas con la cantidad  
apropiada de mezcla. Los diluyentes habituales incluyen  
sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchos tipos  
diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa  
cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa,  
25 manitol y sucrosa, harinas de grano y polvos comestibles

40  
74

similares.

Los comprimidos se preparan mediante compresión directa, mediante granulación en húmedo o mediante granulación en seco.

5 Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, ligantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar

10 en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. Los ligantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábiga, alginatos,

15 metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como ligantes polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se

20 peguen al troquel. Se elige el lubricante de sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que

25 facilitan la disgregación de un comprimido para liberar un

compuesto cuando el comprimido se humedece. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas; más particularmente pueden utilizarse por ejemplo almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita; celulosa de madera, esponja  
5 natural en polvo, resinas de intercambio catónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como laurilsulfato de sodio.

Los comprimidos se recubren a menudo con azúcar como  
10 aromatizante y sellante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos pueden formularse también en forma de comprimidos masticables, utilizando grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tales como manitol en la  
15 formulación, como está bien establecido en la técnica actual.

Cuando se desea administrar un compuesto en forma de un supositorio, pueden utilizarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, que puede  
20 modificarse por adición de ceras para aumentar ligeramente su punto de fusión. Tienen un amplio uso las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

25 El efecto de los compuestos puede retardarse o prolongarse

mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un aglomerado de disolución lenta e incorporarse a un comprimido o cápsula. La técnica puede mejorarse haciendo aglomerados de diferentes velocidades de disolución y  
5 rellenando las cápsulas con una mezcla de aglomerados. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo predecible de tiempo. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de larga acción, disolviendo o suspendiendo el compuesto en vehículos  
10 oleosos o emulsionados que permiten que se disperse sólo lentamente en el suero.

El término "profármaco" significa compuestos que se transforman in vivo proporcionando un compuesto de la presente  
15 invención. La transformación puede ocurrir mediante diversos mecanismos, tales como mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una buena discusión sobre el uso de los profármacos en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la ACS Symposium Series y en Bioreversible  
20 Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, el profármaco  
25 puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del

átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcanofl ( $C_2-C_{12}$ )oximetilo, 1-(alcanofloxi)etilo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanofloxi)etilo de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil ( $C_1-C_2$ )aminoalquilo ( $C_2-C_3$ ) (tal como  $\beta$ -dimetilaminoetilo), carbamofl alquilo ( $C_1-C_2$ ), N,N-dialquil ( $C_1-C_2$ )carbamofl alquilo ( $C_1-C_2$ ) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo ( $C_2-C_3$ ).

De forma similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanofl ( $C_1-C_6$ )oximetilo, 1-(alcanofl ( $C_1-C_6$ )oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanofl ( $C_1-C_6$ )oxi)etilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ )carboniloximetilo, N-alcoxi ( $C_1-C_6$ )carbonilaminometilo, succinofl, alcanofl ( $C_1-C_6$ ),  $\alpha$ -aminoalcanofl ( $C_1-C_4$ ), arilacilo y  $\alpha$ -aminoacilo, o  $\alpha$ -aminoacil- $\alpha$ -aminoacilo, estando seleccionado cada grupo  $\alpha$ -aminoacilo independientemente de los L-aminoácidos de origen natural,  $P(O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(O\text{-alquilo } (C_1-C_6))_2$  o glicosilo (el radical

441-  
-278-

resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención comprende un  
5 grupo funcional amino, puede formarse un profármaco mediante el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo tal como  $R^A$ -carbonilo,  $R^A$ O-carbonilo,  $NR^A R^{A'}$ -carbonilo, siendo  $R^A$  y  $R^{A'}$  cada uno independientemente alquilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3$ - $C_7$ ), bencilo, o  $R^A$ -carbonilo es un  $\alpha$ -  
10 aminoacilo natural o un  $\alpha$ -aminoacilo natural- $\alpha$ -aminoacilo natural,  $-C(OH)C(O)OY^A$ , siendo  $Y^A$  H, alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) o bencilo,  $-C(OY^{X0})Y^{X1}$  siendo  $Y^{X0}$  alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y siendo  $Y^{X1}$  alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), carboxialquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), aminoalquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) o mono-N- o di-N,N-  
15 alquil ( $C_1$ - $C_6$ ) amino,  $-C(Y^{X2})Y^{X3}$ , siendo  $Y^{X2}$  H o metilo y siendo  $Y^{X3}$  mono-N- o di-N,N-alquil ( $C_1$ - $C_6$ ) amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Como se utiliza en la presente descripción, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de los  
20 procedimientos de la presente invención que es capaz de tratar las enfermedades y afecciones patológicas específicas. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, el  
25 compuesto administrado, la vía de administración, el estado del

45  
#

sujeto y la gravedad de la afección patológica a tratar.

Ventajosamente, la presente invención proporciona también  
estuches para uso por un consumidor para el tratamiento de la  
5 enfermedad. Los estuches comprenden: a) una composición  
farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógeno  
y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente  
aceptable; y opcionalmente, b) instrucciones que describen un  
procedimiento de uso de la composición farmacéutica para el  
10 tratamiento de la enfermedad específica. Las instrucciones  
pueden indicar también que el estuche es para el tratamiento  
de la enfermedad con una reducción sustancial de la propensión  
concomitante a efectos adversos asociados a la administración  
de estrógeno.

15

Un "estuche", como se utiliza en la presente solicitud,  
incluye un envase para contener las distintas formas de  
dosificación unitarias tal como un frasco dividido o un envase  
de lámina dividido. El envase puede estar en cualquier  
20 configuración o forma convencional como las conocidas en la  
técnica que se fabrican con un material farmacéuticamente  
aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartulina, un frasco  
o tarro de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo  
para guardar un "recambio" de comprimidos para colocar en un  
25 envase diferente), o un envase blíster con dosis individuales

46

para sacar presionando del envase según un programa terapéutico. El envase utilizado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartulina convencional no se utilizaría generalmente para  
5 contener una suspensión líquida. Es factible que puedan utilizarse más de un envase juntos en un solo envasado para comercializar una forma de dosificación simple. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco que está a su vez contenido en una caja.

10

Un ejemplo de dicho estuche es el denominado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y  
15 similares). Los envases blíster están formados por lo general por una lámina de material relativamente rígido cubierta con una delgada hoja de un material plástico, preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se conforman unos alveolos en la hoja delgada de plástico. Los  
20 alveolos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. A continuación, se colocan en los alveolos los comprimidos o cápsulas y se sella la lámina de material relativamente rígido  
25 a la hoja delgada de plástico en la cara de la hoja opuesta a

42  
Z

la dirección en que se han conformado los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan individual o colectivamente, según se desee, herméticamente cerrados en los alveolos entre la hoja delgada de plástico y la lámina. Con  
5 preferencia, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando una presión manual sobre los alveolos, mediante la cual se practica una abertura en la lámina en la posición donde se encuentra el alveolo. El comprimido o cápsula puede  
10 extraerse entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo el recordatorio escrito del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o  
15 sujeto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas, de forma que los números correspondan a los días del régimen de administración en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo  
20 de dicho recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "Primera semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente. Segunda semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente". Serán evidentes otras variaciones de recordatorio. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido  
25 o cápsula o varios comprimidos o cápsulas para tomar en un día

4824  
dato.

Otra realización específica de un estuche es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias en cada momento en el orden de su uso deseado. Preferiblemente, el dispensador está dotado de un recordatorio, para facilitar el cumplimiento del régimen de dosificación. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de microprocesador que funcione a pilas acoplada a una pantalla de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible, que, por ejemplo, muestre la fecha en que se ha tomado la última dosis y/o recuerde cuando debe tomarse la dosis siguiente.

15

Basándose en la lectura de la presente descripción y reivindicaciones, ciertas modificaciones de las composiciones y procedimientos descritos en la presente resultarán evidentes para un conocedor medio de la técnica. Las reivindicaciones adjuntas a ésta se pretende que abarquen estas modificaciones.

20

Todas las referencias y patentes citadas en la presente se incorporan como referencia.

25

EJEMPLOS

Se utilizan en la descripción adjunta las siguientes abreviaturas

|    |                   |                       |
|----|-------------------|-----------------------|
| 5  |                   |                       |
|    | HOAc              | ácido acético         |
|    | Ph                | fenilo                |
|    | BuLi              | n-butil-litio         |
|    | Et <sub>2</sub> O | éter dietílico        |
| 10 | NBS               | N-bromosuccinamida    |
|    | DMF               | dimetilformamida      |
|    | AIBN              | azodiisobutironitrilo |
|    | Me                | metilo                |
|    | EtOH              | etanol                |
| 15 | rt                | temperatura ambiente  |
|    | THN               | tetrahidronaftaleno   |

Ejemplo 1: Unión al receptor de estrógeno.

20        Se mide la afinidad de unión del estrógeno y el metabolito de PPTN mediante el siguiente protocolo:

Clonación de ADNc de ER $\alpha$  humano: Se clona la región de codificación de ER $\alpha$  humano por PCR-TI de ARNm de célula de  
25 cáncer de mama humano utilizando el sistema de PCR Expand™

50  
45

High Fidelity según las instrucciones del fabricante (Boehringer-Mannheim, Indianápolis, IN). Se clonan los productos de la PCR en el estuche de clonación pCR2.1 TA (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se secuencian. Se subclona cada 5 región de codificación del receptor en el vector de expresión de mamífero pcDNA2 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Expresión de célula de mamífero: Se sobreexpresan proteínas de receptor en células 293T. Estas células, derivadas 10 de células HEK293 (ATCC, Manassas, VA), se han manipulado por ingeniería genética para expresar establemente antígeno T grande, y pueden por lo tanto replicar plásmidos que contienen el origen de replicación SV40 en un gran número de copias. Las células 293T se transfectan con  $HER\alpha$ -pcDNA3 o bien  $HER\beta$ -pcDNA3 15 utilizando lipofectamina como describe el fabricante (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Se recogen las células en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con EDTA 0,5 mM a las 48 horas después de la transfección. Se lavan los sedimentos celulares una vez con PBS/EDTA. Se preparan lisados de células 20 enteras mediante homogeneización en tampón TEG (Tris 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, aprotinina 5  $\mu$ g/ml, leupeptina 10  $\mu$ g/ml, Pefabloc<sup>TM</sup> 0,1 mg/ml (Pentapharm AG, Basilea, Suiza) utilizando un homogeneizador dounce. Se centrifugan los extractos a 100.000 x g durante 2 25 horas a 4°C de temperatura y se recogen los sobrenadantes. Se

determinan las concentraciones totales de proteínas utilizando reactivo BioRad (BioRad, Hercules, CA).

Ensayo de unión competitiva: Se mide la capacidad de los  
5 metabolitos de PPTN de inhibir la unión de estradiol- $^3\text{H}$   
mediante un ensayo de unión competitiva, utilizando carbón  
vegetal recubierto con dextrano como se ha descrito (Leake  
R.E., Habib, F., 1987 Steroid hormone receptors: assay and  
characterizations, en: B. Green y R.E. Leake (Eds.) Steroid  
10 Hormones a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford, 67-92).  
Los extractos de células 293T que expresan hER $\alpha$  o hER $\beta$  se  
incuban en presencia de concentraciones crecientes de  
metabolito de PPTN y una concentración fija de estradiol- $^3\text{H}$   
(141  $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ , New England Nuclear, Boston, MA) en Tris HCl 50  
15 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM,  
 $\beta$ -lactoglobulina 0,5 mg/ml en un volumen final de 0,2 ml. Todos  
los metabolitos de PPTN se disuelven en dimetilsulfóxido o en  
disolvente acuoso. La concentración final de receptor es de 50  
pM con estradiol- $^3\text{H}$  0,5 nM. Después de 16 horas a 4°C de  
20 temperatura, se añade carbón vegetal recubierto con dextrano  
(20  $\mu\text{l}$ ). Después de 15 minutos a temperatura ambiente se retira  
el carbón vegetal mediante centrifugación y se mide el ligando  
radiactivo presente en el sobrenadante mediante recuento de  
centelleo. Todos los reactivos se obtienen de Sigma (St. Louis,  
25 MO), a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 2: Inhibición del crecimiento in vitro de célula de tumor de cáncer de mama humano

Se ensayan los efectos antiproliferativos in vitro de los  
5 metabolitos de PPTN utilizando dos tipos de líneas celulares  
de cáncer de mama humano: en primer lugar, células MCF-7 que  
contienen ER así como receptores de progesterona (PgR), y en  
segundo lugar, células MDA-MB-231 que carecen de ER y de PgR,  
y que posibilitan la determinación de un efecto que es  
10 independiente del mecanismo ER. El efecto de los metabolitos  
de PPTN sobre el crecimiento de estas diferentes líneas  
celulares se determina mediante incubación de las células con  
diversas concentraciones de agonista/antagonista de estrógeno  
durante 6 días. Se determinan entonces los efectos  
15 antiproliferativos mediante recuento directo de células.

Ejemplo 3: Biosíntesis de metabolitos de PPTN en ratones

Se prepara una dosis de PPTN-<sup>14</sup>C en forma de una suspensión  
20 en metilcelulosa al 0,5% (p/p) a una concentración de  
aproximadamente 0,898 mg/g. Se ensaya la solución de  
dosificación por duplicado antes y después de la dosificación.  
Se determinan los metabolitos de PPTN mediante cromatografía  
líquida de alta resolución (HPLC) con detección de  
25 radioactividad, y se identifican mediante cromatografía líquida

con espectrometría de masas/análisis de espectrometría de masas (LC/EM/EM) .

Para este ejemplo, se dosifican un grupo de ratones CD-1 (N= 9/género, 25-30 g) mediante sonda esofágica y se alojan separadamente en grupos de tres animales por jaula (3/sexo) en jaulas de metabolismo Nalgene<sup>TM</sup> (Nalge Nunc International, Rochester, NY) para la recogida separada de orina y heces. Se pesa el tubo esofágico antes y después de la dosificación para determinar la dosis real dada a cada animal. Se recogen cuantitativamente la orina, heces y lavados de las jaulas en envases de muestras pretarados durante siete días de cada jaula a 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-129, 120-144 y 144-168 horas después de la dosis. Se registran los pesos de orina, heces y lavado de jaulas obtenidos en los diferentes puntos temporales. Se dividen las muestras de orina y fecales y se almacenan a -20°C de temperatura en la oscuridad hasta el análisis. Se dosifica a un segundo grupo de animales (N=6/género, 25-30 g) mediante sonda esofágica para la identificación de metabolitos en circulación. En este segundo grupo, se sacrifican 3 animales de cada género 1 y 4 horas después de la dosis y se recoge la sangre en tubos heparinizados.

Se centrifuga la orina de cada grupo (aproximadamente 3 ml del conjunto de 0-48 horas), se transfiere el sobrenadante

54  
X

a un tubo limpio y se concentra en atmósfera de nitrógeno con un evaporador. Se disuelve el residuo en aproximadamente 1 ml de fase móvil de HPLC y se inyecta una alícuota (80-100  $\mu$ l) en el HPLC sin más purificación. Se reúnen los homegeneizados  
5 fecales (aproximadamente 2 g) de los animales en las 0-72 horas después de la dosis basándose en los pesos recogidos en cada intervalo temporal y se diluyen las muestras reunidas con acetonitrilo (6 ml). Se agita la suspensión durante la noche con un agitador magnético y se centrifuga. Se retira el  
10 sobrenadante y se repite la extracción con metanol (6 ml) y metanol:agua (50:50, 6 ml). Se reúnen todos los sobrenadantes y se recuentan alícuotas pequeñas. Se evapora el disolvente orgánico utilizando un Turbo Vap. Se disuelve el residuo en aproximadamente 1 ml de metanol:acetato de amonio (1:1). Se  
15 inyecta una alícuota (20-50  $\mu$ l) en el HPLC. Se diluye el plasma reunido (2 ml, 1 y 4 horas) con 4 ml de acetonitrilo y se retira la proteína precipitada mediante centrifugación. Se lava el sedimento con 2 ml adicionales de acetonitrilo y se reúnen ambos sobrenadantes. Se concentran los sobrenadantes en un  
20 evaporador, y se reconstituyen los residuos con 500  $\mu$ l de metanol/acetato de amonio (1:1). Se inyecta una alícuota (100  $\mu$ l) en el HPLC.

