

Señor Director,  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.



Referencia : Expediente N° 10 53517  
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada  
"USO DE GESTAGENO EN COMBINACION CON UN  
ESTROGENO Y UNO O VARIOS EXCIPIENTES /  
PORTADORES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES  
PARA LA ANTICONCEPCION ORAL SIN LACTOSA"  
Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.  
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 627 del 20 de abril de 2011

Yo, *ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. Conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "USO DE GESTAGENO EN COMBINACION CON UN ESTROGENO Y UNO O VARIOS EXCIPIENTES / PORTADORES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES PARA LA ANTICONCEPCION ORAL SIN LACTOSA", cuyos titulares son BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT., y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

## 1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular DIENOGEST, ETINILESTRADIOL Y VALERATO DE ESTRADIOL. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

## 2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 05 de mayo de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20070021465 del 2007-11-05; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009059690 del 2009-05-14.

2.2. La solicitud colombiana 10 53517 objeto de la presente oposición se refiere a los gestágenos, con preferencia dienogest, acetato de clormadinona o levornogestrel en combinación con estrógenos tales como, por ejemplo, etinilestradiol, 17β-estradiol o valerato de estradiol y uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables realizan una anticoncepción oral sin lactosa. Se da una posibilidad para mejorar la prevención de la intolerancia a la glucosa en un factor que eventualmente contribuye con la mejoría, incluso en cuanto a costosos ensayos de la intolerancia a la glucosa.

2.3. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o*

procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”, tenemos que las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES 2260294 publicada el 01 de noviembre de 2006.

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a 17-Metilen-esteroides halogenados en posición 4, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, dicho documento D1 revela la combinación de una progestina y estrógenos como anticonceptivos orales en forma de cápsulas, pastillas, tabletas y píldoras, coadyuvantes tales como almidón, azúcar, sorbitol, gelatina, lubricantes, sílice y talco; la solicitud no es novedosa pues lo reclamado ya se encontraba en el arte anterior.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 53517 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con el mas importante de los tres requisitos necesarios para su protección, “La Novedad”.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud prerendida se tiene que:

2.7. **CARENCIA DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 05 de noviembre de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, la combinación de una progestina y estrógenos como anticonceptivos orales en forma de cápsulas, pastillas, tabletas y píldoras, coadyuvantes tales como almidón, azúcar, sorbitol, gelatina,

lubricantes, sílice y talco; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con el más importante de los tres requisitos de patentabilidad, “La Novedad”.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada “USO DE GESTAGENO EN COMBINACION CON UN ESTROGENO Y UNO O VARIOS EXCIPIENTES / PORTADORES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES PARA LA ANTICONCEPCION ORAL SIN LACTOSA”, cuyos titulares son BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011.

### 3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES 2260294 publicada el 01 de noviembre de 2006.

### 4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 5
- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
  - 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
  - 4.3. En las demás normas concordantes.

## 5. ANEXOS

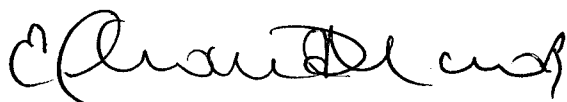
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
  - D1: ES 2260294 publicada el 01 de noviembre de 2006.

## 6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Director,



---

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ  
C.C. 51'975.664 de Bogotá  
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



No. 10-063517-00003-0000

Fecha: 2011-07-19 09:31:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- |                                                                        |                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención.              | <input type="checkbox"/> Marca Colectiva.        |
| <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad.                | <input type="checkbox"/> Marca de Certificación. |
| <input type="checkbox"/> Diseño Industrial.                            | <input type="checkbox"/> Lema Comercial.         |
| <input type="checkbox"/> Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. |                                                  |
| <input type="checkbox"/> Marcas de Productos o Servicios.              |                                                  |

②

SOLICITUD  
PUBLICADA

Número del expediente: 10-053517

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

Apoderado: J. IAN RAISBECK

Título de la nueva creación o denominación del signo: "USO DE GESTAGENO EN COMBINACION CON UN ESTROGENO Y UNO O VARIOS EXCIPIENTES / PORTADORES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES PARA LA ANTICONCEPCION ORAL SIN LACTOSA"  
Gaceta: 627

③ OPOSICION PRESENTADA POR:

|                              |                                                |                                          |                                         |
|------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| SOLICITANTE                  | Nombre: <b>LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.</b>   | IDENTIFICACIÓN                           |                                         |
|                              | Dirección: <b>Carrera 44 N° 20 C 73</b>        | C.C. <input type="checkbox"/>            | NIT <input checked="" type="checkbox"/> |
|                              | Nacionalidad o Domicilio: <b>COLOMBIA</b>      | C.E. <input type="checkbox"/>            | Otro <input type="checkbox"/>           |
|                              | Lugar de Constitución: <b>BOGOTA</b>           | Cual <u>                    </u>         |                                         |
|                              | Teléfono: <b>3692222</b> Fax: <b>3693542</b>   | Número <b>860.000.760-1</b>              |                                         |
|                              | E-mail: <u>                    </u>            |                                          |                                         |
| REPRESENTANTE<br>O APODERADO | Nombre: <b>ELINA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</b>   | IDENTIFICACIÓN                           |                                         |
|                              | Dirección: <b>CARRERA 104 N° 119-95 OF 104</b> | C.C. <input checked="" type="checkbox"/> | NIT <input type="checkbox"/>            |
|                              | Teléfono: <b>2131213</b> Fax: <b>6121979</b>   | C.E. <input type="checkbox"/>            | Otro <input type="checkbox"/>           |
|                              | E-mail: <b>negocios@optimum-co.com</b>         | Cual <u>                    </u>         |                                         |
|                              |                                                | Número <b>51.975.664</b> TP <b>83823</b> |                                         |

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art. 14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:                     

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:

*Eliana Moreno Bohorquez*

C.C. 51'975.664

TP. 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0065670

Bogotá D.C., Julio 07 de 2011 - 09:49:43

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

NI 860.000.760

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 420390541 | 06/07/2011 | 2.432.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                              | CONCEPTO                      | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES | 304.000.00   | 304.000.00   |
|       |                                                         |                               |              | \$304.000.00 |

SON: \*\*TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

\*\*\*\*

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



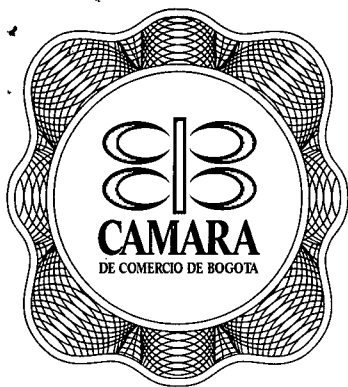
No. 10-053517- -00003-0000

Fecha: 2011-07-19 09:31:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 7 de 2011 - 09:49:44



\*01\*



\* 1 0 4 3 0 8 3 1 5 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 1 de 5

\* \* \* \* \*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : synthe@synthesis.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : synthe@synthesis.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.2078, NOTARIA 8 BOGOTA, DEL 27 DE JULIO DE 1.950, INSCRITA EL 10 DE AGOSTO DE 1.950, BAJO EL NO. 21.766 DEL LIBRO RESPECTIVO ACLARADA POR ESCRITURA NO. 3608 DEL 8 DE OCTUBRE DE 1.956 NOTARIA 8 DE BOGOTA INSCRITA EN ESTA - CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE OCTUBRE DE 1.956 BAJO EL NO. 35.547 DEL LIBRO RESPECTIVO, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: "LABORATORIOS BALBAG".

