Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 02-091619- -00009-0000
Fecha: 2010-01-28 17:07:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 17

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1 OPOSICION A:

- [x] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado para Circuitos Integrados
- [ ] Marcas de Productos o Servicios
- [ ] Marca Colectiva
- [ ] Marca de Certificación
- [ ] Lema Comercial

2 SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 02-091619
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Apoderado: J. IAN RAISBECK
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"ESTRATIENOS 8-HIDROCARBIL-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGNOS SELECTIVAMENTE ACTIVOS"
Gaceta: 609 de 30-10-2009, Número de Publicación 100

3 OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: **LAFRANCOL S.A.** Dirección: **Carrera 1 No. 46-84** Teléfono: **(092) 449.30.51** Fax: Domicilio: **Cali – Valle**	**IDENTIFICACION** C.C. [ ] NIT [x] C.E. [ ] Otro [ ] Número: **890 301 463 -8**
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: **TITO NOE PARRA MURILLO** Dirección: **CALLE 108 # 51-45** Teléfono: **7422525** E-mail: Fax: **7424092** Domicilio: **Bogotá, D.C.**	**IDENTIFICACION** C.C. [x] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número: **79.579.680 de Bogotá** **TP 71168**

4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000).

Justificación: VER ANEXO

5

Comprobante de pago No. _____ (Oposición) **Fecha:** _____
_____ (Prórroga) Fecha _____

TOTAL F 17

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1 **OPOSICION A:**

- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados
- ☐ Marcas de Productos o Servicios
- ☐ Marca Colectiva
- ☐ Marca de Certificación
- ☐ Lema Comercial

2 **SOLICITUD PUBLICADA**

Número del expediente: 32-091819
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Apoderado: J. IAN RAISBECK
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"ESTRATIENOS 2-HIDROCARBIL-SUSTITUIDOS (COMO) ESTROGNOS SELECTIVAMENTE ACTIVOS"
Gaceta: 605 de 30-10-2000, Número de Publicación 100

3 **OPOSICION PRESENTADA POR:**

OPOSITOR

Nombre: LAFRANCOL S.A.
Dirección: Carrera 1 No. 16-21
Teléfono: (082) 449.30.51
Fax:
Domicilio: Cali – Valle

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☒
C.E. ☐ Otro ☐
Número 800 301 [illegible]

REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO
Dirección: CALLE 188 # 51-46
Teléfono: 7422525
E-mail:
Fax: 7424092
Domicilio: Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 78.579.530 de Bogotá
TP 71169

4 **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:**

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000)

Justificación: VER ANEXO

5 Comprobante de pago No. _____ (Oposición) Fecha: _____
_____ (Prórroga) Fecha _____

231

6 **Anexos:**

- [x] Comprobante de pago de la tasa
- [x] Poderes, si fuere el caso
- [x] Pruebas de los fundamentos de la oposición
- [x] Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- [ ] Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- [x] Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: TITO NOE PARRA MURILLO

FIRMA:

C.C.No. 79.579.680 T.P. No. 71168

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 6,203
FECHA : ENERO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
[redacted]
No. 02-091619- -00009-0000
Fecha: 2010-01-28 17:07:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 17

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAFRANCOL S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	115077841	26/01/2010	3,003,000.00

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

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
			TOTAL : $	295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

[illegible]

233

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.D.

REF:	**Expediente: 02-091619**
TÍTULO SOLICITADO:	**ESTRATIENOS 8-HIDROCARBIL-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGENOS SELECTIVAMENTE ACTIVOS.**
PUBLICACIÓN:	**GACETA 609 del 30 de octubre de 2009, Nº de publicación 100.**
SOLICITANTE:	**SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
APODERADO:	**J. IAN RAISBECK**
TRÁMITE:	**PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN**

TITO NOE PARRA MURILLO, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 71168 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.,** sociedad constituida y vigente de conformidad con las leyes colombianas, con domicilio en Cali, Valle, en los términos y para los efectos del poder y del certificado de existencia y representación legal adjuntos, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito presentar oposición contra la solicitud de patente de invención indicada en el epígrafe.