Se lleva a cabo la HPLC con una bomba cuaternaria y  
25 automuestreador Hewlett Packard HP1100 (Hewlett Packard, Palo

55  
H

Alto, California) equipado con un detector de radiactividad ( $\beta$ -RAM, IN/US Systems, Inc., Tampa, FL). Se lleva a cabo la cromatografía en una columna C-18 Ultrasphere™ de Beckman (4,6 mm x 250 mm, 5  $\mu$ m) (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA) con  
5 una mezcla binaria de acetato de amonio 10 mM (disolvente A) y metanol (disolvente B). La fase móvil consiste inicialmente en disolvente A/disolvente B (80:20), después se programa linealmente a disolvente A/disolvente B (20:80) durante 30 minutos y después se programa a disolvente A/disolvente B  
10 (5:95) en 5 minutos y se mantuvo durante 5 minutos. Se vuelve la composición de fase móvil a la mezcla de disolventes de partida durante 5 minutos. Se deja equilibrar el sistema durante aproximadamente 15 minutos antes de hacer la siguiente inyección. Se utiliza una velocidad de flujo de 1,0 ml/min para  
15 todos los análisis.

Se lleva a cabo la cuantificación de los metabolitos mediante la medida de la radiactividad de los picos individuales que se separan por HPLC utilizando el detector de  
20 radioactividad. El detector de radioactividad proporciona una impresión integrada en cuentas por minuto (cpm) y el porcentaje de material marcado radiactivamente, así como la representación de picos. El detector de radioactividad se opera en el modo de recuento de centelleo líquido homogéneo, con la adición de 3  
25 ml/min de cóctel de centelleo compatible con la fase móvil al

efluente después de la detección UV.

Se realiza la identificación de los metabolitos en un LC/EM/EM Finnigan TSQ 7000 (Thermo Quest, San José, CA). Se divide el efluente de la columna de HPLC y se introducen aproximadamente 50  $\mu\text{l}/\text{min}$  en el espectrómetro de masas con fuente de ionización atmosférica mediante una interfaz de electropulverización asistida neumáticamente. Se dirige el efluente restante a la célula de flujo del detector de radioactividad. Se registra la respuesta del detector de radioactividad a tiempo real por el sistema de datos del espectrómetro de masas, que proporciona simultáneamente la detección de la radioactividad y los datos de espectrometría de masas. El retraso en la respuesta entre los dos detectores es de aproximadamente 0,2 minutos, siendo registrada antes la respuesta del espectrómetro de masas. Se opera la interfaz de electropulverización a aproximadamente 4000 V y se opera el espectrómetro de masas en modo positivo. Los estudios de disociación inducida por colisión (DIC) se realizan utilizando gas argón a una energía de colisión de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 eV y una presión de gas de colisión de aproximadamente 0,3 Pa.

#### Ejemplo 4: Biosíntesis de metabolitos de PPTN en humanos

Se prepara PPTN- $^{14}\text{C}$  (sal tartrato) con una actividad

57  
#

específica de aproximadamente 1,93 mCi/mMol.

Se seleccionan sujetos masculinos sanos normales de edades entre 18 y 45 años para participar en el estudio. Los sujetos  
5 ingresan en las instalaciones clínicas aproximadamente 12 horas antes de la dosificación, y permanecen allí durante al menos 576 horas después de la dosificación, bajo continua observación médica. Todos los sujetos ayunan durante al menos 12 horas antes de administrarles una única dosis de aproximadamente 20  
10 mg de equivalentes de base libre de PPTN-<sup>14</sup>C (aproximadamente 80 µCi/sujeto). Se administra la dosis de forma abierta por la mañana. Se proporciona una comida estándar 4 horas después. Se prepara la formulación de la dosificación mediante la suspensión del PPTN marcado radiactivamente en agua. Se  
15 solicita a los sujetos que eviten acostarse, comer o beber bebidas con cafeína o carbonatadas durante las primeras cuatro horas después de la administración del fármaco.

Después de la dosificación, se recogió sangre suficiente  
20 para proporcionar 20 ml de plasma a las 24 y 48 horas, con fines de identificación de metabolitos. Todas las muestras se etiquetan y se congelan inmediatamente.

Se mezclan las muestras de plasma (20 ml) de cada sujeto  
25 a las 24 y 48 horas después de la dosis con 40 ml de

58  
7

acetónitrilo, se agitan en un vórtex y se sonicán. Se centrifugan las mezclas y se retiran los sobrenadantes. Se mezclan los sedimentos con 5 ml de acetónitrilo, se centrifugan y se reúnen los dos sobrenadantes. Se concentran los sobrenadantes hasta sequedad en atmósfera de nitrógeno. Se reconstituyen los residuos con 300  $\mu$ l de metanol/agua (1:1), se centrifugan para retirar el material insoluble y se inyectan alicuotas de 100  $\mu$ l en la columna de HPLC. Se identifican los metabolitos de PPTN extraídos de las muestras de plasma mediante HPLC con detección de radiactividad y mediante LC/EM/EM como se describió en el ejemplo 3 anterior.

Ejemplo 5: Aislamiento e identificación de metabolitos de PPTN en ratones

15

Se llevó a cabo una biosíntesis de metabolitos de PPTN en ratones mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 3. Se administró a los ratones una dosis de 20 mg/kg. Se recogieron la orina y las heces de un grupo de ratones. Se dosificó un segundo grupo de ratones y se recogió sangre para el aislamiento y la identificación de los metabolitos en circulación. Los resultados del estudio se presentan en las figuras 1-18. Las figuras 1-3 son radiocromatogramas representativos de los metabolitos urinarios, fecales y en circulación, respectivamente. Los datos de espectro de masas

50.  
7

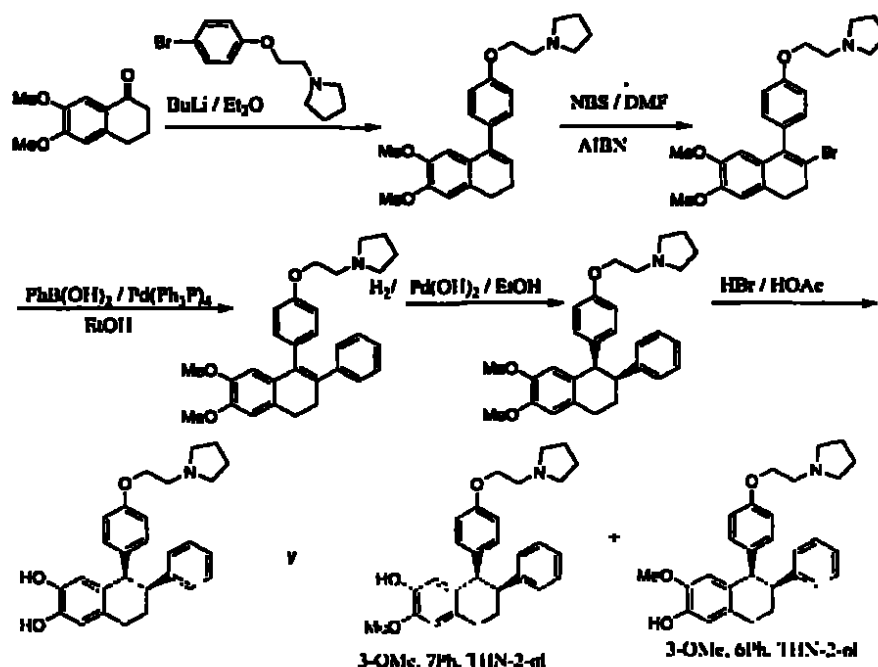
significativos, junto con las asignaciones estructurales de los metabolitos aislados mediante HPLC, se dan en las figuras 4-18.

Esquema 1

5

10

15



Ejemplo 1

1 - { 2 - [ 4 - ( 6,7-Dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il) fenoxi] -  
20 etil}pirrolidina

Se enfrió a -78°C de temperatura una solución de 6,75 g (0,025 mol) de 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)pirrolidina en 250 ml de éter en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadieron varios ml de THF para mantener la solución transparente. Se añadieron gota a gota 16,7 ml de  
25 n-butil-litio 1,6 M manteniendo la temperatura por debajo de -

60  
#

70°C. Después de agitar a -78°C de temperatura durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 5 g (0,024 mol) de 6,7-dimetoxi-1-tetralona en 25 ml de THF durante 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Después de  
5 agitar durante 2,5 horas a  
-78°C de temperatura, se inactivó la reacción mediante la adición de 100 ml de HCl 2 N. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se ajustó el pH a 7 por adición de NaOH 5 N. Se separó la capa de Et<sub>2</sub>O y se extrajo la capa  
10 acuosa 2 veces con EtOAc. Se secaron las capas combinadas de Et<sub>2</sub>O/EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron, proporcionando 9 g de producto bruto, que se purificó sobre 400 g de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 para retirar la tetralona de partida, y después con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85/15, proporcionando 3,3 g  
15 del producto.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,97, s a, 4H), (2,55, m, 2H), (2,84, t, 2H),  
(2,98, s a, 4H), (3,19, s, 2H), (3,68, s, 3H), (3,84, s, 3H),  
(4,31, s, 2H), (5,93, t, 1H), (6,59, s, 1H), (6,73, s, 1H),  
20 (6,90, d, 2H), (7,25, d, 2H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 379,8

Materiales de partida:

25 6,7-Dimetoxi-1-tetralona (Aldrich, Milwaukee, WI).

61  
K

1-[2-(4-bromofenoxi)etil]pirrolidina (Aldrich, Milwaukee, WI).

Ejemplo 2

1-{2-[4-(2-Bromo-6,7-dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina

Se añadió gota a gota a una solución de 6 g (0,016 mol) de {2-[4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina en 200 ml de DMF en atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente, una solución de 2,8 g (0,016 mol) de N-bromosuccinimida en 20 ml de DMF. Se añadió AIBN (100 mg) y se agitó la reacción durante 1 hora, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, proporcionando 7 g de producto que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

15

RMN (acetona-d<sub>6</sub>) ppm: (1,73, m, 4H), (2,55, m, 4H), (2,80, m, 4H), (3,48, s, 3H), (3,80, s, 3H), (4,15, s, 3H), (6,24, s, 1H), (6,84, s, 1H), (7,00, d, 2H), (7,13, d, 2H).

20 Espectro de masas: (precursor + 1): 458.

Ejemplo 3

1-{2-[4-(6,7-Dimetoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina

25 Se calentó en atmósfera de nitrógeno una mezcla de 7 g (0,015

62  
74

mol) de 1-{2-[2-bromo-6,7-dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 5,6 g (0,047 mol) de ácido fenilborónico, 620 mg (0,00054 mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 7,6 g (0,072 mol) de  
5 carbonato de sodio en 500 ml de EtOH durante 10 horas. Se evaporó el EtOH. Se añadieron agua y EtOAc y se separó la capa de EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, proporcionando 9 g de producto bruto en forma de un aceite. Se purificó el  
10 aceite a través de 600 g de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1, proporcionando 3,6 g de producto.

RMN (acetona d<sub>6</sub>) ppm: (1,74, m, 4H), (2,60, s a, 2H), (2,71, m, 2H), (2,85, m, 6H), (3,48, s, 3H), (3,82, s, 3H), (4,10, t, 2H), (6,35, s, 1H), (6,80-7,16, m, 10H).

15

Espectro de masas: (precursor + 1): 456.

#### Ejemplo 4

1-{2-[4-(6,7-Dimetoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina  
20

Se agitó en un agitador Parr una solución de 3,6 g (0,0079 mol) de 1-{2-[4-(6,7-dimetoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 10 ml de HCl 2 N, 30 ml de H<sub>2</sub>O y 100 ml de EtOH que contenía 1,9 g de hidróxido de paladio sobre  
25 carbón a 50°C de temperatura durante 15 horas, en atmósfera de

H<sub>2</sub> de 30 psi (206.843 Pa). Se filtró la reacción para retirar el catalizador y se evaporó el EtOH y se añadió NaOH 5 N para ajustar el pH acuoso a 8. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se secó la capa de EtOAc y se evaporó, proporcionando 3,0 g  
5 del producto en forma de un aceite amarillo.

RMN (acetona d<sub>6</sub>) ppm: (1,65, m, 4H), (1,74, m, 1H), (1,90, d, 1H), (2,20, m, 1H), (2,53, s a, 4H), (2,63, t, 2H), (3,00, m, 2H), (2,53, d, 1H), (3,60, s, 3H), (3,80, s, 3H), (3,93, t,  
10 2H), (4,20, d, 1H), (6,35, d, 2H), (6,45, s, 1H), (6,53, d, 2H), (6,68, s, 1H), (7,10, m, 3H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 458.

#### 15 Ejemplo 5

6-Fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2,3-diol y una mezcla de 3-metóxi-7-fenil-8-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y 3-metóxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-  
20 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

Se calentó a 90°C de temperatura en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas una solución de 2 g (0,0044 mol) de 1-{2-[4-(6,7-dimetóxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenóxi]-etil}pirrolidina, 80 ml de HOAc y 80 ml de HBr acuoso al 48%.  
25 Se enfrió entonces la reacción a 0°C de temperatura en un baño

de hielo. Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso al 30% para ajustar el pH a 10. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se secaron y evaporaron las capas de EtOAc reunidas proporcionando 1,6 g de productos crudos. Se purificó este material a través de 120 g  
5 de gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1, después 95/5, después 90/10 y finalmente 85/15, proporcionando 520 mg de una mezcla de 3-metoxi-7-fenil-8-[4-(2-pirrolidin-1-il-  
etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y 3-metoxi-6-  
fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)fenil]-5,6,7,8-  
10 tetrahidronaftalen-2-ol.

RMN (acetona  $d_6$ ) ppm: (1,05, m, 1H), (1,24, d, 1H), (1,76, s a,  
5H), (2,20, m, 1H), (3,00, m, 4H), (3,31, d, 1H), (3,82, s,  
3H), (4,05, t, 2H), (4,18, d, 1H), (6,34, m, 3H), (6,53, d,  
15 2H), (6,78, s, 1H), (7,85, d, 2H), (7,15, m, 3H), (8,20, s a,  
1H).

Espectro de masas (precursor + 1): 444

20 y después 180 mg de 6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-  
iletotoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2,3-diol.

RMN (acetona  $d_6$ ): (1,65, m, 4H), (2,20, m, 1H), (2,50, m, 4H),  
(2,80, m, 4H), (2,95, m, 1H), (3,50, d, 1H), (3,95, t, 2H),  
25 (4,05, d, 1H), (6,33, m, 2H), (6,60, d, 2H), (6,66, s, 1H),

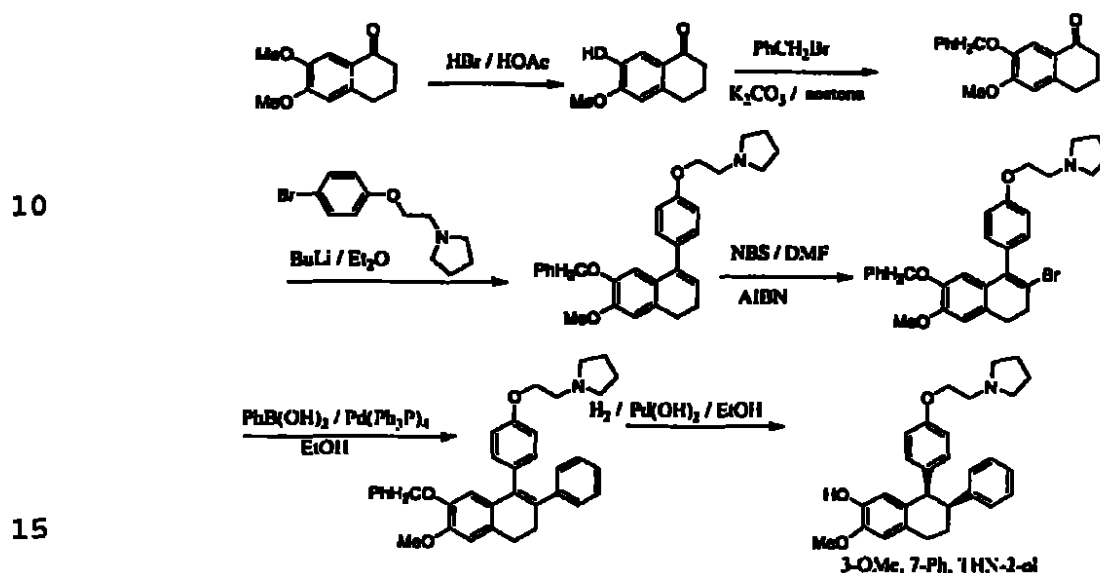
(6,84, d, 2H), (7,10, m, 3H), (7,55, s, 2H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 430

Punto de fusión (pf): 132-134°C.