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3997 OTORGADA EN LA NOTARIA 8 DE BOGOTA EL 24 DE NOVIEMBRE DE 1.952, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 1 DE DICIEMBRE DE 1.952, BAJO EL NUMERO 26.158 DEL LIBRO RESPECTIVO, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: "LABORATORIOS --- BALBAG" POR EL DE "LABORATORIO SYNTHESIS" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. - DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS - BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

**CERTIFICA:**

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NÚMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

**CERTIFICA:**

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SNTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

**CERTIFICA:**

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SNTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

**CERTIFICA:**

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

**CERTIFICA:**

**REFORMAS:**

| ESCRITURAS NO. | FECHA        | NOTARIA      | INSCRIPCION              |
|----------------|--------------|--------------|--------------------------|
| 4471           | 18-XII-1.956 | 8 BTA.       | 22-XII-1.956 NO. 36.077  |
| 3322           | 31-XII-1.958 | 8 BTA.       | 12-I-1.959 NO. 42.034    |
| 2322           | 22-IX-1.961  | 8 BTA.       | 29-IX-1.961 NO. 51.161   |
| 290            | 2-II-1.967   | 6 BTA.       | 24-II-1.967 NO. 71.304   |
| 8545           | 16-XII-1.967 | 6 BTA.       | 26-I-1.968 NO. 75.041    |
| 4679           | 20-XII-1.967 | 8 BTA.       | 26-I-1.968 NO. 75.042    |
| 3010           | 14-V-1.968   | 6 BTA.       | 30-V-1.968 NO. 76.244    |
| 2931           | 4-V-1.970    | 6 BTA.       | 18-V-1.970 NO. 84.983    |
| 5656           | 13-VII-1.970 | 6 BTA.       | 13-VIII-1.970 NO. 86.126 |
| 3487           | 15-VII-1.971 | 3 BTA.       | 29-VII-1.971 NO. 90.980  |
| 4638           | 10-VII-1.984 | 11 BTA.      | 27-VIII-1.984 NO.157.001 |
| 1443           | 14-III-1.985 | 11 BTA.      | 26- III-1.985 NO.167.627 |
| 724            | 11- II-1.985 | 1 BTA.       | 21- II-1.985 NO.165.940  |
| 4836           | 11-VIII-1986 | 1 BTA.       | 23- IX -1.986 NO.197.784 |
| 5659           | 15- IX -1986 | 1 BTA.       | 23- IX -1.986 NO.197.784 |
| 6326           | 16- X -1987  | 1 BTA.       | 23- X -1.987 NO.221.604  |
| 5164           | 21-VIII-1990 | 1 BTA.       | 3- IX -1.990 NO.303.579  |
| 9244           | 23-XII- 1991 | 1 STAFE.BTA. | 8-I -1.992 NO.351.255    |
| 8145           | 15- X - 1992 | 1 STAFE.BTA. | 16- X-1.992 NO.382.488   |
| 1374           | 26- III-1993 | 1 STAFE.BTA. | 19- III-1993 NO.399972   |
| 3120           | 01-VI-1.995  | 1A.STAFE BTA | 23-VI- 1.995 NO.498.060  |
| 5435           | 17-IX-1.996  | 1A.STAFE BTA | 30-IX- 1.996 NO.556.909  |
| 5435           | 17-IX-1.996  | 1A.STAFE BTA | 01- X- 1.996 NO.557.146  |
| 5435           | 17-IX-1.996  | 1A.STAFE BTA | 02- X- 1.996 NO.557.301  |
| 5942           | 7-X -1.996   | 1A.STAFE BTA | 11- X- 1.996 NO.558.222  |
| 6305           | 24-X--1.996  | 1A.STAFE BTA | 07-XI--1.996 NO.561.207  |
| 6929           | 25-XI-1.996  | 1A.STAFE BTA | 12-XII-1.996 NO.565.961  |
| 787            | 19-II-1.997  | 1A.STAFE BTA | 25-II -1.997 NO.575.141  |



~~GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.~~

CERTIFICA:

CAPITAL:

**\*\* CAPITAL AUTORIZADO \*\***

VALOR : \$20,000,000,000.00  
NO. DE ACCIONES : 20,000,000.00  
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**\*\* CAPITAL SUSCRITO \*\***

VALOR : \$18,091,180,000.00  
NO. DE ACCIONES : 18,091,180.00  
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**\*\* CAPITAL PAGADO \*\***

VALOR : \$18,091,180,000.00  
NO. DE ACCIONES : 18,091,180.00  
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD CONTARÁ CON UN GERENTE, QUIEN TENDRÁ DOS SUPLENTE DENOMINADOS SUBGERENTES, QUIENES LO REEMPLAZARÁN EN LAS FALTAS OCASIONALES, TEMPORALES O ABSOLUTAS DE AQUEL.

CERTIFICA:

**\*\* NOMBRAMIENTOS \*\***

QUE POR ACTA NO. 127 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01430759 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                | IDENTIFICACION       |
|-----------------------|----------------------|
| GERENTE               |                      |
| PALACIOS LUIS ALBERTO | C.E. 000000000319788 |

QUE POR ACTA NO. 117 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01390261 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

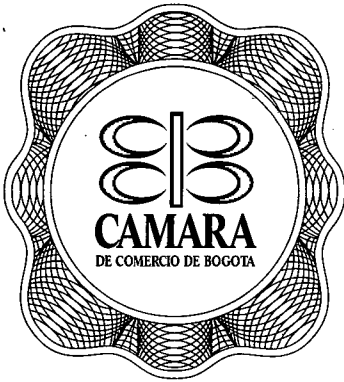
| NOMBRE                 | IDENTIFICACION       |
|------------------------|----------------------|
| SUBGERENTE             |                      |
| MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO | C.C. 000000008317044 |

QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                          | IDENTIFICACION       |
|---------------------------------|----------------------|
| SUBGERENTE                      |                      |
| PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER | P.P. 000000036717704 |

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C)



\*01\*



\* 1 0 4 3 0 8 3 1 7 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 3 de 5

\* \* \* \* \*

CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

## CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 654 DE LA NOTARIA 01 DE BOGOTA D.C., DEL 20 DE FEBRERO DE 2009, INSCRITA EL 02 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NO. 15209 DEL LIBRO V, COMPARECIO ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NO. 8.317.044 EN SU CALIDAD DE DELEGADO GENERAL SUPLENTE DEL SOCIO GESTOR LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL SEÑOR ANDRES FERNANDO MOLLAJOLI CENTURION, IDENTIFICADO CON CÉDULA DE EXTRANJERÍA NO. 351.283 QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD QUE REPRESENTO, ACTUÉ CON LAS MÁS AMPLIAS FACULTADES EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA, EN LOS SIGUIENTES ASUNTOS 1. PARTICIPAR EN CALIDAD DE SOCIO, ACCIONISTA O EMPRESARIO EN PERSONAS JURÍDICAS COLOMBIANAS, CONSTITUIDAS O POR CONSTITUIRSE, EN EL PORCENTAJE QUE LA APODERADA AQUÍ NOMBRADA ESTIME CONVENIENTE A NUESTROS INTERESES, CON FACULTAD PARA ENTREGAR LAS SUMAS CORRESPONDIENTES AL PAGO DEL MISMO; 2. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS; 3. REPRESENTAR A LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., EN LAS

~~REUNIONES ASAMBLEA GENERAL O JUNTAS EN LAS CUALES TENGA INTERÉS;~~ 4. EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRÉSTAMOS DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS, OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES Y RECIBIRLOS EN PAGO; 5. CELEBRAR ASÍ MISMO OPERACIONES RELACIONADAS CON LA PROTECCIÓN DE SUS BIENES, NEGOCIOS Y PERSONAS A SU SERVICIO; 6. CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTAS EN PARTICIPACIÓN, SEA COMO PARTÍCIPE ACTIVA O COMO PARTÍCIPE INACTIVA; 7. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES; 8. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. 9. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEA CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES; 10. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. 11. NOTIFICARSE VÁLIDAMENTE DE AQUELLOS ACTOS DEL ORDEN ADMINISTRATIVO O JUDICIAL QUE SE FORMULEN CONTRA LA SOCIEDAD, ASÍ CÓMO ABSOLVER INTERROGATORIOS CON CAPACIDAD PARA CONFESAR; 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A. 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SÍNTESIS LTDA. & CIA S.C.A., RECAUDAR O RECIBIR POR SUS FRUTOS Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN. 13. ENAJENAR, ADQUIRIR, PERMUTAR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES, PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTIIESIS LTDA & CIA S.C.A, SIN LÍMITE DE CUANTIA. 14. ENAJENAR, PERMUTAR, ADQUIRIR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES E INMUEBLES PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MAS ALTO EN LA FECHA DE CELEBRACIÓN Y TENGA RELACIÓN DIRECTA CON EL DESARROLLO SOCIAL, ASÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DE LA SOCIEDAD GESTORA. 15. TOMAR DINERO EN MUTUO, CON FACULTAD PARA ESTIPULAR TODO TIPO DE INTERESES, PLAZOS Y DEMÁS CONDICIONES Y CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTA CORRIENTE; 16. GIRAR, ORDENAR GIRAR, ENDOSAR, PROTESTAR, OTORGAR, ACEPTAR ORDENAR AVALÚOS Y HACER TODA CLASE DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON TÍTULOS VALORES CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MÁS ALTO EN LA FECHA DE SU CELEBRACIÓN, SÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD GESTORA. 17. PRESENTAR DECLARACIÓN DE RENTA, PATRIMONIO, IMPUESTOS A LAS VENTAS EN ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS NACIONES Y MUNICIPALES E INTERPONER LOS RECURSOS Y DECLARACIONES PERTINENTES CONTRA ACTOS DE DICHA ADMINISTRACIÓN CON FACULTAD PARA DEFENDER LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD EN ÉSTA MATERIA. 18. DESIGNAR APODERADO ESPECIAL PARA CADA PROCESO JUDICIAL O ADMINISTRATIVO. 19. PRÉSENTAR RECURSOS POR VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR 20. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES 21. PRESENTAR DEMANDAS