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 02-091619, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la

4

Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A LAFRANCOL S.A.,** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Titulo II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente en materia de Novedad y Nivel Inventivo. Vale recordar que por Novedad se entiende aquella invención que no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica, siendo ésta última la que comprende 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 la patente. Con respecto al Nivel Inventivo, cabe señalar que dicho requisito se cumple cuando a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no se le hubiese resultado dicha invención obvia o derivada de manera evidente del estado de la técnica.

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que los tratamientos y usos de derivados de agentes tales como estradiol y estriol para combatir desórdenes menopáusicos, la infertilidad femenina o masculina, la osteoporosis o la aterosclerosis, son prácticas totalmente conocidas en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre este precepto y mucho menos

nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que los tratamientos y usos que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a usos que ya son mundialmente conocidos, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a los usos y tratamientos de los cuales se hace referencia, donde se involucran derivados de agentes activos tales como estradiol y estriol, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre usos y tratamientos que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas, con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo estradiol se encuentra bajo el conocimiento público desde hace un tiempo muy considerable. Como prueba de lo anterior, cabe señalar que encontramos que la misma ostenta beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 2835681** (Año 1958). Por su parte, la molécula estriol también se encuentra identificada desde hace innumerables años y una de sus modalidades, tal como se pretende proteger en la presente solicitud, ostenta beneficio patentario concedido por Gran Bretaña, **No. GB 879014** (Año 1960).

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique usos útiles en el tratamiento de enfermedades como las descritas en el presente escrito y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre usos que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos

y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos
pretender un derecho de patente sobre usos que resultan carentes de novedad
utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede
en el presente escrito y que comprenden moléculas plenamente identificadas y
terminadas usos útiles en el tratamiento de enfermedades como las descritas
En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que

beneficio patentario concedido por Gran Bretaña, **No. CE 875014** (Año 1980)
modalidades, tal como se pretende proteger en la presente solicitud, ostenta
se encuentra identificada desde hace innumerables años y una de sus
América, **No. US 2835681** (Año 1958). Por su parte, la molécula estriol también
la misma ostenta beneficio patentario concedido por Estados Unidos de
considerable. Como prueba de lo anterior, cabe señalar que encontramos que
encuentra bajo el conocimiento público desde hace un tiempo muy
Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo estradiol se
moléculas, con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The
consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas
identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden,
comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente
pretendiendo acceder a un beneficio patentario sobre usos y tratamientos que
estradiol y estriol, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante
referencia, donde se involucran derivados de agentes activos tales como
Ahora bien, con respecto a los usos y tratamientos de los cuales se hace

beneficio.

requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al
flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los
beneficio a usos que ya son mundialmente conocidos, ya que de ser así, sería
Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho
representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en
inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud
presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería
usos que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no
nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que los tratamientos y

mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Dicho así, la presente solicitud no cumple con los requisitos esenciales para acceder al derecho patentario por cuanto no se encuentran presentes la novedad y el nivel inventivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 635. (ESTRADIOL)

2. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 636. (ESTRIOL)

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

mutuamente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Dicho así, la presente solicitud no cumple con los requisitos esenciales para acceder al derecho patentario por cuanto no se encuentran presentes la novedad y el nivel inventivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho los artículos 18 y 16 de la Decisión 486 de 2000.

V. BIBLIOGRAFÍA

1. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 636. (ESTRADIOL)

2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 656. (ESTRIOL)

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

Atentamente,

TITO NOÉ PARRA MURILLO
C.C. 79.579.680 DE BOGOTA.
T.P. 71168 C.S.J.