5

### Esquema 2



### Ejemplo 6

#### 7-Hidroxi-6-metoxi-1-tetralona

Se calentó a 95°C de temperatura durante 7 horas una solución de 10 g (0,048 mol) de 6,7-dimetoxi-1-tetralona en 100 ml de HOAc y 100 ml de HBr acuoso al 48%. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa de EtOAc y se evaporó hasta 12 g de producto bruto. La purificación a través de 1200 g de sílice eluyendo con Et<sub>2</sub>O al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionó 7,5 g de

66  
7

producto. P.f.: 147-148°C (p.f. de la bibliografía 148-152°C, Journal of Organic Chemistry, 33, 1968, pág. 508).

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (2,09, m, 2H), (2,58, m, 2H), (2,85, m, 2H),  
5 (3,90, s, 3H), (5,50, s a, 1H), (6,64, s, 1H), (7,55, s, 1H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 193

Material de partida: 6,7-dimetoxi-1-tetralona (Aldrich,  
10 Milwaukee, WI).

#### Ejemplo 7

##### **7-Benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona**

Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla de 4,5 g  
15 (0,0233 mol) de 7-hidroxi-6-metoxi-1-tetralona, 5,4 g (0,032  
mol) de bromuro de bencilo y 10 g (0,072 mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 150  
ml de acetona. Se enfrió la reacción, se vertió sobre agua y  
se extrajo con EtOAc. Se secó el EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se  
evaporó, proporcionando 7 g de producto bruto. La  
20 cristalización con Et<sub>2</sub>O proporcionó 4,13 g de producto en forma  
de un sólido blanco, p.f.: 110-111°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (2,09, m, 2H), (2,55, t, 2H), (2,87, t, 2H),  
(3,90, s, 3H), (5,14, s, 2H), (6,65, s, 1H), (7,25-7,45, m,  
25 5H), (7,58, s, 1H).

67  
/

Espectro de masas: (precursor + 1): 283

Ejemplo 8

1-{2-[4-(7-Benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-  
5 il)fenoxi]etil}pirrolidina

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 se  
obtuvieron 3,5 g del producto del título a partir de 5,13 g  
(0,0182 mol) de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-  
ona, 13,63 ml de n-butil-litio 1,6 M en hexano y 5,16 g (0,019  
10 mol) de 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)-pirrolidina.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (2,05, s a, 4H), (2,30, m, 2H), (2,74, t, 2H),  
(3,10-3,40, m, 6H), (3,90, s, 3H), (4,45, s a, 2H), (4,95, s,  
2H), (5,90, t, 1H), (6,58, s, 1H), (6,74, s, 1H), (6,80, d,  
15 2H), (7,10, d, 2H), (7,25, m, 5H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 456.

Ejemplo 9

20 1-{2-[4-(7-Benciloxi-2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-  
il)fenoxi]etil}pirrolidina

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2 se  
obtuvieron 2,37 g del producto del título a partir de 2,47 g  
(0,0054 mol) de 1-{2-[4-(7-benciloxi-6-metoxi-3,4-  
25 dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 965 mg (0,0054

68  
26

mol) de NBS y 90 mg de AIBN en 50 ml de DMF.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,90, s a, 4H), (2,69, s, 4H), (2,88, s a, 4H), (3,10, t, 2H), (3,83, t, 2H), (4,83, s, 2H), (6,20, s, 1H), (6,65, s, 1H), (6,90, d, 2H), (7,00, d, 2H), (7,21, m, 5H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 536.

10 Ejemplo 10

1-{2-[4-(7-Benciloxi-6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 se obtuvieron 1,38 g del producto del título a partir de 2,37 g (0,0044 mol) de 1-{2-[4-(7-benciloxi-2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 1,35 g (0,011 mol) de ácido fenilborónico, 153 mg (0,13 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 1,88 g (0,017 mol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 50 ml de EtOH.

20

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,83, s a, 4H), (2,70, m, 6H), (2,86, m, 2H), (2,96, m, 2H), (3,90, s, 3H), (4,14, t, 2H), (6,37, s, 1H), (6,65-7,30, m, 15H).

25 Espectro de masas: (precursor + 1): 532.

6a  
77

Ejemplo 11

**3-Metoxi-7-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol**

Se agitó una mezcla de 1,38 g (0,0026 mol) de 1-{2-[4-(7-benciloxi-6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 1,46 g de hidróxido de paladio sobre carbón, 4 ml de HCl 2 N, 15 ml de H<sub>2</sub>O y 100 ml de EtOH en un agitador Parr a 50°C de temperatura durante 36 horas, en atmósfera de H<sub>2</sub> de 207 kPa. Se filtró la reacción para retirar el catalizador y se evaporó el EtOH. Se añadió NaOH 1 N para ajustar el pH a 8 y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secó la capa de EtOAc y se evaporó, proporcionando 640 mg del producto del título.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,80, d, 1H), (1,95, s, 4H), (2,10, m, 1H), (2,85-3,20, m, 7H), (3,30, d, 1H), (3,88, s, 3H), (4,14, t, 2H), (6,30, d, 2H), (6,43, s, 1H), (6,50, d, 2H), (6,68, s, 1H), (6,80, m, 2H), (7,18, m, 3H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 444

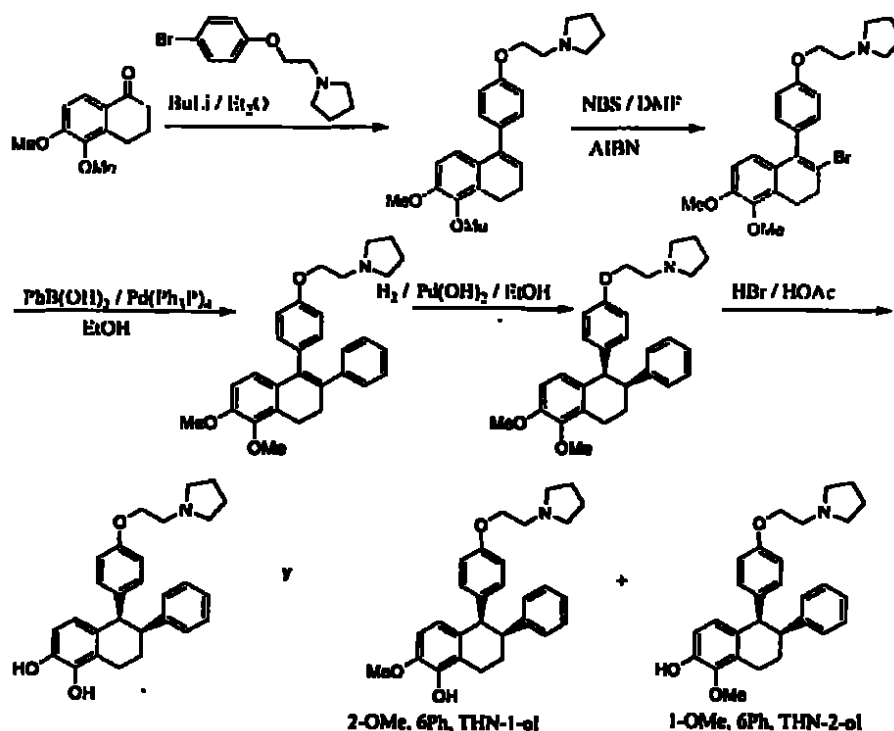
El metabolito 2-OMe, 1-OH y el metabolito 3-OH, 2-OMe pueden sintetizarse utilizando los procedimientos reseñados en los esquemas 4 y 5.

El metabolito 3-metoxi-6-feniltetrahidro-naftalen-2-ol puede sintetizarse utilizando el procedimiento reseñado en el esquema 5.

5

Esquema 3

10



15

20 Ejemplo 12

1-{2-[4-(5,6-Dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]-etil}pirrolidina

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 se obtuvieron 6,5 g del producto del título a partir de 10 g

25 (0,048 mol) de 5,6-dimetoxi-1-tetralona, 33,4 ml de n-butil-

litio 1,6 M en hexano y 13,5 g de 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)pirrolidina.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,90, s a, 4H), (2,31, m, 2H), (2,87, t, 2H),  
 5 (2,90, s a, 4H), (3,10, s a, 2H), (3,78, s, 3H), (3,82, s, 3H),  
 (4,28, s a, 2H), (5,90, s, 1H), (6,63, d, 1H), (6,70, d, 1H),  
 (6,90, d, 2H), (7,22, d, 2H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 379,8.

10

Material de partida

5,6-dimetoxi-1-tetralona, ref.: Organic Process Research & Development, 1999, 3, 71-72.

15 Ejemplo 13

1-{2-[4-(2-Bromo-5,6-dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2 se  
 obtuvieron 6,25 g del producto del título a partir de 5,33 g  
 20 (0,14 mol) de 1-{2-[4-(5,6-dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 2,5 g (0,014 mol) de NBS y 230 mg  
 de AIBN en 50 ml de DMF.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,96, s a, 4H), (2,90, m, 6H), (3,05, t, 2H),  
 25 (3,15, t, 2H), (3,80, s, 6H), (4,30, t, 2H), (6,35, d, 1H),

72  
72

(6,53, d, 1H), (6,95, d, 2H), (7,10, d, 2H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 458.

5 Ejemplo 14

1-{2-[4-(5,6-Dimetoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 se obtuvieron 6,3 g del producto del título a partir de 6,25 g  
10 (0,0136 mol) de 1-{2-[4-(2-bromo-5,6-dimetoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 4,16 g (0,034 mol) de ácido fenilborónico, 472 mg (0,41 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 5,78 g (0,054 mol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 200 ml de EtOH.

15

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,80, s a, 4H), (2,65, s a, 4H), (2,73, t, 2H), (2,90, t, 2H), (3,00, t, 2H), (3,83, s, 6H), (4,08, t, 2H), (6,53, d, 1H), (6,60, d, 1H), (6,74, d, 2H), (6,95, d, 2H), (7,05, m, 5H).

20

Espectro de masas: (precursor + 1): 456.

Ejemplo 15

1-{2-[4-(5,6-Dimetoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina  
25

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, se obtuvieron 5,06 g del producto del título a partir de 6,3 g (0,0138 mol) de 1-{2-[4-(5,6-dimetoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 7,7 g (0,055 mol) de hidróxido de paladio sobre carbón, 5 ml de HCl 2 N y 10 ml de H<sub>2</sub>O en 100 ml de EtOH.

RMN (acetona d<sub>6</sub>) ppm: (1,95, s a, 4H), (2,70, m, 1H), (2,85, s a, 4H), (2,95, m, 1H), (3,20, s a, 2H), (3,38, s a, 2H), (3,78, s, 3H), (3,82, s, 3H), (4,40, s a, 2H), (6,43, d, 1H), (6,74, d, 1H), (6,85-7,15, m, 7H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 458

#### 15 Ejemplo 16

6-Fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,2-diol y una mezcla de 2-metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol y 1-metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

Utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 5, se obtuvieron a partir de 2,3 g (0,005 mol) de 1-{2-[4-(5,6-dimetoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 80 ml de HOAc y 80 ml de HBr acuoso al 48%, 650 mg de una mezcla de 2-metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-

74  
75

64

tetrahidronaftalen-1-ol y 1-metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,88, s a, 6H), (2,10, m, 1H), (2,84, s a, 4H), (3,00, s a, 2H), (3,25, dt, 1H), (3,35, d, 2H), (3,85, s, 3H), (4,10, s a, 2H), (4,25, d, 1H), (6,25-6,88, m, 8H), (7,15, m, 3H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 444

10

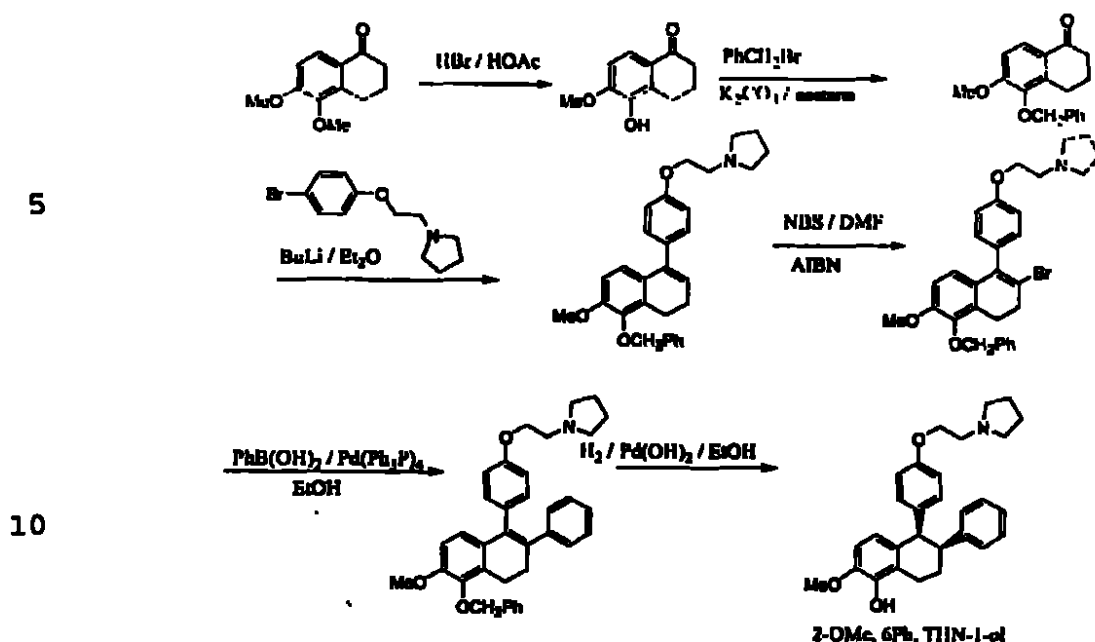
y 140 mg de 6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,2-diol

Espectro de masas: (precursor + 1): 430

75

65

Esquema 4



15 Ejemplo 17

**5-Hidroxi-6-metoxi-1-tetralona**

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6 se obtuvieron 7 g del producto del título, p.f.: 163°C, a partir de 10 g (0,048 mol) de 5,6-dimetoxi-1-tetralona, 10 ml de HOAc

20 y 100 ml de HBr acuoso al 48%.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (2,09, m, 2H), (2,67, t, 2H), (2,90, t, 2H), (3,92, s, 3H), (5,70, s a, 1H), (6,80, d, 1H), (7,68, d, 1H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 193

25 Material de partida

5,6-dimetoxi-1-tetralona, ref.: Organic Process Research and Development, 1999, 3, 71-72.

#### Ejemplo 18

##### 5 5-Benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 7, se obtuvo a partir de 4,5 g (0,024 mol) de 5-hidroxi-6-metoxi-1-tetralona, 5,4 g (0,031 mol) de bromuro de bencilo y 10 g (0,072 mol) de  $K_2CO_3$  en 100 ml de acetona, el producto del  
10 título (5,13 g) en forma de un sólido blanco mediante cristalización con éter, p.f.: 90°C.

RMN ( $CDCl_3$ ) ppm: (2,10, m, 2H), (2,55, t, 2H), (2,88, t, 2H), (3,88, s, 3H), (5,11, s, 2H), (6,63, s, 1H), (7,20-7,45, m,  
15 5H), (7,60, s, 1H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 283.

#### Ejemplo 19

##### 20 1-{2-[4-(5-Benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, se obtuvieron 4,3 g del producto del título a partir de 10 g (0,3555 mol) de 5-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-  
25 ona, 9,88 g (0,366 mol) de 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)pirrolidina

27  
48

y 13,63 ml de n-butil-litio 1,6 M en hexano.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,90, s a, 4H), (2,20, m, 2H), (2,78, t, 2H),  
(2,90, s a, 2H), (3,10, s a, 1H), (3,84, s, 3H), (4,26, t, 2H),  
5 (4,98, s, 2H), (5,86, t, 1H), (6,65, d, 1H), (6,74, d, H),  
(6,88, d, 2H), (7,25, d, 2H), (7,28-7,50, m, 5H).