\*01\*



\* 1 0 4 3 0 8 3 1 8 \*

14

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 4 de 5

\* \* \* \* \*

ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES 22. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.308 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F. SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G. OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS, RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR, RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE

~~RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. I. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES. N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.~~

CERTIFICA:

**\*\* REVISOR FISCAL \*\***

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 28 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397034 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                       | IDENTIFICACION       |
|------------------------------|----------------------|
| REVISOR FISCAL PRINCIPAL     |                      |
| AGUILLON ROJAS SANDRA MILENA | C.C. 000000047436442 |
| REVISOR FISCAL SUPLENTE      |                      |

|                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA | C.C. 000001032358923 |
|-----------------------------|----------------------|

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                          | IDENTIFICACION         |
|---------------------------------|------------------------|
| REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA |                        |
| DELOITTE & TOUCHE LTDA          | N.I.T. 000008600058134 |

CERTIFICA:

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO: QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RESERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIENTO PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

FECHA DE CONFIGURACION DE LA SITUACION DE CONTROL : 2011-05-31

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 9 DE MARZO DE 2011, INSCRITO EL 18 DE MARZO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01462396 DEL LIBRO IX, COMUNICO LA SOCIEDAD MATRIZ:

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL CON LA SOCIEDAD DE LA



\*01\*



\* 1 0 4 3 0 8 3 1 9 \*

15

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE PALOQUEMAO

11 DE JULIO DE 2011

HORA 09:05:06

R032000738

PAGINA: 5 de 5

\* \* \* \* \*

# REFERENCIA.

## CERTIFICA:

\*\*\* ACLARACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL \*\*\*  
SE ACLARA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL  
NO. 01462396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE  
INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

## CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

\*\*\*\*\*

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

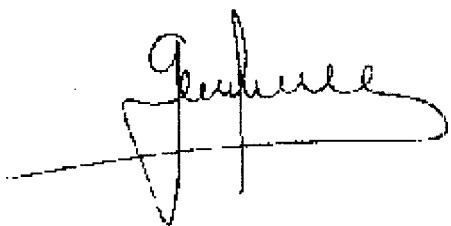
\* \* \* EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE \* \* \*  
\* \* \* FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO \* \* \*

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A [www.supersociedades.gov.co](http://www.supersociedades.gov.co) PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,  
VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

A handwritten signature in dark ink, appearing to be a stylized name, possibly 'García', written over a horizontal line.

ANEXO



11 Número de publicación: **2 260 294**  
51 Int. Cl.:  
**C07J 13/00** (2006.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61P 5/28** (2006.01)  
**A61P 5/34** (2006.01)

12 **TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA** T3  
86 Número de solicitud europea: **01978315 .8**  
86 Fecha de presentación : **29.08.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1423407**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54 Título: **17-metilen-esteroides halogenados en posición 4, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.**

|                                                                            |                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 Prioridad: <b>04.09.2000 DE 100 43 846</b>                              | 73 Titular/es: <b>Schering AG.<br/>Mullerstrasse 178<br/>13353 Berlin, DE</b>                                                                                                 |
| 45 Fecha de publicación de la mención BOPI:<br><b>01.11.2006</b>           | 72 Inventor/es: <b>Menzenbach, Bernd;<br/>Elger, Walter;<br/>Droescher, Peter;<br/>Hillisch, Alexander;<br/>Kaufmann, Günter;<br/>Schweikert, Hans-Udo y<br/>Müller, Gerd</b> |
| 45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:<br><b>01.11.2006</b> | 74 Agente: <b>Lehmann Novo, María Isabel</b>                                                                                                                                  |

**AVISO:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 260 294 T3

DESCRIPCIÓN

17-Metilen-esteroides halogenados en posición 4, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

El invento se refiere a 17-metilen-esteroides, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

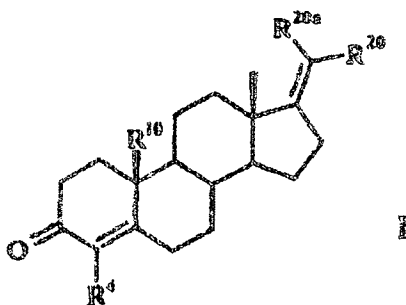
Los compuestos conformes al invento poseen un perfil de acción con un carácter híbrido, en el sentido de que actúan como agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa y al mismo tiempo como gestágenos. Por lo tanto, son apropiados para el tratamiento de enfermedades, que en varones y mujeres son consecuencia de un nivel aumentado de andrógenos en determinados órganos y tejidos. En unión con otras sustancias hormonales, tales como un estrógeno, testosterona o bien un andrógeno fuerte, los compuestos conformes al invento son apropiados como agentes anticonceptivos para mujeres y varones.

En el caso de las mujeres, unos niveles elevados de 5 $\alpha$ -dihidroxi-progesterona pueden contribuir a graves trastornos de la situación emotiva en el caso del síndrome premenstrual. Sobre estos trastornos se puede influir asimismo de una manera favorable mediante una inhibición de la 5 $\alpha$ -reductasa. La simultánea presencia de un efecto gestágeno conduce en los casos de los sexos masculino y femenino a una inhibición de la función de las gónadas. Este efecto es deseado cuando con el tratamiento se tenga que conseguir un efecto antifértil o también una inhibición de la secreción hormonal de las gónadas. Puesto que, en el caso de mujeres embarazadas con un feto masculino, la inhibición de la 5 $\alpha$ -reductasa puede perturbar de una manera irreversible al desarrollo sexual del feto, es muy deseada una suspensión de la fertilidad que está acompañada con una terapia antiandrógena. Posibles indicaciones son enfermedades de la próstata, una alopecia de tipo masculino, un acné y un hirsutismo. En el caso de mujeres adecuadamente dispuestas, se pueden aliviar las molestias que aparecen en el caso del síndrome premenstrual.

La cita de Chemical Abstracts 62:11871e describe el compuesto 4-cloro-17-metilen-4-androsten-3-ona, pero no describe ninguna actividad biológica de este compuesto. El documento de solicitud de patente internacional WO-A-02/00681 describe el compuesto 4-cloro-20 $\xi$ -fluoro-21-hidroxi-4,17(20)-dien-3-ona, que también se puede encontrar en el documento de prioridad del 27 de Junio de 2000. Este documento es, por lo tanto, estado de la técnica de acuerdo con el artículo 54(3)(4) del EPU (Convenio sobre la Concesión de Patentes Europeas). La cita de Chemical Abstracts 122:001,349 describe el compuesto 4-fluoro-progesterona, que inhibe a la 5-alfa-reductasa. La cita de Chem. Pharm. Bull. tomo 47(9) páginas 1232-1236 (1999) describe diferentes compuestos de 4-halo-17 $\alpha$ -hidroxi/aciloxi-progesteronas, que inhiben a la 5-alfa-reductasa. La cita de J. Med. Chem. tomo 38(9), páginas 1456-1461 (1995) describe los compuestos 4-cloro-17 $\beta$ -[N-t-butil-carbamoyl]-androst-4-en-3-ona y 4-bromo-17 $\beta$ -[N-t-butil-carbamoyl]-androst-4-en-3-ona, que inhiben a la 5-alfa-reductasa. La cita de Chemical Abstracts 110: 005,461 describe el compuesto 4-cloro-20-hidroximetil-pregn-4-en-3-ona, que inhibe a la 5-alfa-reductasa. El documento de patente de los EE.UU. US-A-3.146.239 describe los compuestos 4-cloro-19-norprogesterona y 4-bromo-19-norprogesterona, que tienen una actividad gestágena. El documento US-A-3.232.960 describe compuestos de 4-fluoro-progesterona, que tienen una actividad gestágena. El documento WO-A-98/33506 describe el compuesto 20-ciano-pregn-4,17(20)-dien-3-ona, que inhibe a la 5-alfa-reductasa. La cita de Ciencia (Mex) tomo 22(1-2) páginas 35-37 describe el compuesto pregna-4,17(20)-dien-3-ona, que tiene una pequeña actividad gestágena. El documento de solicitud de patente europea EP-A-077.040 describe el compuesto 20-ciano-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona, que tiene una actividad gestágena.