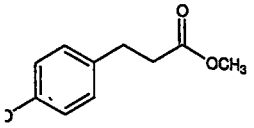
Mi representada y el suscrito las recibimos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 61-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

Atentamente,

TITO NOE PARRA MURILLO
C.C. 79.576.680 DE BOGOTA.
T.P. 77196 C.S.J.

et al., J. Pharm. Sci. **72,** 711 (1983).
Y. Sum, A. Yacobi, *ibid.* **73,** 1177
ect in supraventricular tachycardia:
harmacol. Ther. Toxicol. **22,** 112
m. Coll. Cardiol. **5,** 1451 (1985).
nd clinical efficacy: *Am. J. Cardiol.*
w of pharmacology and clinical effi-
, Drugs **33,** 392-412 (1987).



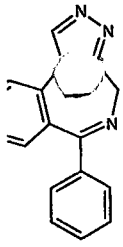
alline rosettes at room temp, mp 48-

-3] ASL-8052; Brevibloc. $C_{16}H_{25}$-
ystals from methanol-ether, mp 85-

c.

anish grass wax; halfa wax. A wax
ass of the Mediterranean region (S.
a). The grass is shipped to Scotland,
e into fine paper. The wax is a by-
ss are cultivated for their excellent
issima L. *(Macrochloa tenacissima*
Lygeum spartum L., *Graminaceae*,
of 15-17% free wax acids, 20-22%
3-65% esters. The principal hydro-
$_{11}H_{64}$, mp 68°). The acids include
$_{30}H_{60}O_2$, mp 68°), lacceric ($C_{32}H_{64}$-
cids: A. H. Warth, *Chemistry and*
ld, New York, 1947) p 139. Extrac-
4703 (1970). TLC identification: H.
87, 35[illegible]).
87. m[illegible].1°. Solidifies at 68.8°.
on value 69.8. Soly in ethanol (25°):
loride (37°): 1.48 g/100 ml.
for carnauba wax, *q.v.* Blends well
s easily and imparts smoothness to
facture of carbon papers.

75-16-4] 8-Chloro-6-phenyl-4*H*-[1,-
diazepine; 8-chloro-6-phenyl-4*H*-*s*-
pine; D-40TA; Cannoc; Esilgan; Eu-
talon; ProSom; Somnatrol. $C_{16}H_{11}$-
)%, H 3.76%, Cl 12.03%, N 19.01%.
90; *idem,* US **3701782** (1970, 1972 to
etrahedron Lett. **1970,** 4039; *eidem,*
), *C.A.* **74,** 88078t (1971); Tawada *et*
eda), *C.A.* **76,** 34320p (1972); Hester
3 (1971). Structure-activity studies:
rmacol. **21,** 489 (1971). Pharmacol-
Takeda Kenkyushoho **31,** 349 (1972).
icity: Yokotani *et al., ibid.* **32,** 152
73). Metabolism: Tanayama *et al.,*
see also ibid. 229, 441. Molecular
t al., Chem. Pharm. Bull. **21,** 1520

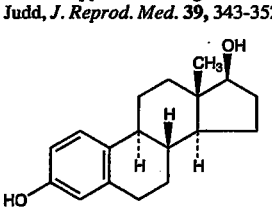


Crystals from ethyl acetate-Skellysolve B hexanes, mp 228-229°. LD_{50} orally in male mice, rats and rabbits: 740, 3200, 300 mg/kg (Yokotani).

Note: This is a controlled substance (depressant): **21 CFR,** 1308.14.

THERAP CAT: Sedative, hypnotic.