#### Ejemplo 20

1-**{2-[4-(5-Benciloxi-2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-**  
10 **il)fenoxi]etil}pirrolidina**

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2 se  
obtuvieron 4 g del producto del título a partir de 4,3 g  
(0,0094 mol) de 1-{2-[4-(5-benciloxi-6-metoxi-3,4-  
dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 1,68 g (0,0094  
15 mol) de NBS y 156 mg de AIBN en 50 ml de DMF.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,95, s a, 4H), (2,75, t, 2H), (2,90, t, 2H),  
(3,00, s a, 4H), (3,10, s a, 2H), (3,80, s, 3H), (4,33, s, 2H),  
(6,35, d, 1H), (6,57, d, 1H), (6,93, d, 2H), (7,15-7,30, m,  
20 5H).

Espectro de masas: (precursor + 1): 536.

#### Ejemplo 21

25 1-**{2-[4-(5-Benciloxi-6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-**

**11) fenoxi]etil}pirrolidina**

Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, se obtuvieron 3,2 g del producto del título a partir de 4,0 g (0,0075 mol) de 1-{2-[4-(5-benciloxi-2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 2,28 g (0,186 mol) de ácido fenilborónico, 259 mg (0,224 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 3,7 g (0,03 mol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 150 ml de EtOH.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm: (1,84, s a, 4H), (2,83, m, 2H), (2,74, m, 4H), (2,95, m, 4H), (3,84, s, 3H), (4,10, t, 2H), (5,03, s, 2H), (6,55, d, 1H), (6,65, d, 1H), (6,75, d, 2H), (6,90-7,50, m, 12H).

15 Espectro de masas: (precursor + 1): 532.

**Ejemplo 22**

**2-Metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol**

20 Utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, se obtuvieron 2,2 g de producto a partir de 3,2 g (0,007 mol) de 1-{2-[4-(5-benciloxi-6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina, 3,4 g de hidróxido de paladio sobre carbón, 10 ml de HCl 2 N, 30 ml de H<sub>2</sub>O y 100 ml de EtOH.

Espectro de masas: (precursor + 1): 444.

El metabolito 1-metoxi-6-feniltetrahidronaftalen-2-ol puede sintetizarse como muestra el Esquema 6.

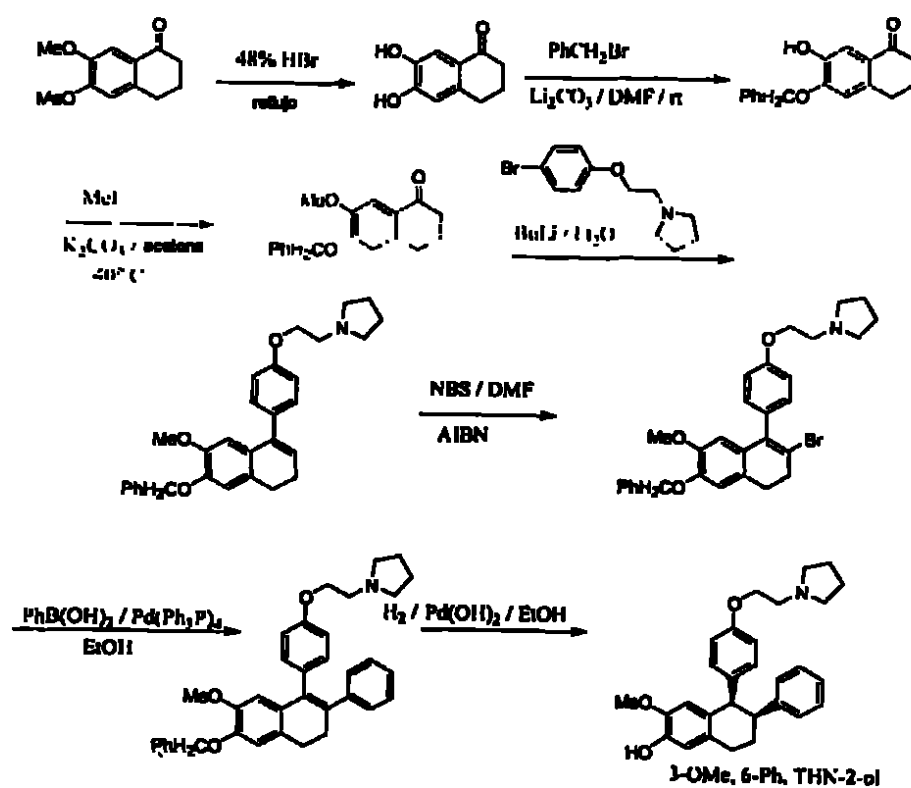
5

Esquema 5

10

15

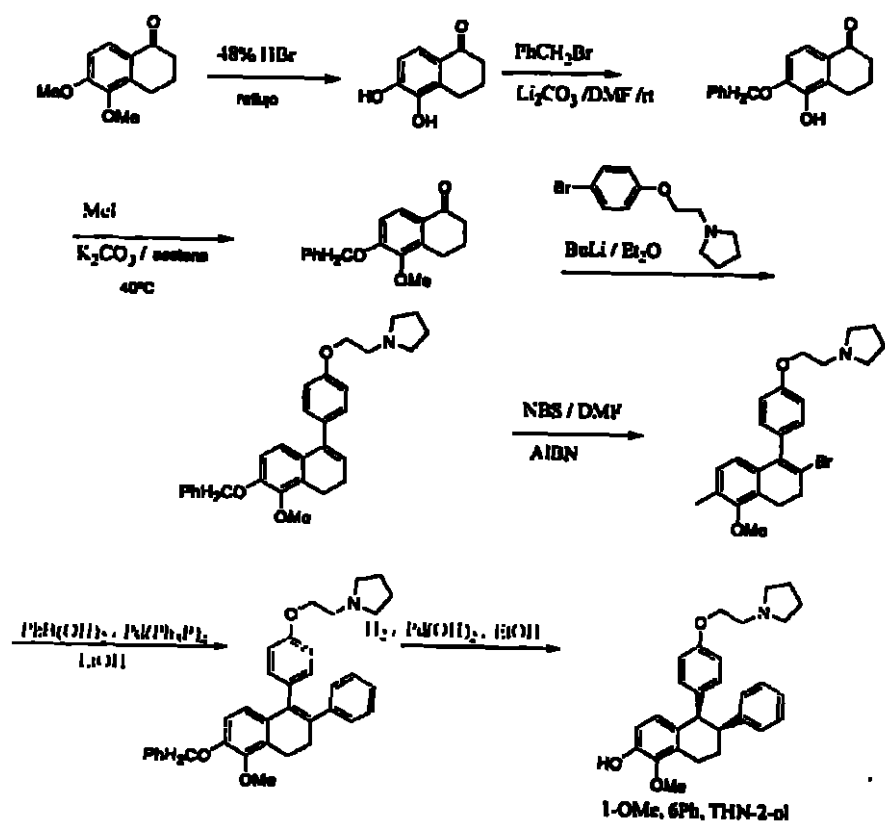
20



80  
874

70

Esquema 6



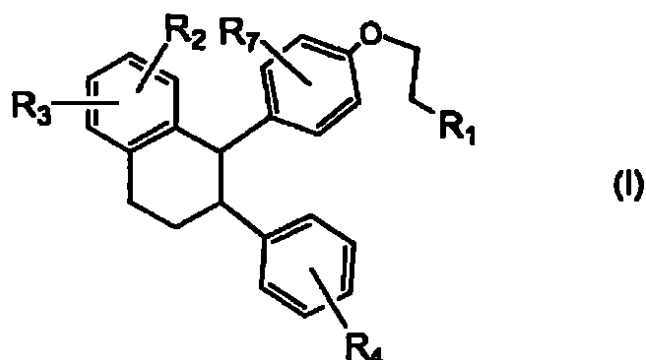
81  
\$

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

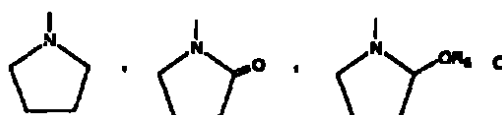
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-olcorrespondiente a la fórmula I:

10



- 15 en la que  $R_1$  se selecciona de



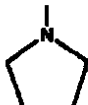
$-NH(CH_2)_3COR_6$ ;

- 20  $R_5$  se selecciona de H ó  $CH_3$ ;

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_7$  son iguales o diferentes y se seleccionan de H y  $OR_5$ ; y

$R_6$  se selecciona de  $-OH$  ó  $-NHCH_2COOH$ , siempre que:

8.1  
7.1  
6.1

(a) si  $R_1$  es  o  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  y

(b)  $R_2$  es OH ó  $\text{OCH}_3$  y  $R_3$  y  $R_7$  son H, o si  $R_1$  es como se definió en (a) anteriormente, y

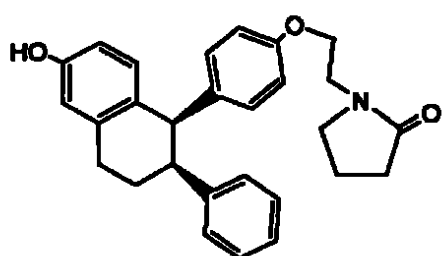
5 (c)  $R_2$  y  $R_7$  son H y  $R_3$  es OH ó  $\text{OCH}_3$ ,

entonces  $R_4$  no es H.

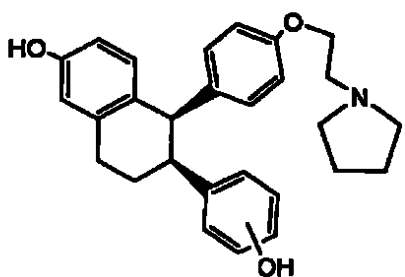
o un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero o isómero configuracional o isómero geométrico de éste o un tautómero o  
10 sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol según la  
15 reivindicación 1, que se selecciona del grupo constituido por:

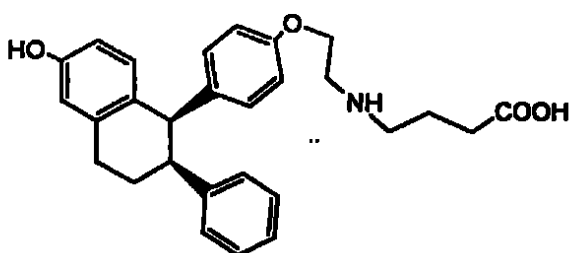
73



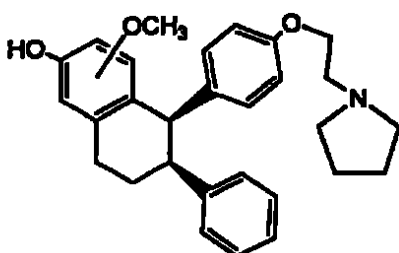
(III)



(IV)



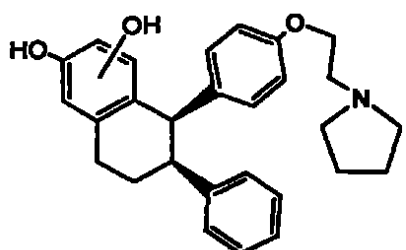
(VII)



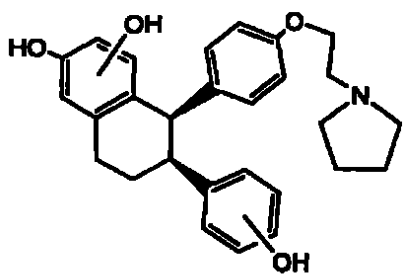
(VIII)

84  
87

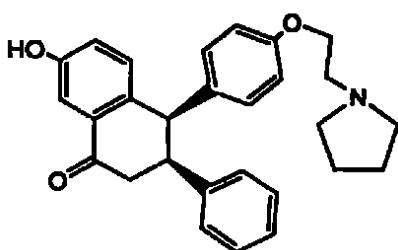
74



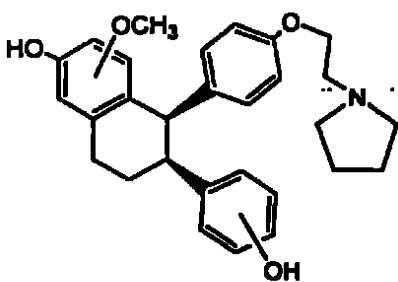
(IX)



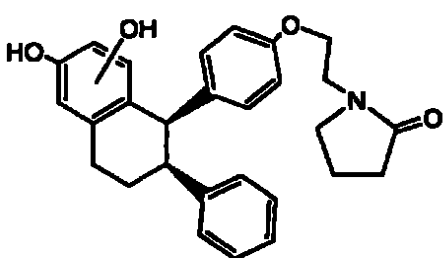
(X)



(XIII)



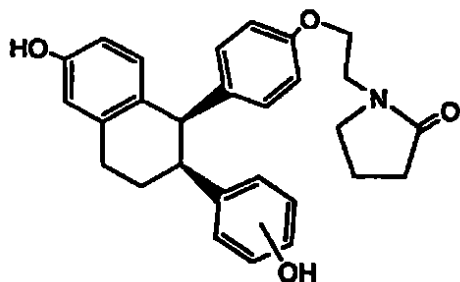
(XV)



(XIX)

85.  
96.

75



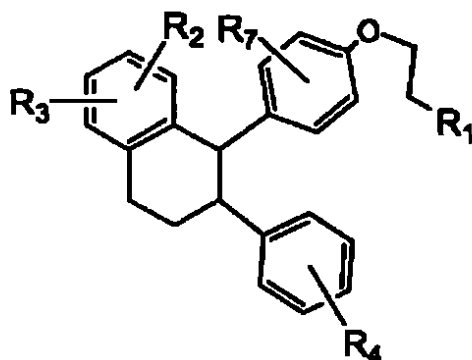
(XXV)

5

y los estereoisómeros, tautómeros, regioisómeros e isómeros configuracionales de éste, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de éste  
10 farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de éstos.

3. Un estuche que comprende un metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol correspondiente a la fórmula I:

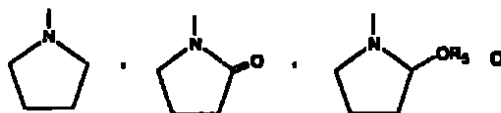
15



(I)

20

en la que R<sub>1</sub> se selecciona de



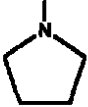
25

-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COR<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de H ó CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan de H y OR<sub>5</sub>; y

5 R<sub>6</sub> se selecciona de -OH ó -NHCH<sub>2</sub>COOH, siempre que:

(a) si R<sub>1</sub> es  o -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH y

(b) R<sub>2</sub> es OH ó OCH<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son H, o si R<sub>1</sub> es como se definió en (a) anteriormente, y

10

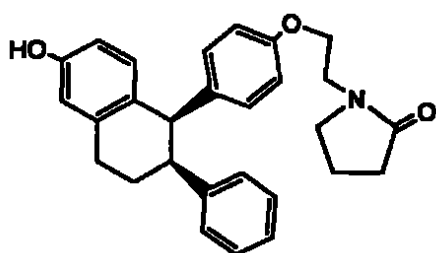
(c) R<sub>2</sub> y R<sub>7</sub> son H y R<sub>3</sub> es OH ó OCH<sub>3</sub>,

entonces R<sub>4</sub> no es H.