Por lo tanto, es misión del presente invento poner a disposición compuestos que actúen como inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa y al mismo tiempo como gestágenos.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante 17-metilen-esteroides de la fórmula general I



en la que

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

## ES 2 260 294 T3

R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado,

R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o uno de los radicales R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, y el otro radical significa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, con excepción de los compuestos: 4-cloro-17-metilen-4-androsten-3-ona y 4-cloro-20ξ-fluoro-21-hidroxi-pregna-4,17(20)-dien-3-ona.

R<sup>4</sup> puede significar, junto a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un pseudohalógeno, tal como un grupo cianato, tiocianato, ciano o azido, siendo preferido un átomo de bromo o un grupo ciano, y siendo especialmente preferido un átomo de cloro.

R<sup>10</sup> puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, siendo ejemplos de grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> lineales y respectivamente ramificados los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc.-butilo. De manera preferida R<sup>10</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> pueden representar, por un lado, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. De manera preferida, R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> significan en este caso, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo -CH<sub>2</sub>OH.

Por lo demás, uno de los radicales R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> puede significar un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, y el otro radical puede significar un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un pseudohalógeno, tal como un grupo cianato, tiocianato, ciano o azido. Ejemplos de grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> lineales y respectivamente ramificados son los grupos expuestos para R<sup>10</sup>. Los grupos hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineales y respectivamente ramificados se derivan de los grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> lineales y respectivamente ramificados, precedentemente mencionados, estando reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno por grupos hidroxi.

De manera preferida, en este caso uno de los radicales R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el otro radical significa un átomo de halógeno, de manera preferida un átomo de flúor, de manera especialmente preferida un átomo de cloro o bromo, o un pseudohalógeno, de manera preferida un grupo azido o tiocianato, de manera especialmente preferida un grupo ciano.

En el caso de R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> son ejemplos de grupos alquilo de C<sub>1-4</sub> lineales y respectivamente ramificados, los grupos expuestos para R<sup>10</sup>. Grupos hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineales y respectivamente ramificados, se derivan de estos grupos alquilo de C<sub>1-4</sub>, estando reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno por grupos hidroxi, tal como en particular en un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH con n = de 1 a 4.

Son preferidos en sumo grado los siguientes compuestos:

- 1) E-17-clorometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 2) E-17-cianometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 3) Z-17-cianometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 4) Z-20-ciano-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 5) Z-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 6) E-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 7) E-17-bromometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 9) Z-4,20-dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 10) Z-20-bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 11) E-17-clorometilen-4-ciano-androst-4-en-3-ona,
- 12) E-17-clorometilen-4-cloro-androst-4-en-3-ona,
- 13) E-21-hidroxi-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona y
- 14) Z-21-hidroxi-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona.

Son objeto del presente invento, además, unas composiciones farmacéuticas, que como sustancias activas contienen por lo menos un 17-metilen-esteroide de la fórmula general I, conteniendo estas composiciones eventualmente

apropiadas sustancias coadyuvantes y de vehículo, y la utilización de estos compuestos para la preparación de medicamentos, en particular para las indicaciones que se señalan más adelante.

La cantidad que se ha de administrar de un compuesto de la fórmula general I fluctúa dentro de un amplio intervalo y puede cubrir cualquier cantidad eficaz. Dependiendo del estado que se haya de tratar y del tipo de la administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser de 0,01  $\mu\text{g/kg}$  - 10  $\text{mg/kg}$  de peso corporal, preferiblemente de 0,04  $\mu\text{g/kg}$  - 1  $\text{mg/kg}$  de peso corporal, por día.

En un ser humano esto corresponde a una dosis de 0,8  $\mu\text{g}$  a 800  $\text{mg}$ , preferiblemente de 3,2  $\mu\text{g}$  a 80  $\text{mg}$ , por día.

Una unidad de dosis contiene, conforme al invento, de 1,6  $\mu\text{g}$  a 200  $\text{mg}$  de uno o varios compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos conformes al invento son apropiados para la preparación de composiciones y formulaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas y respectivamente los medicamentos contienen como sustancia activa uno o varios de los compuestos conformes al invento, eventualmente en mezcla con otras sustancias eficaces farmacológicamente o bien farmacéuticamente. La preparación de los medicamentos se efectúa de una manera conocida, pudiéndose utilizar las conocidas y usuales sustancias coadyuvantes farmacéuticas, así como otros agentes de vehículo y diluyentes usuales.

Como tales sustancias de vehículo y coadyuvantes entran en cuestión, por ejemplo, aquellas que se recomiendan y respectivamente se indican en las siguientes citas bibliográficas como sustancias coadyuvantes para la farmacia, la cosmética y sectores colindantes: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie [Enciclopedia de Ullman de la Química Técnica], tomo 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences [Revista de las Ciencias Farmacéuticas], tomo 52 (1963), páginas 918 y siguientes, H. v. Czetsch Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete [Sustancias coadyuvantes para farmacia y sectores colindantes]; Pharm. Ind. fascículo 2, 1961, páginas 72 y siguientes; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Diccionario de las sustancias coadyuvantes para la farmacia, la cosmética y sectores colindantes], Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, por ejemplo por vía intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos se pueden implantar también en un tejido.

Para la administración por vía oral entran en cuestión cápsulas, píldoras, tabletas, grageas, etc. Las unidades de dosificación pueden contener, junto a la sustancia activa, un vehículo farmacéuticamente compatible, tal como por ejemplo un almidón, un azúcar, sorbita, gelatina, agentes de deslizamiento, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración por vía parenteral, las sustancias activas pueden estar disueltas o suspendidas en un agente diluyente fisiológicamente compatible. Como agentes diluyentes se utilizan con mucha frecuencia aceites con o sin la adición de un agente solubilizante, de un agente tensioactivo (activo superficialmente), o de un agente suspendedor o emulsionante. Ejemplos de aceites utilizados son aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos se pueden administrar también en forma de una inyección de depósito o de una formulación para implantes, que pueden estar formuladas de tal manera que se haga posible una liberación retardada de las sustancias activas.

Los implantes pueden contener como materiales inertes, por ejemplo, polímeros biológicamente degradables o siliconas sintéticas, tales como por ejemplo un caucho de silicona. Las sustancias activas pueden ser incorporadas, además de esto, para la aplicación por vía percutánea, por ejemplo en un parche o emplastro.

Para la preparación de sistemas intravaginales (p. ej., anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (p. ej., pesarios, espirales, IUS's, Mirena®), cargados con compuestos activos de la fórmula general I, destinados a la administración por vía local son apropiados diferentes polímeros, tales como, por ejemplo, polímeros de siliconas, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, polietilenos o polipropilenos.

Con el fin conseguir una mejor biodisponibilidad de la sustancia activa, los compuestos se pueden formular también como clatratos con ciclodextrinas. Para esto, los compuestos se hacen reaccionar con  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrina o con derivados de éstas (documento de solicitud de patente PCT/EP95/02656 = WO-A-96/02277).

Conforme al invento, los compuestos de la fórmula general I pueden también ser encapsulados con liposomas.

Los compuestos, tanto después de una administración por vía oral como también después de una administración por vía parenteral, se pueden emplear para las siguientes indicaciones.

Los compuestos conformes al invento poseen un perfil de acción con un carácter híbrido. Ellos son agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, y además de esto actúan también como gestágenos. Por lo tanto, son apropiados para el tratamiento de enfermedades, que en determinados órganos y tejidos son la consecuencia de un nivel elevado de

ES 2 260 294 T3

andrógenos en los casos de los varones y las mujeres. En el caso de las mujeres, unos niveles elevados de 5α-dihidroprogesterona pueden contribuir a graves trastornos de la situación emotiva en el caso del síndrome premenstrual. Sobre ésta se puede influir favorablemente mediante inhibición de la 5α-reductasa.

La simultánea presencia de un efecto gestágeno en los casos de los compuestos conformes al invento conduce en los casos de los sexos masculino y femenino a una inhibición de la función de las gónadas. Este efecto es deseado cuando con el tratamiento se tenga que conseguir un efecto antifértil o también una inhibición de la secreción hormonal de las gónadas. Esto se da frecuentemente el caso con enfermedades de la próstata (hiperplasia benigna de la próstata). Indicaciones posibles son, junto a enfermedades de la próstata, la contracepción en los casos de ambos sexos, una alopecia de tipo masculino, un acné y un hirsutismo. En unión con otras sustancias hormonales, tales como un estrógeno, testosterona y respectivamente un andrógeno fuerte, los compuestos conformes al invento son apropiados como agentes anticonceptivos para mujeres y respectivamente para varones. En el último de los casos, el efecto de la testosterona en la próstata se puede debilitar mediante inhibición de la 5α-reductasa, mientras que la actividad gestágena refuerza el efecto en la gónada masculina, es decir la inhibición de la espermatogénesis.

Si los compuestos conformes al invento se emplean para la contracepción femenina, ellos se pueden emplear a solas o en unión con un estrógeno. Como estrógenos son apropiados fundamentalmente todos los compuestos eficaces como estrógenos: estrógenos, que se pueden utilizar, son por ejemplo etinil-estradiol, 17β-estradiol así como sus ésteres, tales como el 3-benzoato de estradiol, los 17-valerato, -cipionato, -undecilato y -enantato de estradiol y/u otros ésteres de estradiol (documentos US-A-2.611.773, US-A-2.990.414, US-A-2.054.271, US-A-2.225.419 y US-A-2.156.599) y estrógenos conjugados. Se pueden utilizar asimismo, conforme al invento, 3-sulfamatos de estradiol, etinil-estradiol y estrona, por ejemplo N,N-dimetil-sulfamato de estrona, N,N-dietil-sulfamato de estrona, 3-N,N-dimetil-sulfamato de etinil-estradiol, 3-N,N-dietil-sulfamato de etinil-estradiol, 3-N,N-tetrametilen-sulfamato de etinilestradiol, sulfamato de estrona, 3-sulfamato de estradiol, 3-N,N-dimetil-sulfamato de estradiol, 3-N,N-dietil-sulfamato de estradiol, 3-sulfamato de etinil-estradiol, todos los cuales constituyen profármacos de los correspondientes compuestos 3-hidroxílicos (W. Elger y colaboradores, en J. Steroid Biochem. Molec. Biol., volumen 55 nº 3/4, 395-403, 1995; y los documentos de solicitudes de patentes alemanas DE 44.29.398 A1 y DE 44.29.397 A1).

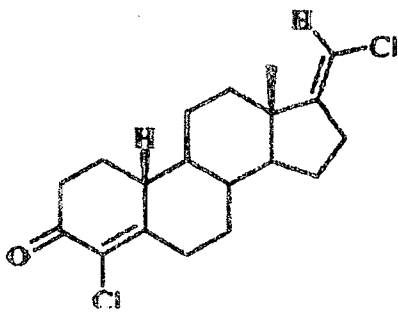
Si los compuestos conformes al invento se emplean para la contracepción masculina, ellos se pueden utilizar a solas o en unión con testosterona o respectivamente con un andrógeno fuerte.

En las siguientes Tablas 1 y 2 se exponen datos de la actividad de 5α-reductasa del tipo 2 en materiales homogeneizados de piel genital, y datos *in vivo* acerca de la actividad gestágena.

TABLA 1

Actividad de 5α-reductasa del tipo 2 en materiales homogeneizados de piel genital en condiciones optimizadas a un pH de 5,5 (CI<sub>50</sub> [= concentración inhibidora del 50%] (nM))

Fijación a receptores de progesterona en un citosol de útero, de conejo, primado  
Trazador: 3H-ORG 2058/condiciones de incubación 0-4°C; 18 h  
Sustancia de referencia: progesterona = 100%

| Compuesto                                                                                                               | CI <sub>50</sub> (nM) | PR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----|
| Progesterona = 100 %                                                                                                    |                       |    |
| <div><div>(1)</div><div></div></div> | 250                   | 60 |

ES 2 260 294 T3

TABLA 2

*Datos in vivo acerca de la actividad gestágena.*

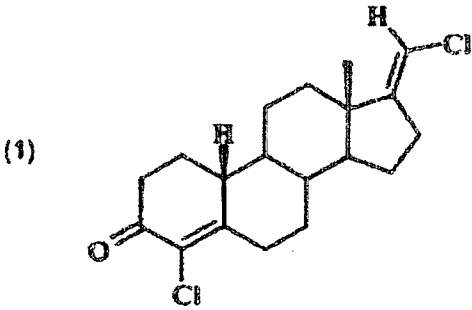
5 Ensayo de conservación del embarazo, en un ratón después de una aplicación por vía s.c. (subcutánea)

| 10 | Compuesto | Dosificación<br>mg/animal/día<br>s.c. | Tasa de los<br>embarazos<br>Conservados |
|----|-----------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
|----|-----------|---------------------------------------|-----------------------------------------|

15

20

25



1,0

0,1

5/5

0/5

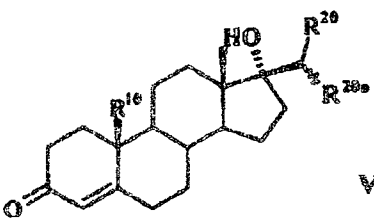
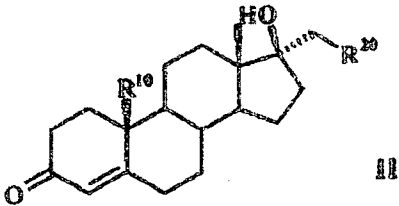
30

Los datos expuestos en las Tablas 1 y 2 demuestran el perfil de acción con carácter híbrido de los compuestos conformes al invento, que actúan como agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa y como gestágenos.

35

Los 17-metilen-esteroides de la fórmula general I, conformes al invento, son obtenibles a partir de compuestos de la fórmula general II y de la fórmula general V.

40



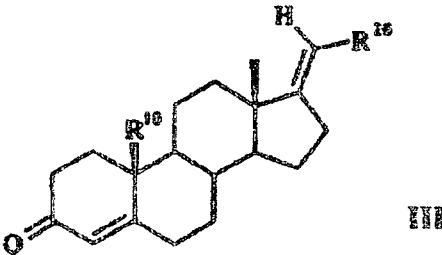
45

Ellos se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II en el seno de un disolvente aprótico, preferiblemente en el seno de piridina o trietilamina, con un cloruro de ácido, preferiblemente cloruro de tionilo o bien oxiclorigeno de fósforo, para dar un compuesto de la fórmula general III,

50

55

60



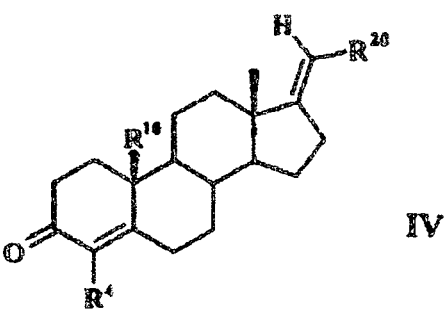
65 éste, de una manera en sí conocida, se somete a una epoxidación con una mezcla de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y NaOH en el seno de un alcohol, preferiblemente metanol o etanol, el resultante 4,5-epóxido se abre con compuestos nucleófilos, tales como un halogenuro (halogenuro de hidrógeno) o un pseudohalogenuro, en el seno de un disolvente aprótico dipolar, preferiblemente DMSO (dimetil-sulfóxido) o DMPU, dioxano o acetona, para dar halógeno- y respectivamente pseudohalógeno-hidrinas, y éstas seguidamente se deshidratan mediante mediación catalítica por un ácido inorgánico, un

ácido carboxílico o un ácido sulfónico, tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico o ácido p-tolueno-sulfónico, en el seno de un disolvente prótico o aprótico, tal como metanol o acetona, para dar un compuesto de la fórmula general IV