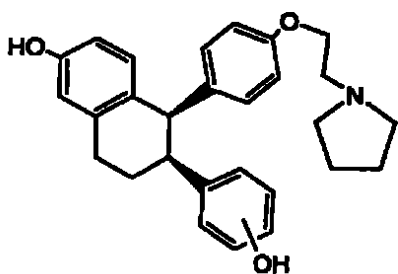
o un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero o isómero  
15 configuracional o isómero geométrico de éste o un tautómero o  
sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco  
farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un estuche según la reivindicación 3, en el que el citado  
20 metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-  
iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol se selecciona  
del grupo constituido por:

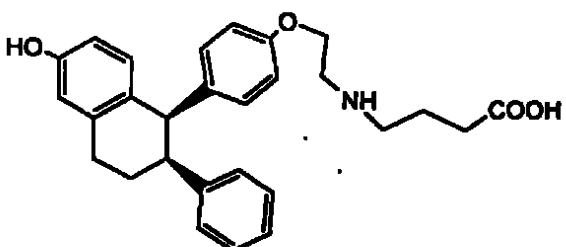
77



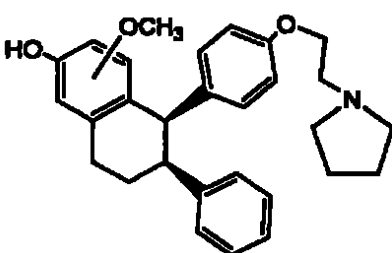
(III)



(IV)



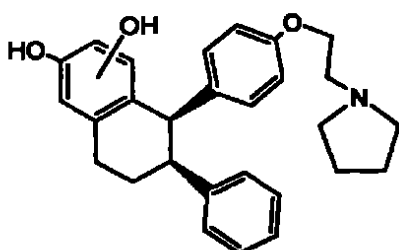
(VII)



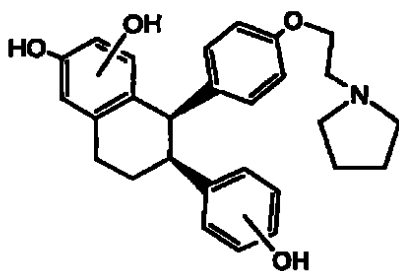
(VIII)

68  
83  
K

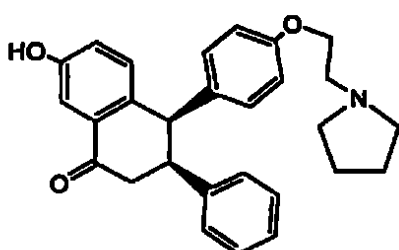
78



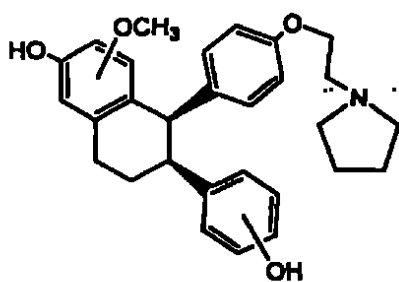
(IX)



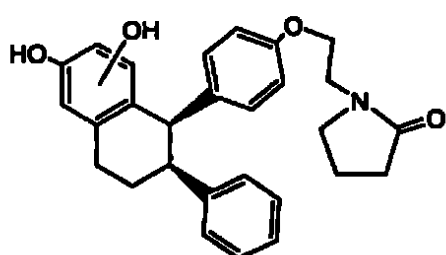
(X)



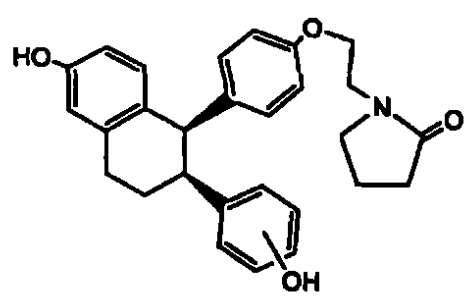
(XIII)



(XV)



(XIX)

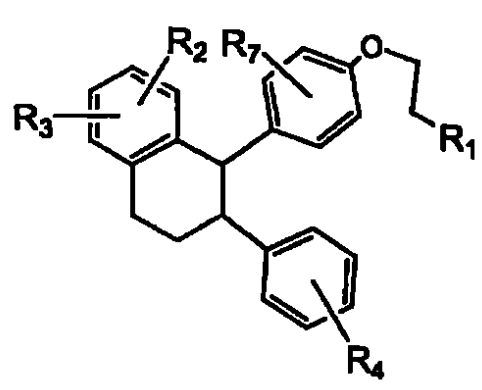


(XXV)

5

y los estereroisómeros, tautómeros, regioisómeros e isómeros configuracionales de éste, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de éste  
10 farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de éstos.

5. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que comprende la administración a un sujeto necesitado de ello de una cantidad eficaz de un metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol  
15 correspondiente a la fórmula I:



(I)

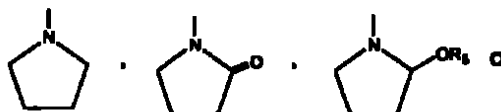
20

en la que R<sub>1</sub> se selecciona de

25

90  
45

80

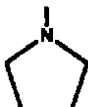


-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COR<sub>6</sub>;

5 R<sub>3</sub> se selecciona de H ó CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan de H y OR<sub>3</sub>; y

R<sub>6</sub> se selecciona de -OH ó -NHCH<sub>2</sub>COOH, siempre que:

10 (a) si R<sub>1</sub> es  o -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH y

(b) R<sub>2</sub> es OH ó OCH<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son H, o si R<sub>1</sub> es como se definió en (a) anteriormente, y

(c) R<sub>2</sub> y R<sub>7</sub> son H y R<sub>3</sub> es OH ó OCH<sub>3</sub>,

15

entonces R<sub>4</sub> no es H.

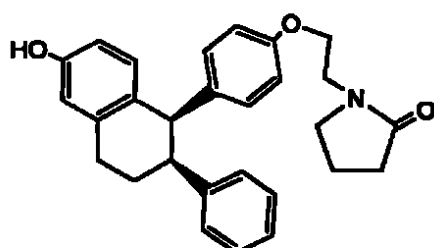
o un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero o isómero configuracional o isómero geométrico de éste o un tautómero o sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria o profármaco

20 farmacéuticamente aceptable de este.

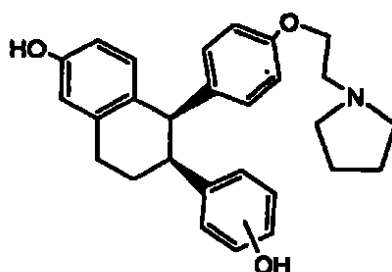
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el

91  
#

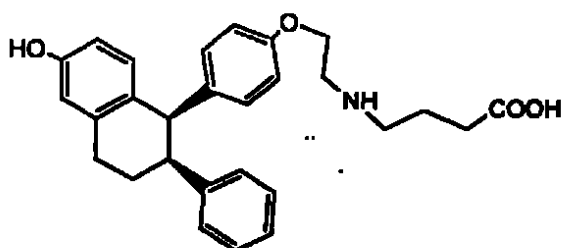
citado metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol se selecciona del grupo constituido por:



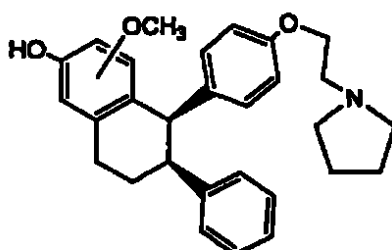
(III)



(IV)

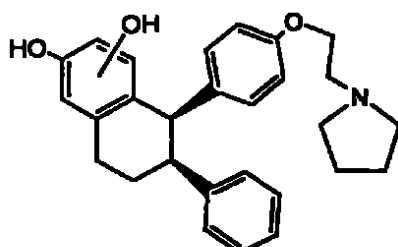


(VII)

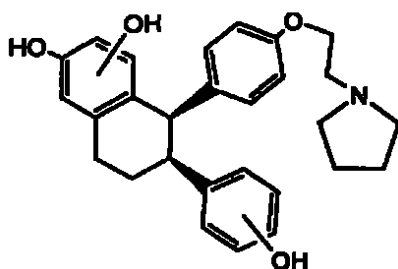


(VIII)

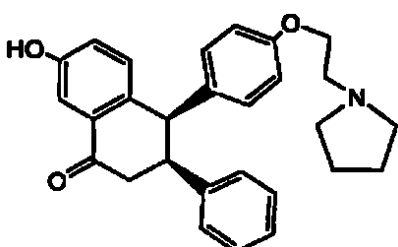
07  
46



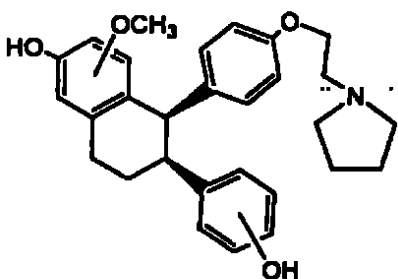
(IX)



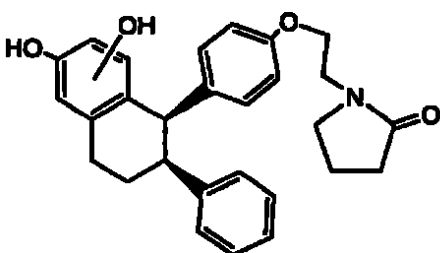
(X)



(XIII)

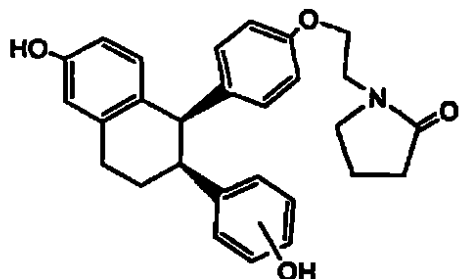


(XV)



(XIX)

03  
JP



(XXV)

5

y los estereroisómeros, tautómeros, regioisómeros e isómeros configuracionales de éste, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de éste  
10 farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de éstos.

7. Un procedimiento según la reivindicación 5, reduciendo sustancialmente el citado procedimiento la propensión concomitante a efectos adversos asociados a la administración  
15 de estrógenos.

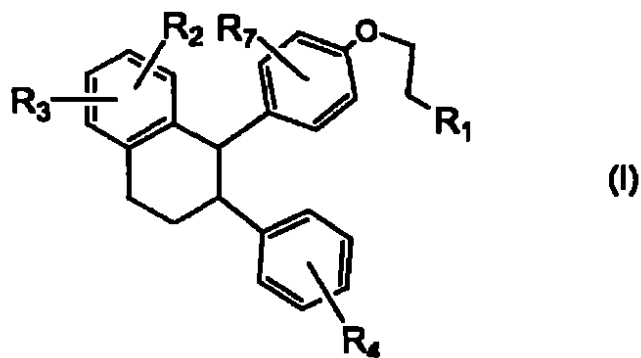
8. Un procedimiento según la reivindicación 6, reduciendo sustancialmente el citado procedimiento la propensión concomitante a efectos adversos asociados a la administración  
20 de estrógenos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol correspondiente a la fórmula I:

25

0.3.1  
106

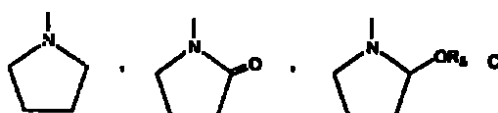
84



5

en la que  $R_1$  se selecciona de

10



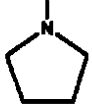
$-NH(CH_2)_3COR_6$ ;

$R_5$  se selecciona de H ó  $CH_3$ ;

15

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_7$  son iguales o diferentes y se seleccionan de H y  $OR_5$ ; y

$R_6$  se selecciona de  $-OH$  ó  $-NHCH_2COOH$ , siempre que:

(a) si  $R_1$  es  o  $-NH(CH_2)_3COOH$  y

20

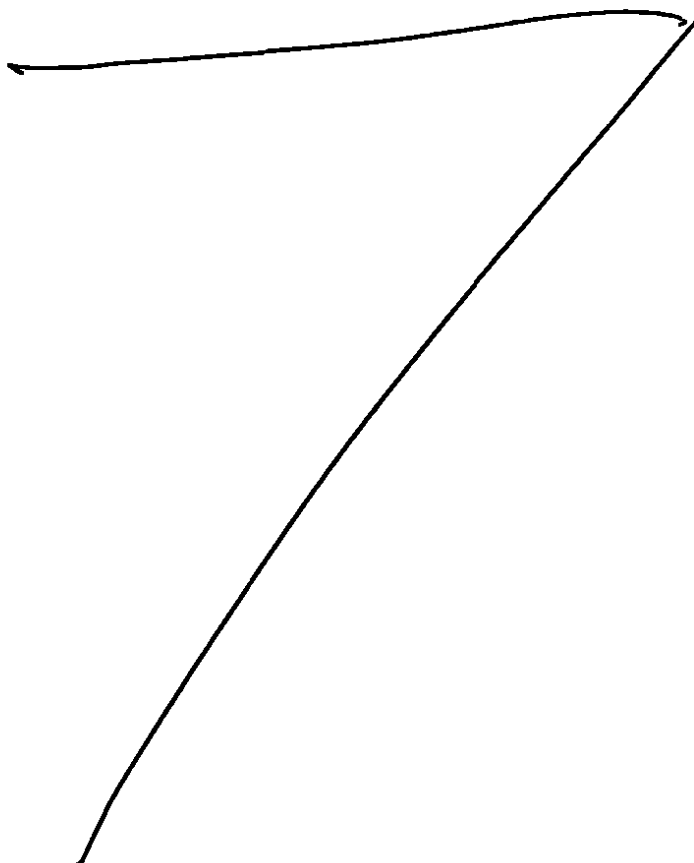
(b)  $R_2$  es  $OH$  ó  $OCH_3$  y  $R_3$  y  $R_7$  son H, o si  $R_1$  es como se definió en (a) anteriormente, y

(c)  $R_2$  y  $R_7$  son H y  $R_3$  es  $OH$  ó  $OCH_3$ ,

entonces R<sub>4</sub> no es H.

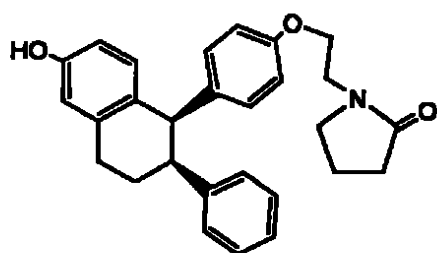
o un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero o isómero configuracional o isómero geométrico de éste o un tautómero o sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco  
5 farmacéuticamente aceptable de este, y  
un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición según la reivindicación 9, en la que el  
citado metabolito de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-  
10 iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol se selecciona  
del grupo constituido por:

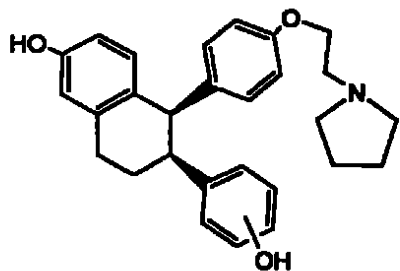


96  
101

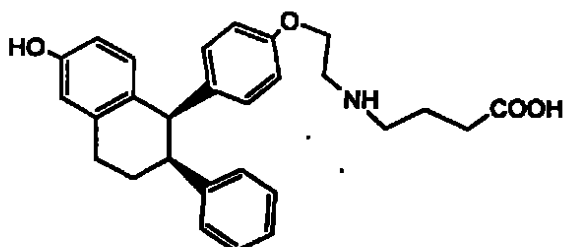
86



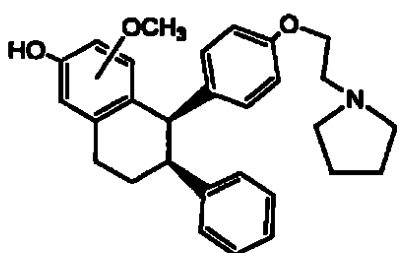
(III)



(IV)

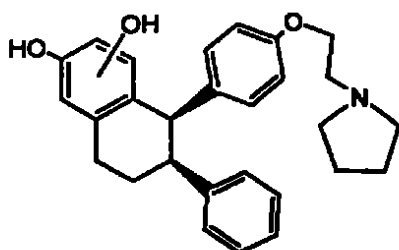


(VII)

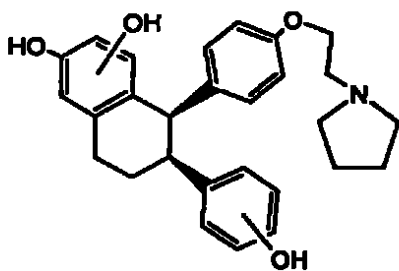


(VIII)

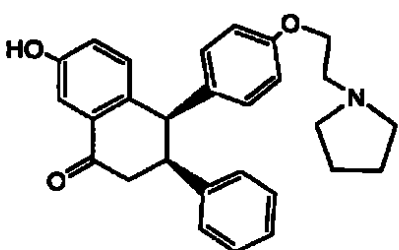
07  
27



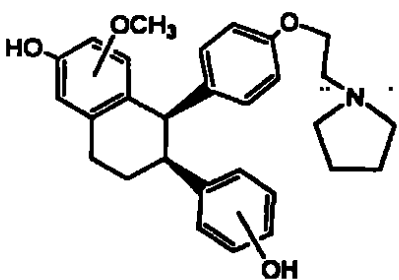
(IX)