5

10

15



20

en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, teniendo R<sup>10</sup> el significado precedentemente indicado y significando R<sup>20</sup> un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub>, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

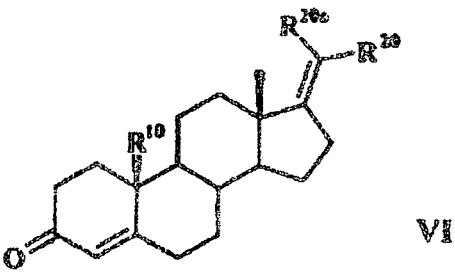
25

Además, se obtienen 17-metilen-esteroides de la fórmula general I haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general V en el seno de un disolvente aprótico, preferiblemente en el seno de piridina o trietilamina, con un cloruro de ácido, preferiblemente cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo, para dar un compuesto de la fórmula VI,

30

35

40



45

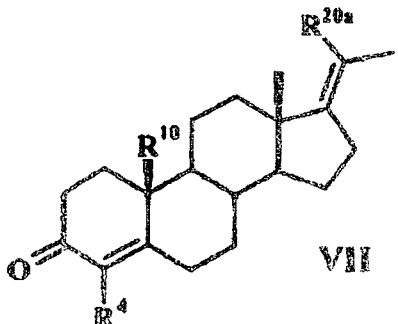
éste se somete, de una manera de por sí conocida, a una epoxidación con una mezcla de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y NaOH en el seno de un alcohol, preferiblemente metanol o etanol, el resultante 4,5-epóxido se abre con un compuesto nucleófilo, tal como un halogenuro (halogenuro de hidrógeno) o un pseudohalogenuro, en el seno de un disolvente aprótico dipolar, preferiblemente DMSO ó DMPU, dioxano o acetona, para dar una halógeno- y respectivamente pseudohalógeno-hidrina, y ésta seguidamente se deshidrata mediante mediación catalítica por un ácido inorgánico, un ácido carboxílico o un ácido sulfónico, tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico o ácido p-tolueno-sulfónico, en el seno de un disolvente prótico o aprótico, metanol o acetona, para dar un compuesto de la fórmula general VII.

50

55

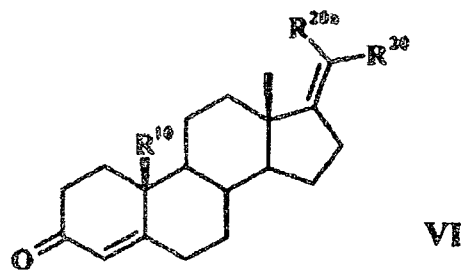
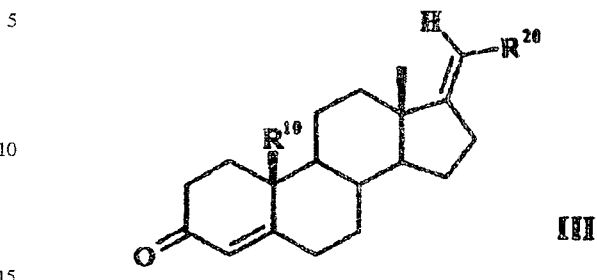
60

65

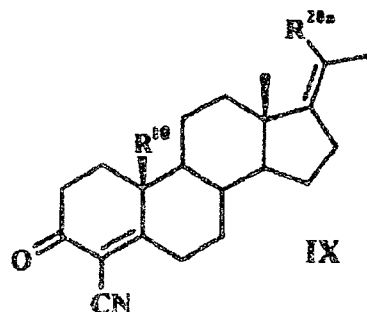
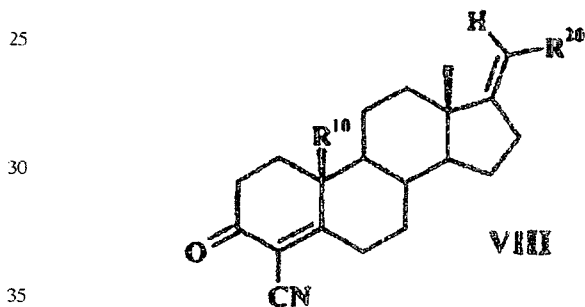


ES 2 260 294 T3

Finalmente, se pueden obtener otros 17-metilen-esteroides de la fórmula general I, haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas generales III y VI



de una manera de por sí conocida (M. Haase-Held, M. Mattis y J. Mann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2999, 1992) con una mezcla de  $\text{NaIO}_4$  y  $\text{KMnO}_4$  en el seno de alcoholes, preferiblemente en el seno de t-BuOH, para dar los 3,5-seco-cetoácidos, éstos se transforman con una mezcla de  $\text{AC}_2\text{O}$  y  $\text{AcCl}$  en las lactonas insaturadas, y éstas se hacen reaccionar con una mezcla de n-BuLi y  $\text{CH}_3\text{CN}$  en el seno de un disolvente aprótico dipolar, tal como THF, para dar los compuestos de las fórmulas generales VIII y IX.



Los compuestos de las fórmulas III y IV se pueden obtener también mediante una carbonil-olefinación de acuerdo con WITTIG, HORNER y PETERSON.

El invento se explica con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

Z-4,20-Dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

A) Z-20-Dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

9,74 mmol (3,28 g) de (20)R-cloro-19-norpregn-4-en-3-on-17-ol se disuelven en 34 ml de piridina. Mediando ligero enfriamiento se añaden gota a gota, mediando agitación, 12,66 mmol (0,92 ml) de cloruro de tionilo. Bajo un gas protector (argón) se agita durante aproximadamente 1 hora y a continuación la solución de reacción se añade a un agua enfriada con hielo, ajustada con ácido clorhídrico a un pH = 3-4. El producto precipitado pegajoso se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos, lavados a neutralidad, se secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El producto sólido resultante se purifica mediante una cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de tolueno y acetato de etilo = 95/5) y eventualmente mediante una recrystalización a partir de metanol.

Se obtienen 0,6 g de un producto sólido.

P.f. = 138-141°C;  $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

B) Z-20-Cloro-4ξ,5ξ-epoxi-19-norpregn-17(20)-en-3-ona

2,80 mmol (894 mg) de Z-20-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona se disuelven en una mezcla de 9 ml de metanol y 7,3 ml de cloruro de metileno, y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se le añaden gota a gota consecutivamente, mediando agitación y bajo un gas protector (argón), 6,31 mmol (0,63 ml) de peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,26 mmol (0,3 ml) de una solución de hidróxido de sodio (c = 4 mol/l). Después de haberse terminado la adición gota a gota, la temperatura se aumenta con lentitud hasta la temperatura ambiente. Después de un período de tiempo

## ES 2 260 294 T3

de reacción de aproximadamente 1,5 horas, la mezcla se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, y después de esto se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación. Se obtienen 926 mg de un material sólido de color amarillo claro.

5 C) *Z-4,20-Dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona*

2,71 mmol (896 mg) de *Z-20-cloro-4ξ,5ξ-epoxi-19-norpregn-17(20)-en-3-ona* se disuelven en 25 ml de 1,3-dimetil-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) y se añaden gota a gota con lentitud 26,54 mmol (2.2 ml) de ácido clorhídrico (al 37%). Después de haber agitado durante 1 hora bajo un gas protector (argón), la solución de reacción  
10 se vierte sobre una solución acuosa, enfriada por hielo, de hidrógeno-carbonato de sodio, el precipitado se filtra con succión, y finalmente se seca en un aparato desecador con hidróxido de potasio. Mediante una cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de tolueno y acetato de etilo = 99/1) y mediante una subsiguiente recrystalización a partir de una mezcla de metanol y acetona, se obtienen 353 mg de un producto sólido.

15 P.f. = 182-185°C;  $[\alpha]_D^{20} = +137^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

Ejemplo 2

*Z-20-Bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona*

20

A) *Z-20-Bromo-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona*

9,7 mmol (3,7 g) de (20)R-bromo-19-norpregn-4-en-3-on-17-ol se disuelven en 39 ml de piridina. Mediando ligero enfriamiento se añaden gota a gota mediando agitación 12,61 mmol (0,91 ml) de cloruro de tionilo. Bajo un gas protector (argón) se agita durante aproximadamente 1 hora y la solución de reacción se vierte a continuación en un  
25 agua enfriada por hielo, ajustada con ácido clorhídrico a un pH = 3-4. El producto precipitado pegajoso se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos, lavados a neutralidad, se secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación. La resultante espuma de color amarillo se purifica mediante una cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de n-hexano y acetato de etilo = 95/5) y eventualmente mediante  
30 una recrystalización a partir de una mezcla de metanol y acetona. Se obtienen 536 mg de un material sólido de color amarillo claro.

P.f. = 153-158°C;  $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

35 B) *Z-20-Bromo-4ξ,5ξ-epoxi-19-norpregn-17(20)-en-3-ona*

2,09 mmol (760 mg) *Z-20 bromo-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona* se disuelven en una mezcla de 7,8 ml de metanol y 6,3 ml de cloruro de metileno y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se le añaden consecutivamente mediando agitación y bajo un gas protector (argón) 4,7 mmol (0,48 ml) de peróxido de hidrógeno (al 30%) y 0,94  
40 mmol (0,24 ml) de una solución de hidróxido de sodio (c = 4 mol/l). Después de haberse terminado la adición gota a gota, la temperatura se aumenta con lentitud hasta la temperatura ambiente. Después de un período de tiempo de reacción de aproximadamente 1 hora, se añaden a la mezcla 50 ml de agua. Resulta un sistema de dos fases, que es extraído con cloruro de metileno. Los extractos reunidos, lavados a neutralidad se secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El resultante producto sólido de color amarillo se purifica mediante una cromatografía  
45 de resolución súbita en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de n-hexano y acetato de etilo = 95/5). Se obtienen 680 mg de un producto sólido de color blanco.

C) *Z-20-Bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona*

2,57 mmol (975 mg) de *Z-20-bromo-4ξ,5ξ-epoxi-19-norpregn-17(20)-en-3-ona* se disuelven en 25 ml de DMPU y se añaden gota a gota con lentitud 25,2 mmol (2,09 ml) de ácido clorhídrico (al 37%). Después de haber agitado durante 1 hora bajo un gas protector (argón), la solución de reacción se vierte sobre una solución acuosa, enfriada por hielo, de hidrógeno-carbonato de sodio, el precipitado se filtra con succión y finalmente se seca en un aparato desecador con hidróxido de potasio. Mediante una cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice  
55 (con el eluyente tolueno) y mediante una subsiguiente recrystalización a partir de una mezcla de metanol y acetona se obtienen 600 mg de cristales de color blanco.

P.f. = 164-173°C;  $[\alpha]_D^{20} = +138^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

60 Ejemplo 3

*E-17-Clorometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona*

A) *E-17-Clorometilen-estr-4-en-3-ona*

65

18,27 mmol (5,9 g) de *17α-clorometil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona* se disuelven en 60 ml de piridina. Mediando ligero enfriamiento, se añaden gota a gota mediando agitación, 21,9 mmol (1,56 ml) de cloruro de tionilo. Bajo un gas protector (argón) se agita durante aproximadamente 1 hora y a continuación la solución de reacción se vierte en un

agua enfriada por hielo, ajustada con ácido clorhídrico a un pH = 3-4. El producto precipitado pegajoso se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos, lavados a neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El resultante producto sólido se purifica mediante una cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de n-hexano y acetato de etilo = 85/15). Después de una recrystalización a partir de acetona, se obtienen 1,6 g de un producto.

P.f. = 143-146°C;  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

B) *E-17-Clorometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona*

3,93 mmol (1,2 g) de E-17-clorometilen-estr-4-en-3-ona se disuelven en una mezcla de 12 ml de metanol y 10 ml de cloruro de metileno bajo un gas protector (argón) y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se le añaden gota a gota consecutivamente, mediando agitación, 9,2 mmol (0,94 ml) de peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,65 mmol (0,4 ml) de una solución de hidróxido de sodio (c = 4 mol/l).

Después de haberse terminado la adición gota a gota, la temperatura se aumenta con lentitud hasta la temperatura ambiente. Después de un período de tiempo de reacción de aproximadamente 1,5 horas, la mezcla se vierte sobre una mezcla de hielo y agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. Se obtienen 1,1 g de una espuma pegajosa de color blanco.

C) *E-17-Clorometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona*

3,42 mmol (1,1 g) de E-17-clorometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona se disuelven en 26 ml de DMPU y se añaden gota a gota con lentitud 33 mmol (2,74 ml) de ácido clorhídrico (al 37%). Después de 1 hora, la solución de reacción se vierte sobre una solución acuosa enfriada por hielo de hidrógeno-carbonato de sodio, el precipitado se filtra con succión y se seca en un aparato desecador a través de hidróxido de potasio. Después de una recrystalización a partir de acetona se obtienen 760 mg de cristales de color blanco.

P.f. = 182-194°C;  $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

Ejemplo 4

*E-17-Bromometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona*

A) *E-17-Bromometilen-estr-4-en-3-ona*

28,58 mmol (10,5 g) de 17α-bromometil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona se disuelven en 90 ml de piridina. Mediando ligero enfriamiento se añaden gota a gota mediando agitación 37,16 mmol (2,7 ml) de cloruro de fionilo. Bajo un gas protector (argón) se agita durante aproximadamente 1 hora y la solución de reacción se añade a continuación a un agua enfriada por hielo, ajustada con ácido clorhídrico a un pH = 3-4. El producto precipitado de color amarillo se filtra con succión y se purifica mediante una cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de n-hexano y acetato de etilo = 85/15). Se obtienen 4,85 g de un material sólido débilmente coloreado de amarillo. Después de una recrystalización a partir de acetona se obtienen 3,1 g de cristales de color blanco.

P.f. = 153-164°C;  $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

B) *E-17-Bromometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona*

2,86 mmol (1 g) de E-17-bromometilen-estr-4-en-3-ona se disuelven en una mezcla de 10,5 ml de metanol y 8,5 ml de cloruro de metileno bajo un gas protector (argón) y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se le añaden gota a gota consecutivamente mediando agitación 6,44 mmol (0,66 ml) de peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,26 mmol (0,32 ml) de una solución de hidróxido de sodio (c = 4 mol/l). Después de haberse terminado la adición gota a gota, la temperatura se aumenta con lentitud hasta la temperatura ambiente. Después de un período de tiempo de reacción de aproximadamente 1,5 horas, la mezcla se vierte sobre una mezcla de hielo y agua. Resulta un sistema de dos fases, que se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos, lavados a neutralidad, se secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación. Se obtienen 891 mg de una espuma pegajosa de color blanco.

C) *E-17-Bromometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona*

2,38 mmol (aproximadamente 870 mg) de E-17-bromometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona se disuelven en 23 ml de DMPU bajo un gas protector (argón) y se añaden gota a gota con lentitud 23,33 mmol (1,93 ml) de ácido clorhídrico (al 37%). Después de 1 hora, la solución de reacción se vierte sobre una solución acuosa, enfriada por hielo, de hidrógeno-carbonato de sodio, el precipitado se filtra con succión y se seca en un aparato desecador con hidróxido de potasio. Mediante una cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de tolueno y acetato de etilo = 98/2) y mediante una subsiguiente recrystalización a partir de acetona, se obtienen 552 mg de cristales de color blanco.

P.f. = 169-176°C;  $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ )

REIVINDICACIONES

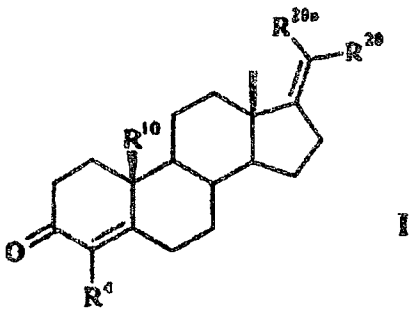
1. 17-Metilen-esteroides de la fórmula general I

5

10

15

20



en la que

25

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado,

30

R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o

uno de los radicales R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1-4</sub> o hidroxi-alquilo de C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, y el otro radical significa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, con excepción de los compuestos: 4-cloro-17-metilen-4-androsten-3-ona y 4-cloro-20ξ-fluoro-21-hidroxi-pregna-4,17(20)-dien-3-ona.

35

2. 17-Metilen-esteroides de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R<sup>4</sup> representa un átomo de cloro o bromo o un grupo ciano.

40

3. 17-Metilen-esteroides de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque uno de los radicales R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el otro radical significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo azido, ciano o tiocianato, o hidroximetilo.