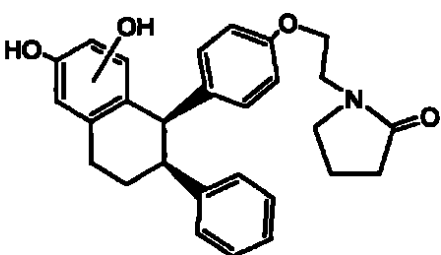
(X)



(XIII)

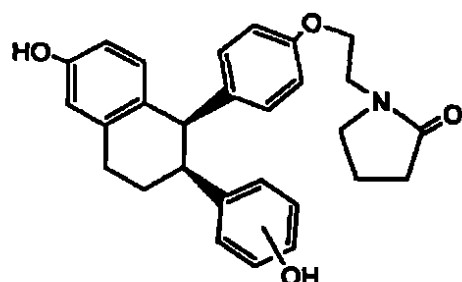


(XV)



(XIX)

05.34



(XXV)

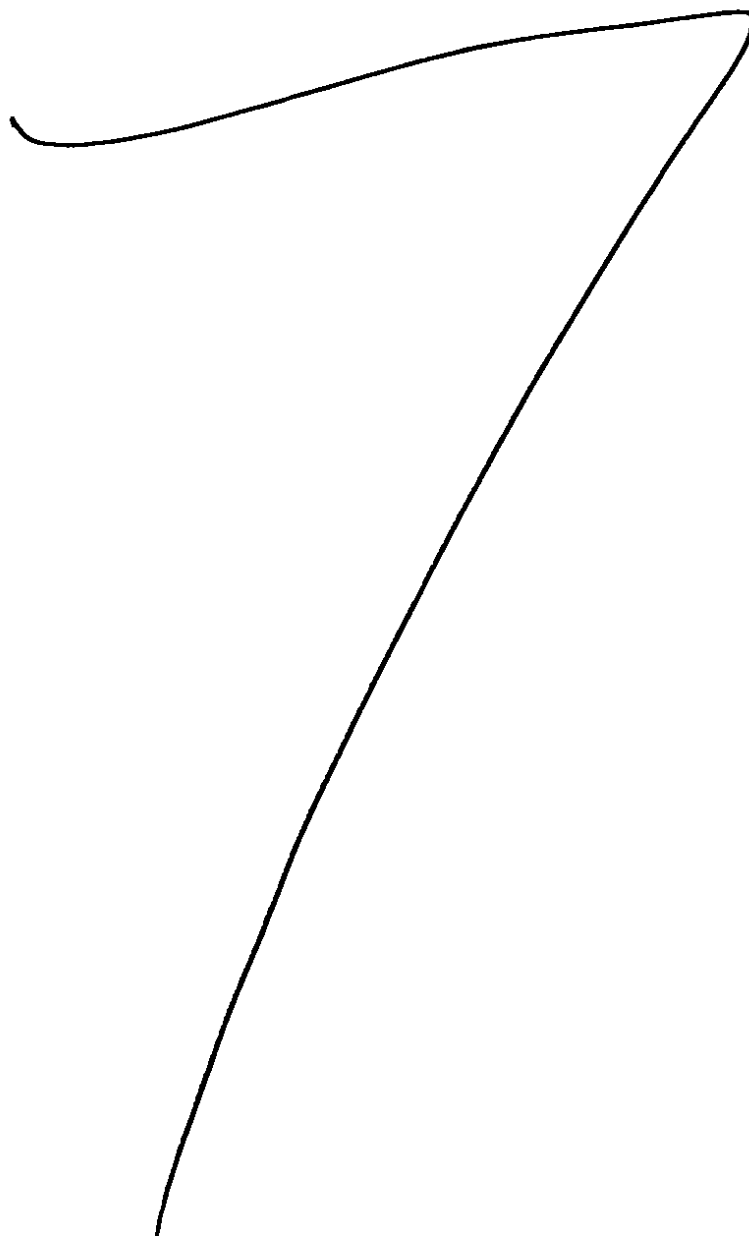
5 y los estereroisómeros, tautómeros, regioisómeros e isómeros configuracionales de éste, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de éste  
10 farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de éstos.

11. Los compuestos:

- 6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2,3-diol,
- 15 3-metoxi-7-fenil-8-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,
- 3-metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,
- 6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,2-diol,
- 20 2-metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol,
- 1-metoxi-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,
- 25 y los estereroisómeros, tautómeros, regioisómeros e

90  
741

isómeros configuracionales de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de éstos farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de éstos.



103  
104

RESUMEN

Esta invención se refiere a compuestos que son metabolitos de mamíferos de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol. Los compuestos 5 de la invención pueden utilizarse como patrones en ensayos analíticos o como intermedios para la síntesis química o biosíntesis posterior de entidades químicas. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades y a procedimientos de tratamiento 10 de enfermedades.