4. 17-Metilen-esteroides de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizados** porque R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

45

5. 17-Metilen-esteroides de acuerdo con la reivindicación 1, a saber

50

- 15) E-17-clorometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 16) E-17-cianometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 17) Z-17-cianometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 18) Z-17-(1')-cianoetiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 19) Z-17-etiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 20) E-17-etiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 21) E-17-bromometilen-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 22) Z-17-cloroetiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 23) Z-17-bromoetiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona,
- 24) E-17-clorometilen-4-ciano-androst-4-en-3-ona
- 25) E-17-clorometilen-4-cloro-androst-4-en-3-ona,

60

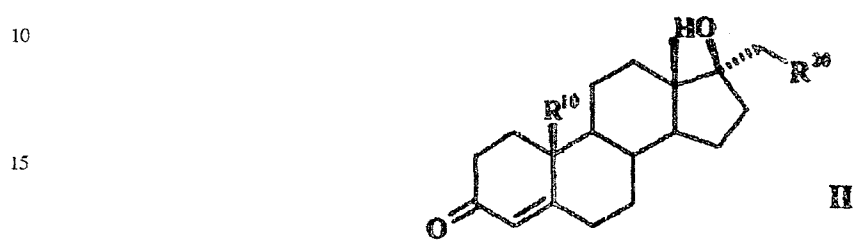
65

27

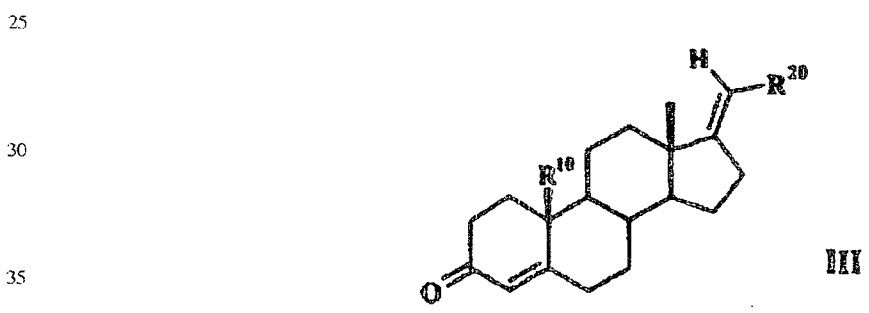
ES 2 260 294 T3

- 26) E-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona, y
- 27) Z-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloro-estr-4-en-3-ona.

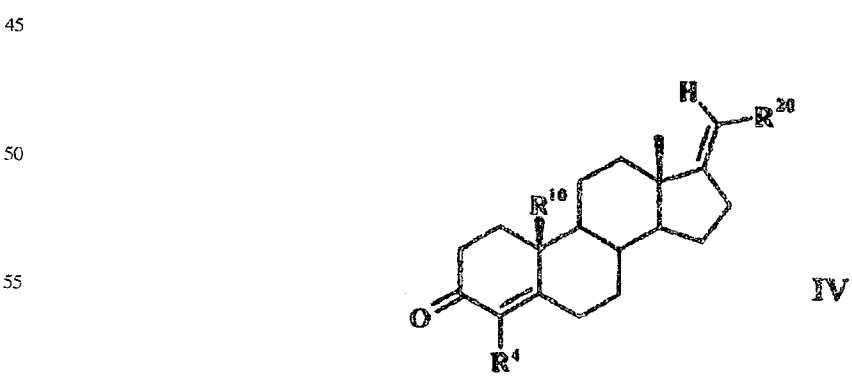
5 6. Procedimiento para la preparación de 17-metilen-esteroides de acuerdo con la reivindicación 1, en los que  $R^{20}$  significa un átomo de hidrógeno, **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula general II,



20 se hace reaccionar en el seno de un disolvente aprótico con un cloruro de ácido para dar un 17-metilen-esteroide de la fórmula general III,

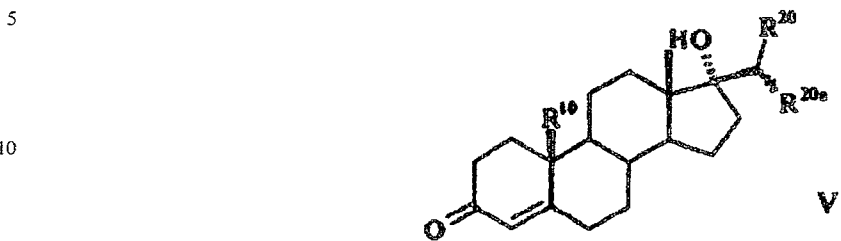


40 con una mezcla de  $H_2O_2$  y NaOH se genera el 4,5-epóxido, éste se abre luego con un reactivo nucleófilo, que se deriva de un átomo de halógeno o respectivamente de un pseudohalógeno, en el seno de un disolvente aprótico dipolar para dar una halógeno- y respectivamente pseudohalógeno-hidrina, y eventualmente se hace reaccionar con un ácido inorgánico, un ácido carboxílico o un ácido sulfónico, en el seno de un disolvente prótico o aprótico, mediando deshidratación para dar un compuesto de la fórmula general IV, en la que

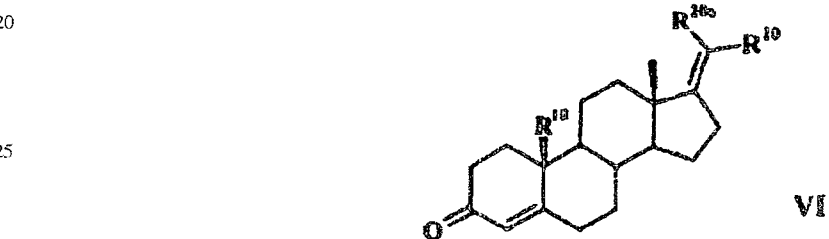


60  $R^4$  representa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, teniendo  $R^{10}$  el significado dado en la reivindicación 1 y significando  $R^{20}$  un grupo alquilo de  $C_{1-4}$  o hidroxí- alquilo de  $C_{1-4}$ , un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

7. Procedimiento para la preparación de 17-metilen-esteroides de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula general V,

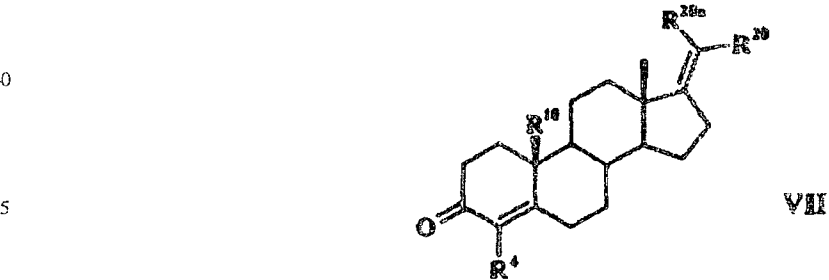


15 se hace reaccionar con un cloruro de ácido en el seno de un disolvente aprótico, para dar un metilen-esteroide de la fórmula general VI,



30 con una mezcla de  $H_2O_2$  y NaOH se genera el 4,5-epóxido, éste se abre luego con un reactivo nucleófilo, que se deriva de un átomo de halógeno o respectivamente de un pseudohalógeno, en el seno de un disolvente aprótico dipolar para dar una halógeno- y respectivamente pseudohalógeno-hidrina, y eventualmente se hace reaccionar con un ácido inorgánico, un ácido carboxílico o un ácido sulfónico en el seno de un disolvente prótico o aprótico mediando

35 deshidratación para dar un compuesto de la fórmula general VII,



50 en la que  $R^4$  representa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, teniendo  $R^{10}$  el significado dado en la reivindicación 1 y significando  $R^{20}$  un grupo alquilo de  $C_{1-4}$  o hidroxi-alquilo de  $C_{1-4}$  y significando  $R^{20a}$  un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

55 8. Composiciones farmacéuticas, que contienen por lo menos un 17-metilen-esteroide de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, eventualmente junto con sustancias coadyuvantes y de vehículo farmacéuticamente compatibles.

9. 17-metilen-esteroides de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como sustancias activas terapéuticas.

60 10. Utilización de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de la próstata, de una alopecia del tipo masculino, de acné y de hirsutismo, para la contracepción en varones y mujeres y/o para la inhibición de la 5 $\alpha$ -reductasa.