101  
107

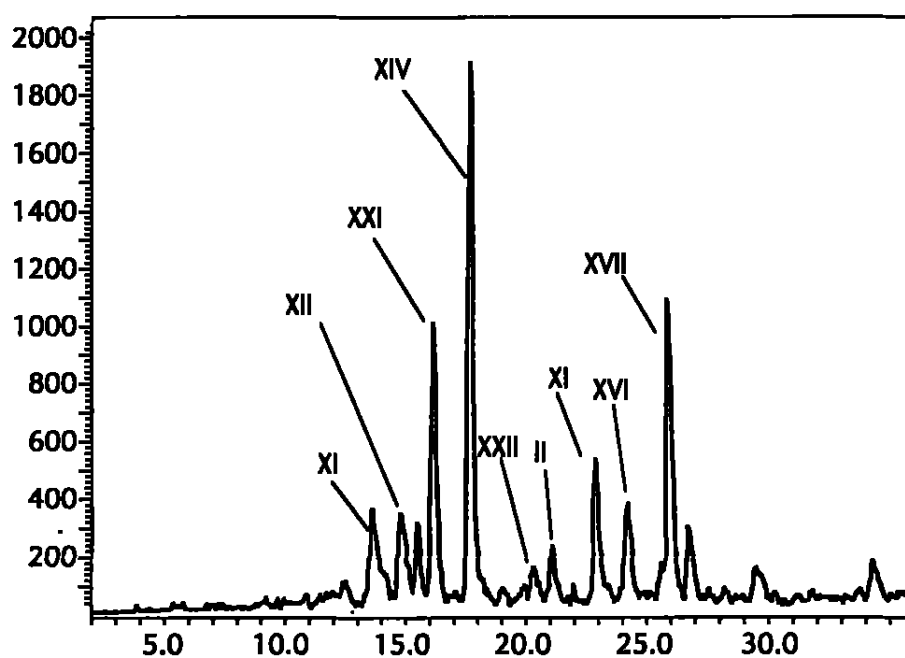


FIG. 1

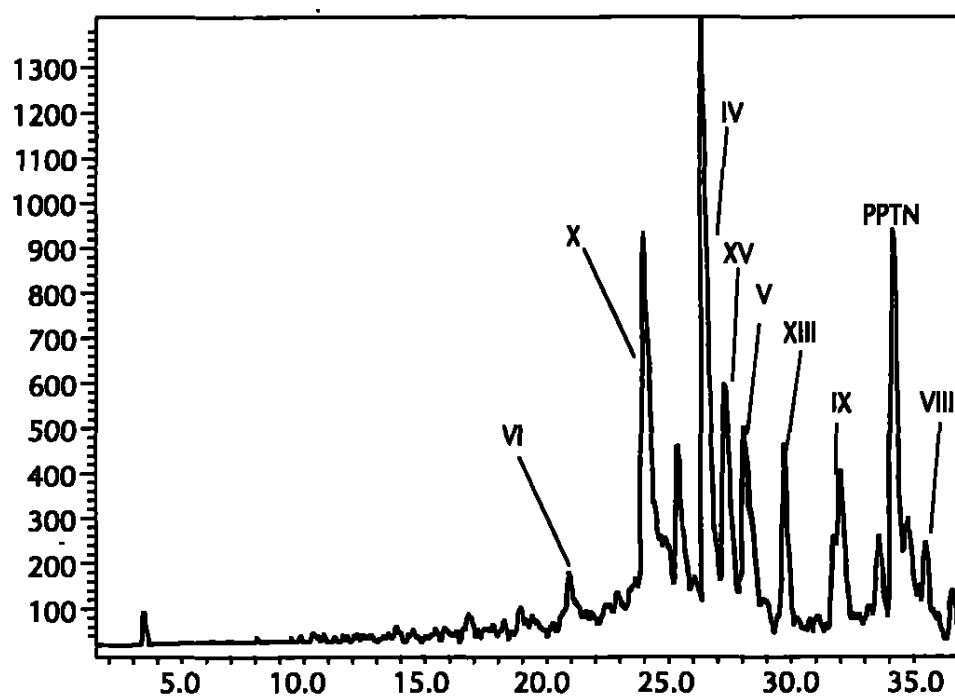


FIG. 2

103

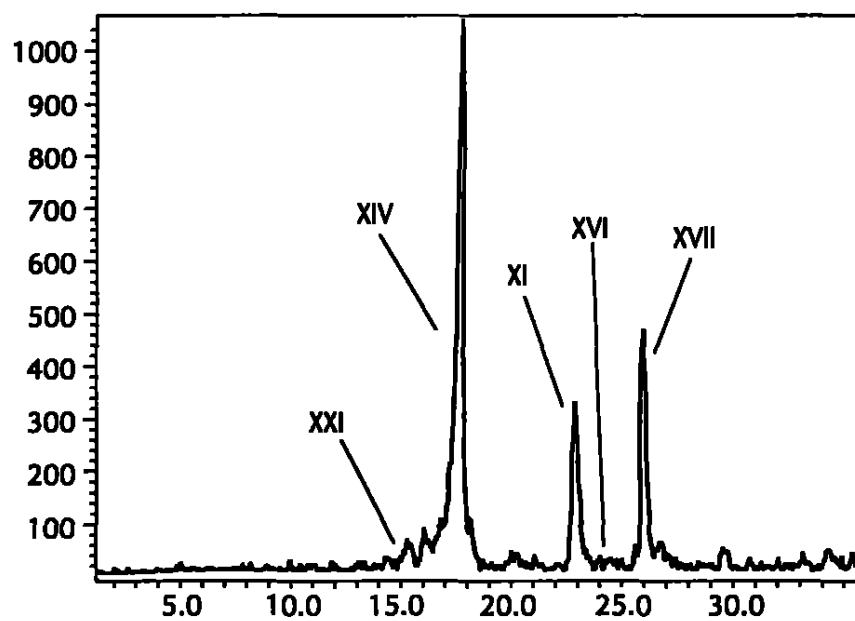


FIG. 3

104  
#

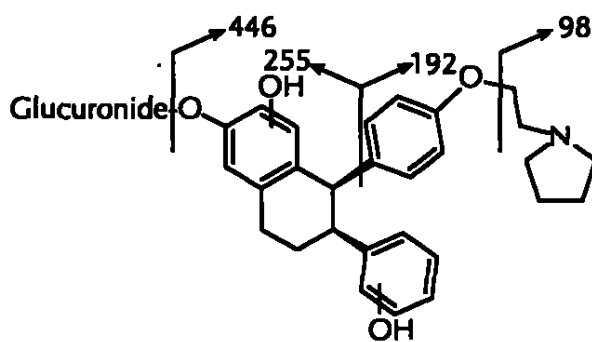


FIG. 4A

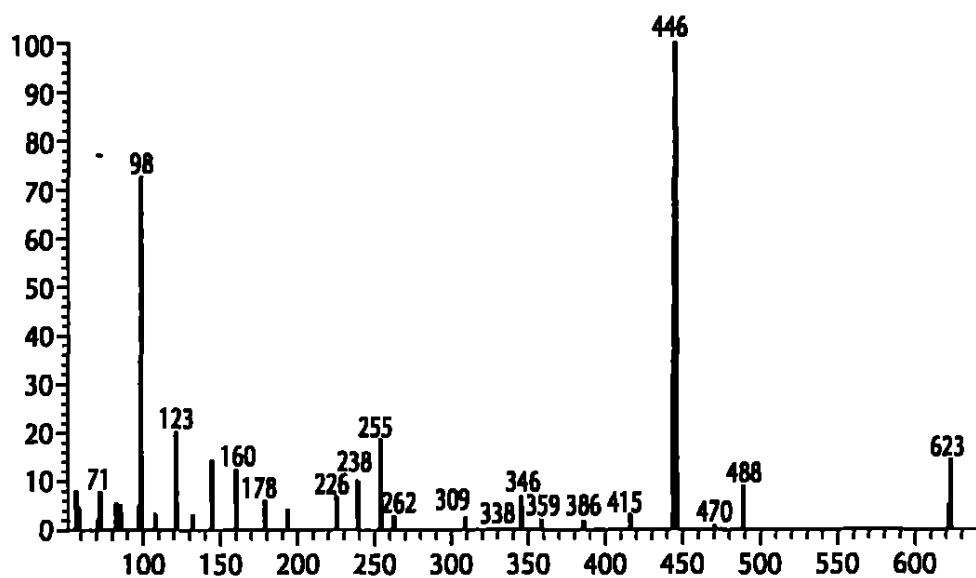


FIG. 4B

105  
-111-

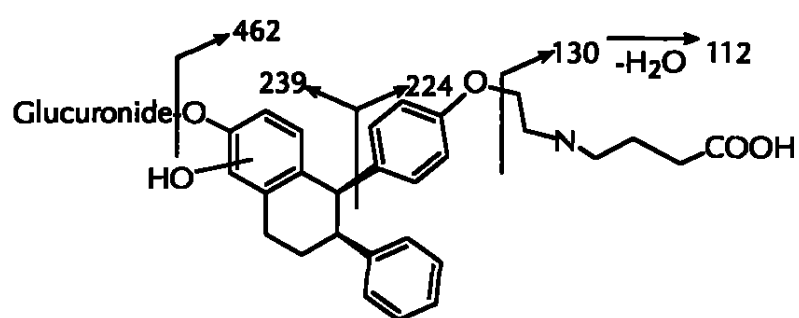


FIG. 5A

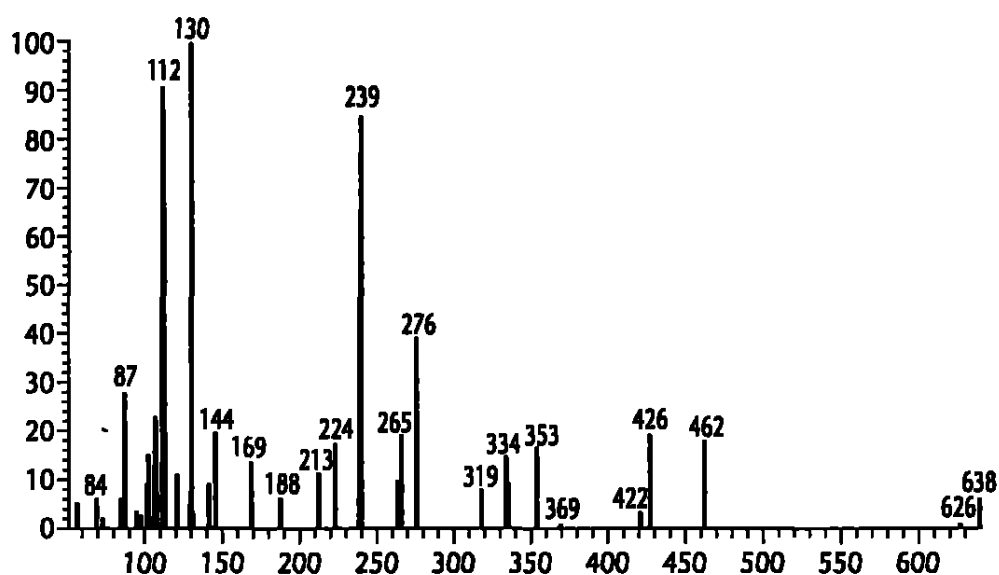


FIG. 5B

1 12  
11

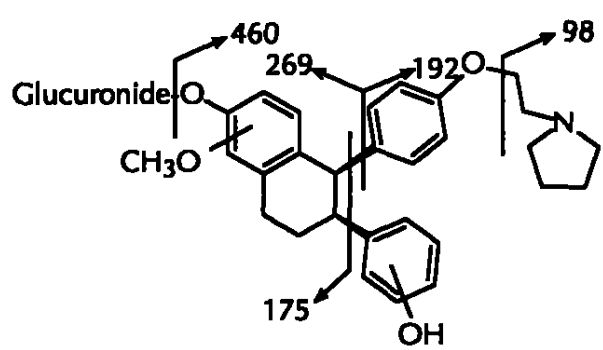


FIG. 6A

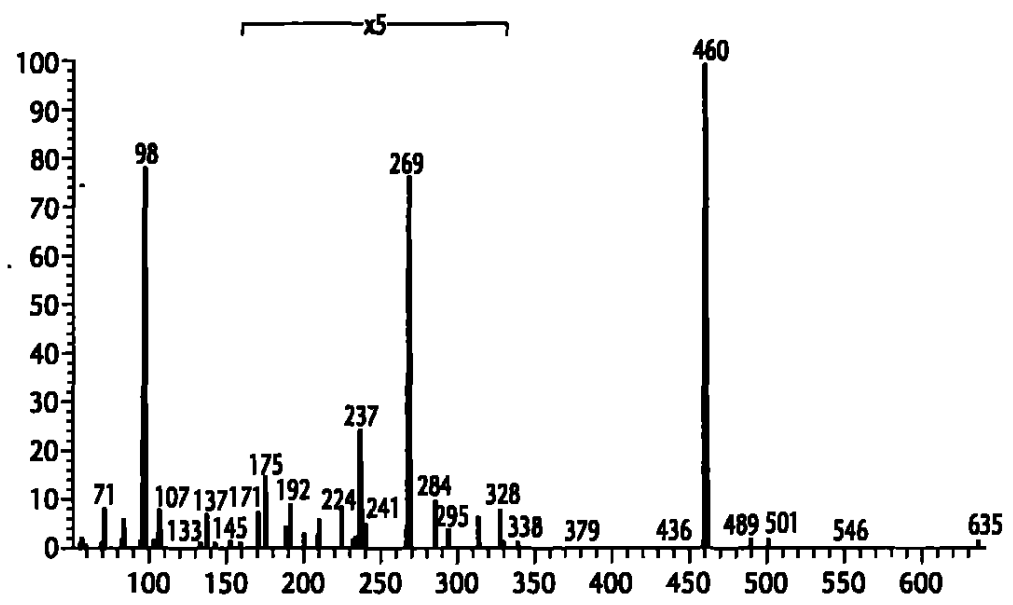


FIG. 6B

10-  
#

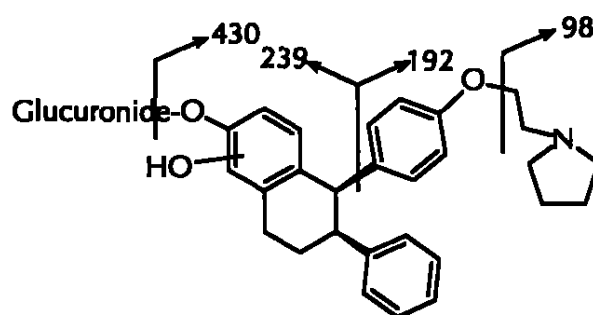


FIG. 7A

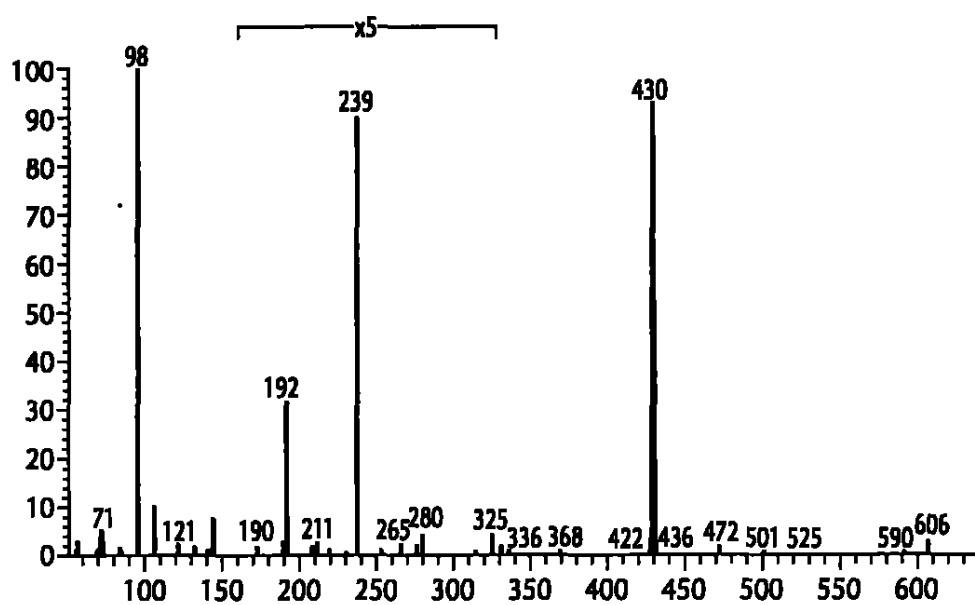


FIG. 7B

103  
-  
-  
-  
-  
-

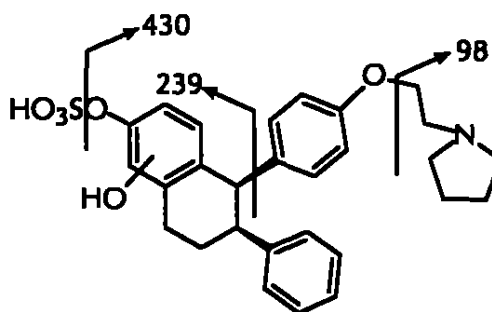


FIG. 8A

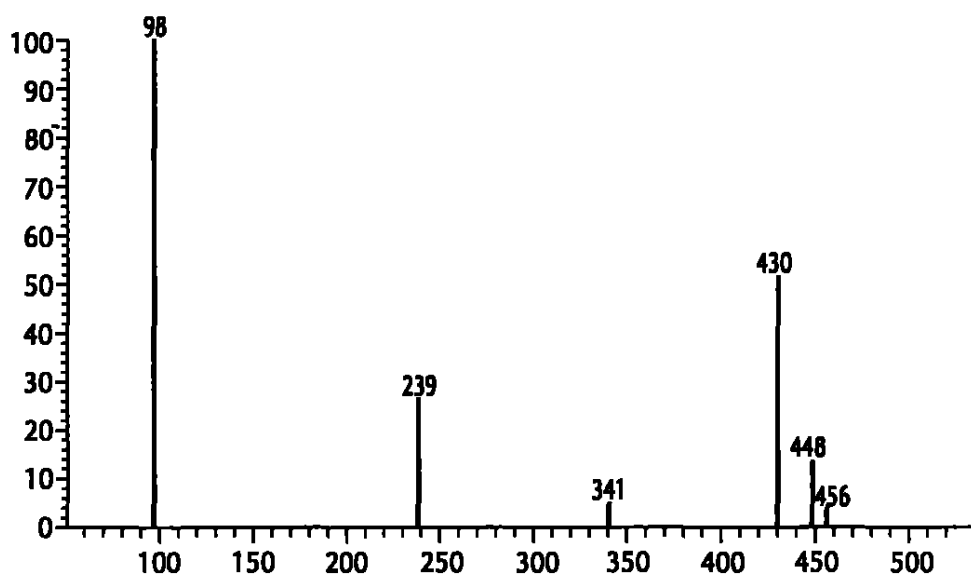


FIG. 8B

10<sup>a</sup>

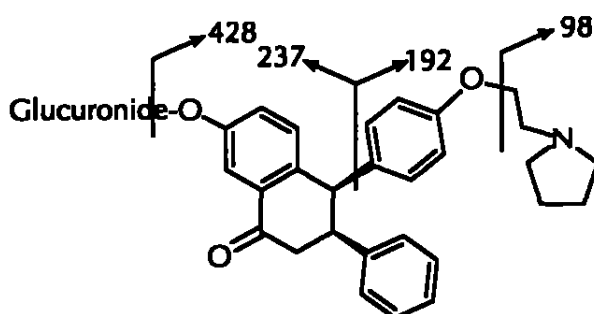


FIG. 9A

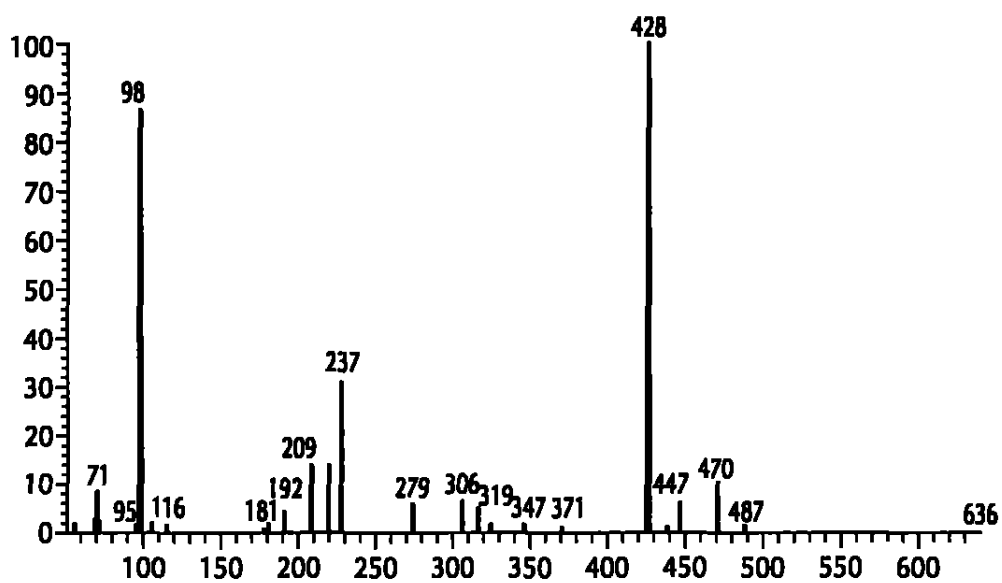


FIG. 9B

110  
11/6

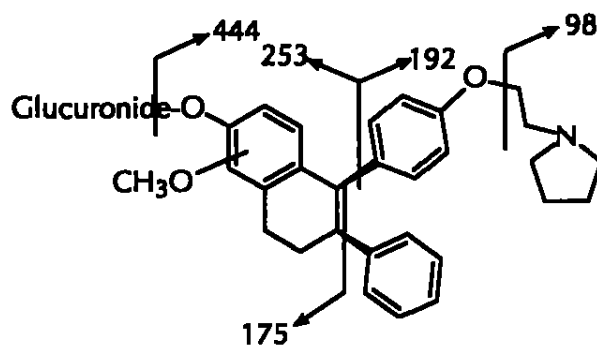


FIG. 10A

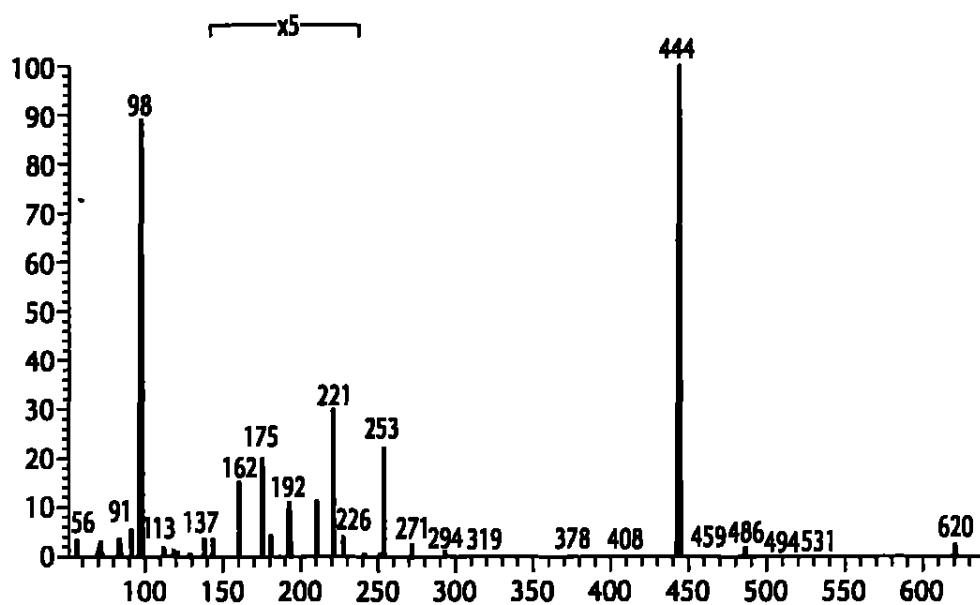
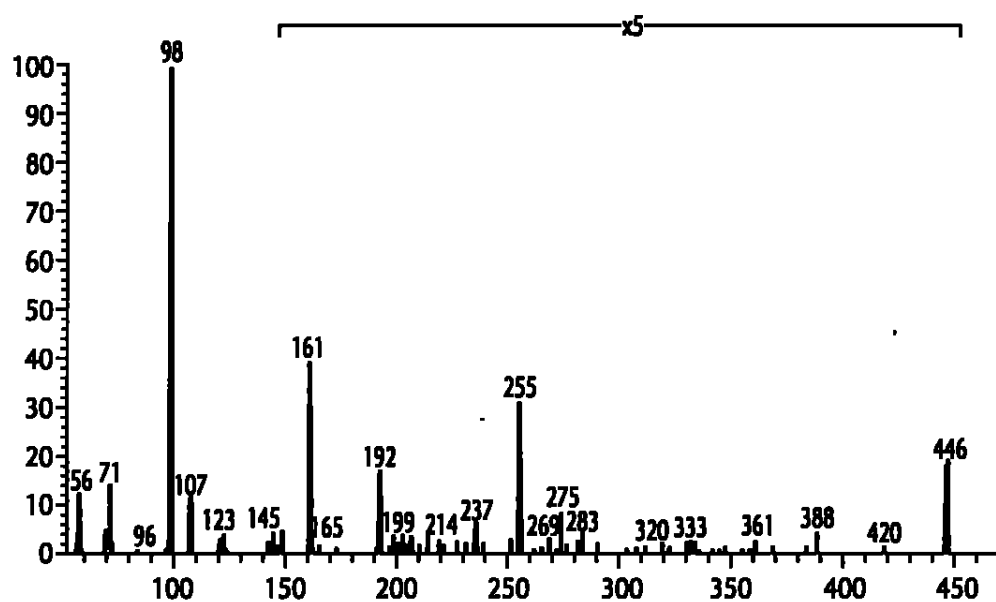


FIG. 10B



113  
H

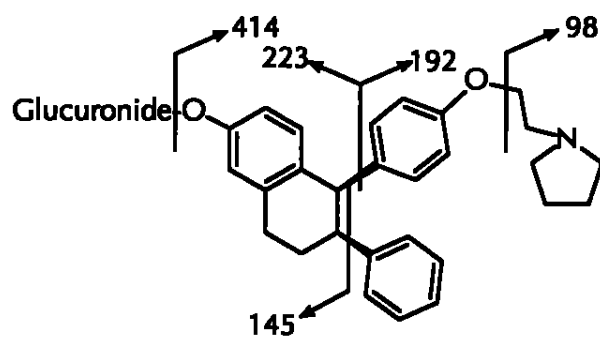


FIG. 12A

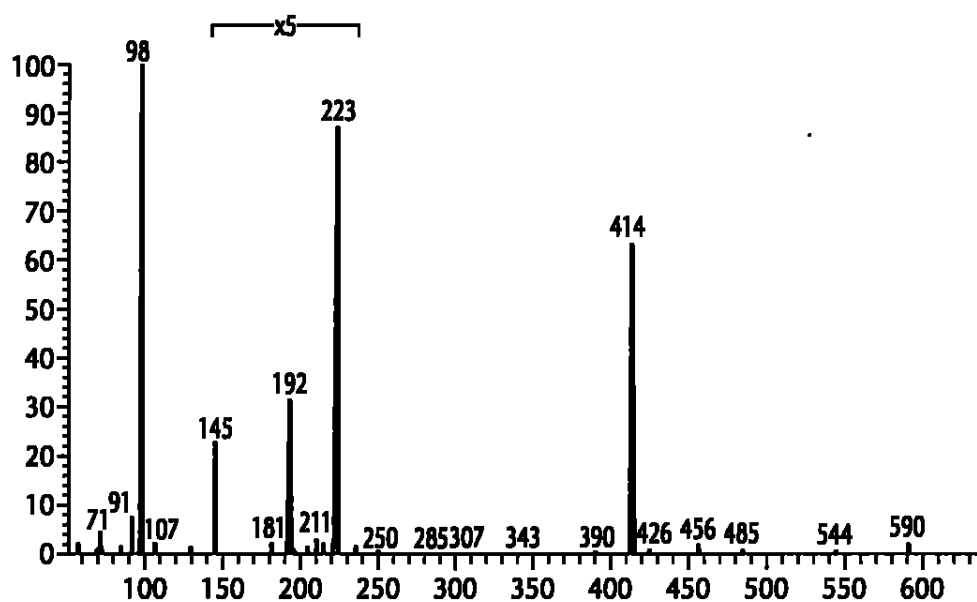


FIG. 12B

115  
1109

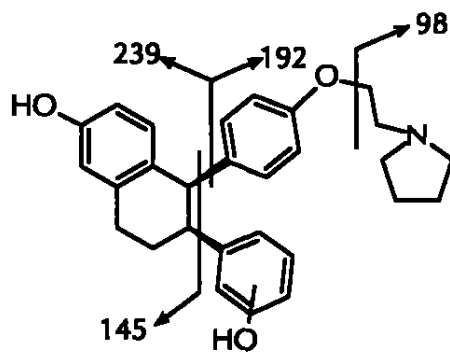


FIG. 13A

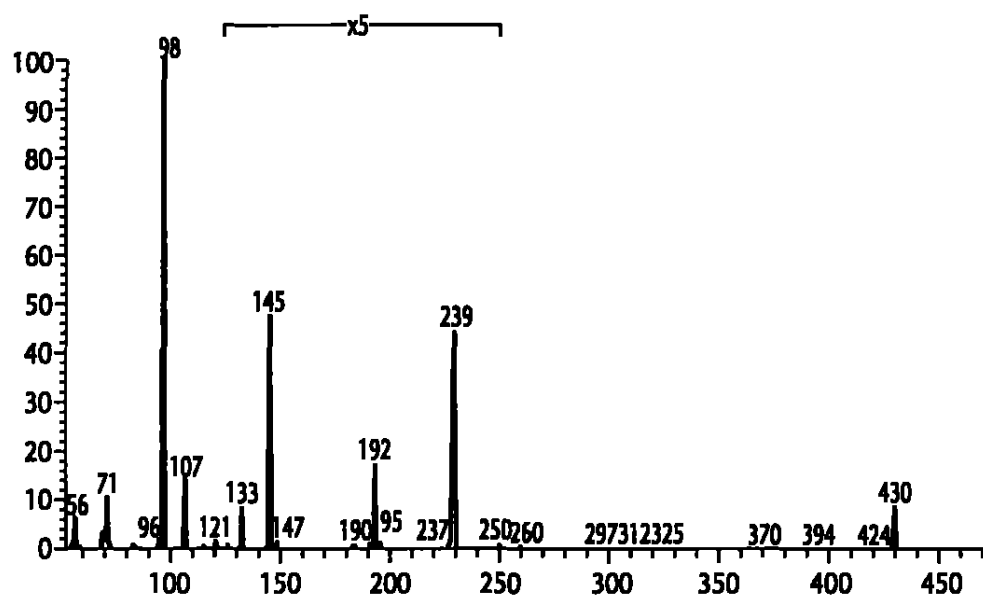


FIG. 13B

114  
227

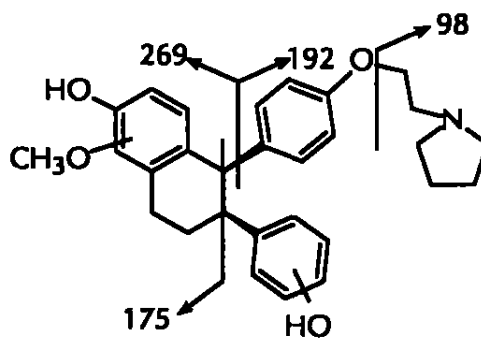


FIG. 14A

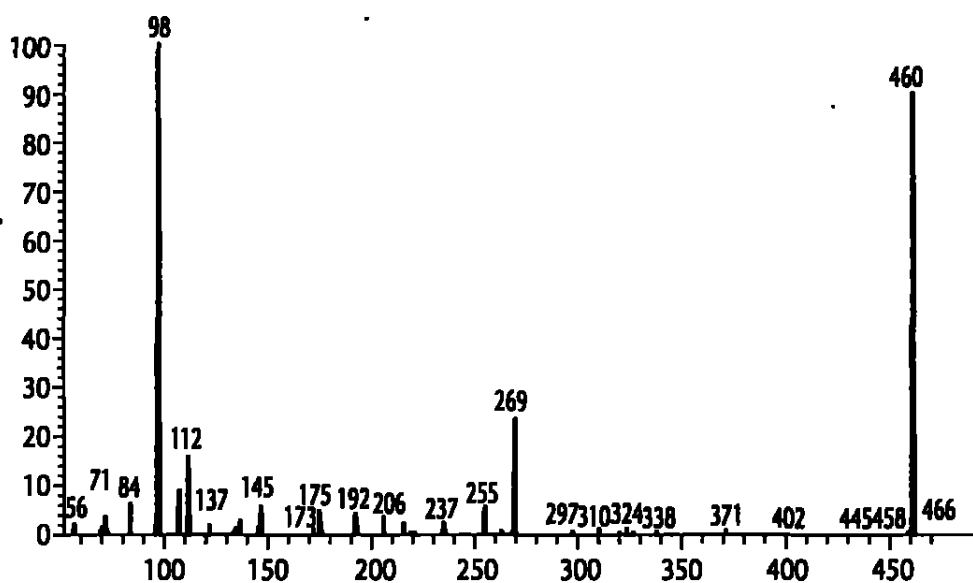


FIG. 14B

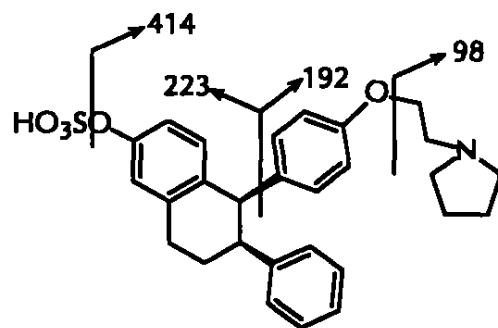


FIG. 15A

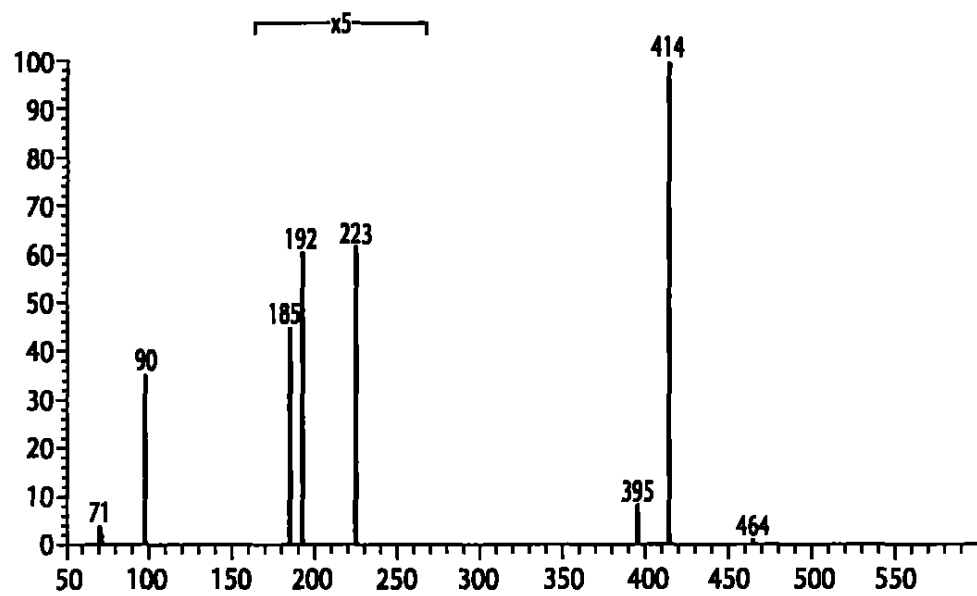


FIG. 15B

116  
~~122~~

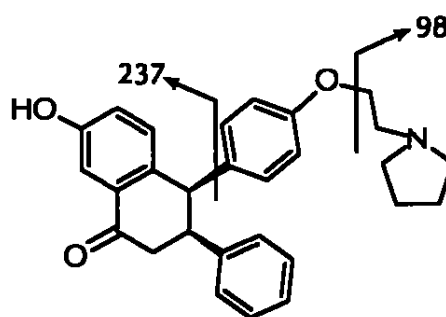


FIG. 16A

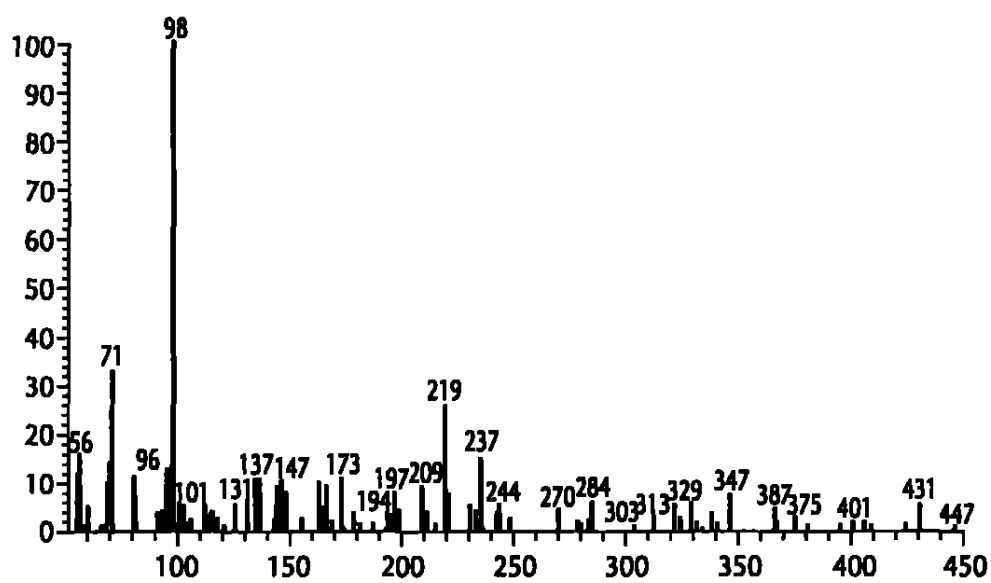


FIG. 16B

102  
+23

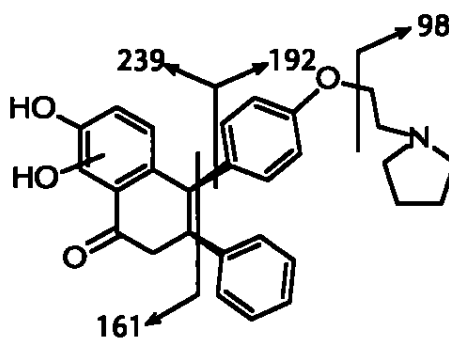


FIG. 17A

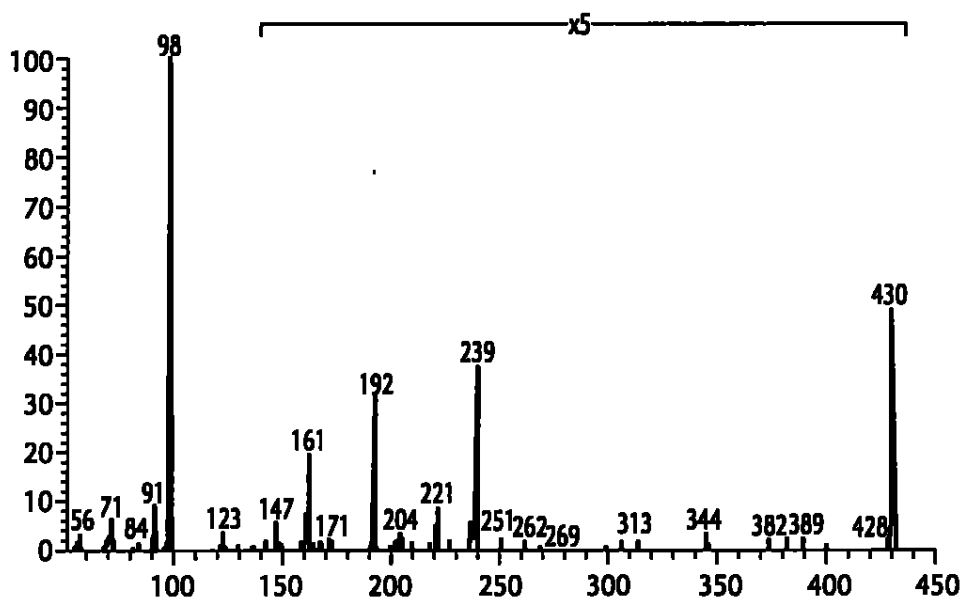


FIG. 17B

118  
127

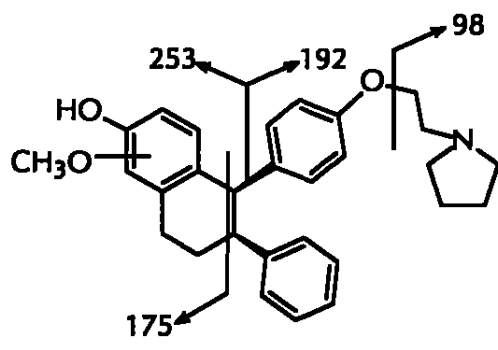


FIG. 18A

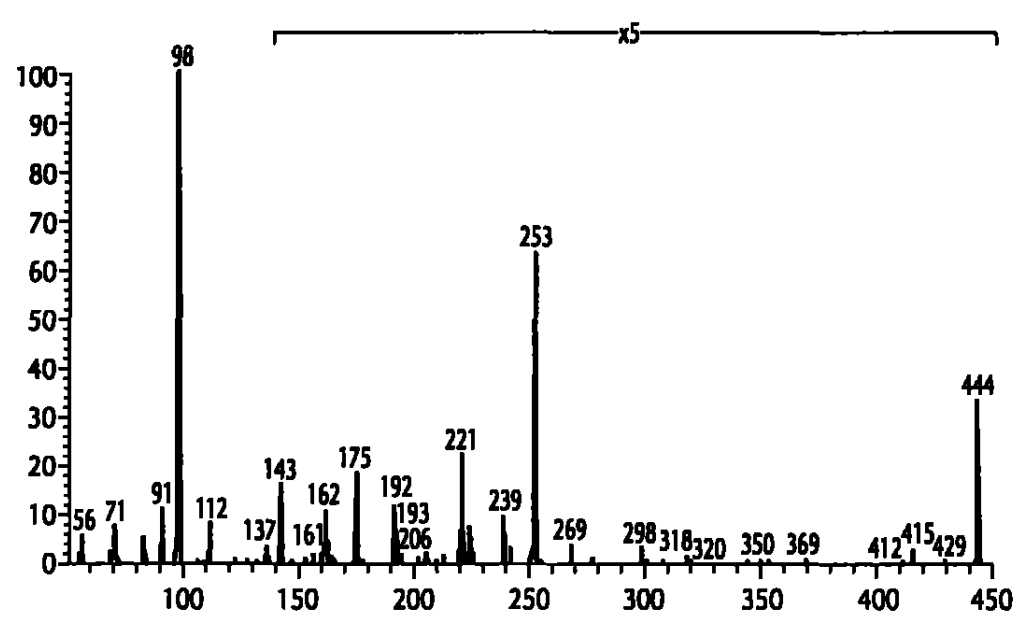


FIG. 18B

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

### PATENTE DE INVENCION [ ]

### MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

### DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

### ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

**Fech** Radicación : 01027558 00000000 Folios: 128  
Fecha (GPD): 2001-04-06 17:22:26  
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

2020  
Bogotá, D.C.

Doctor  
**CARLOS R. OLARTE**  
Apoderado

|                    |                       |                 |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>01-27558</b> |
|                    | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>         | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>      | <b>430</b>      |
|                    | <b>Oficio No.</b>     | <b>1490</b>     |
|                    | <b>Folios</b>         | <b>001</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

17 MAYO 2001

202027/202022

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