3703. Estradiol. [50-28-2] (17β)-Estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol; β-estradiol; *cis*-estradiol; 3,17-epidihydroxyestratriene; dihydrofollicular hormone; dihydrofolliculin; dihydroxyestrin; dihydrotheelin; Climara; Estrace; Estraderm; Estradot; Estring; Estrofem; Estrogel; Evorel; Menostar; Systen; Vivelle; Vivelle-Dot; Zumenon. $C_{18}H_{24}O_2$; mol wt 272.38. C 79.37%, H 8.88%, O 11.75%. Potent mammalian estrogenic hormone produced by the ovary. Triggers the production of gonadotropins leading to ovulation. Isoln from follicular fluid of sow ovaries: D. W. MacCorquodale *et al., J. Biol. Chem.* **115,** 435 (1936). Has also been isolated from urine of pregnant women and mares. Prepn from estrone: A. Butenandt, C. Georgens, *Z. Physiol. Chem.* **248,** 129 (1937); F. Hildebrandt *et al.,* US **2096744** (1938 to Schering); from cholesterol: H. H. Inhoffen, G. Zühlsdorff, *Ber.* **74,** 1914 (1941). Total syntheses: U. Eder *et al., Ber.* **109,** 2948 (1976); W. Oppolzer, D. A. Roberts, *Helv. Chim. Acta* **63,** 1703 (1980). Pharmacology: R. W. Lievertz, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **156,** 1289 (1987). HPLC determn in plasma and urine: W. Slikker *et al., J. Chromatogr.* **224,** 205 (1981). Pharmacokinetics: W. Kuhnz *et al., Arzneim.-Forsch.* **43,** 966 (1993). Clinical evaluation in osteoporosis: J. W. W. Studd *et al., Br. J. Obstet. Gynaecol.* **101,** 787 (1994). Comprehensive description: E. G. Salole, *Anal. Profiles Drug Subs.* **15,** 283-318 (1986). Physiologic review: H. G. Burger, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **1989,** Suppl. 1, 5-9. Review of clinical safety and efficacy in estrogen replacement therapy: A. Cheang *et al., Drug Saf.* **9,** 365-379 (1993); H. L. Judd, *J. Reprod. Med.* **39,** 343-352 (1994).



White crystalline powder. Prisms from 80% alc, stable in air, mp 173-179°. $[\alpha]_D^{25}$ +76 to +83° (dioxane). uv max: 225, 280 nm. Precipitated by digitonin. Practically insol in water. Freely sol in alcohol; sol in acetone, dioxane, other organic solvents; solns of fixed alkali hydroxides; sparingly sol in vegetable oils. 1 mg = 10,000 international units.

Hemihydrate. [35380-71-3] Estroclim; Menorest; Vagifem. $C_{18}H_{24}O_2.½H_2O$; mol wt 281.39.

3-Acetate. [4245-41-4] Femring; Femtrace. $C_{20}H_{26}O_3$; mol wt 314.42.

3-Benzoate. [50-50-0] Estradiol benzoate; Agofollin; Duralease; Ovahormon; Progynon B. $C_{25}H_{28}O_3$; mol wt 376.49. Crystals from alc, mp 191-196°. Stable in air. $[\alpha]_D^{25}$ +58 to +63° (c = 2 in dioxane). Sol in alc, acetone, dioxane; slightly sol in ether, vegetable oils.

17β-Cyclopentanepropanoate. [313-06-4] Estradiol cypionate; ECP. $C_{26}H_{36}O_3$; mol wt 396.56. Prepn: Ott, US **2611773** (1952 to Upjohn). Crystals from benzene + petr ether, mp 151-152°. $[\alpha]_D^{25}$ +45° (chloroform). Sol in ether, methanol, benzene, chloroform, peanut oil, cottonseed oil, corn oil, sesame oil.

Dipropionate. [113-38-2] Ovahormon Depot. $C_{24}H_{32}O_4$; mol wt 384.51. Prepn: K. Miescher, C. Scholz, US **2205627** (1940 to Ciba). mp 104-105°.

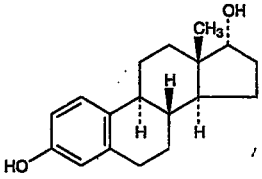
17-Heptanoate. [4956-37-0] Estradiol enanthate; SQ-16150. $C_{25}H_{36}O_3$; mol wt 384.55. Prepn: Gauthier *et al., Ann. Pharm. Fr.* **16,** 757 (1958). Crystals from diisopropyl ether, mp 94-96°.

17-Valerate. [979-32-8] Climaval; Delestrogen; Pelanin Depot; Progynon Depot; Progynova. $C_{23}H_{32}O_3$; mol wt 356.50. Prepn: K. Miescher, C. Scholz, US **2233025** (1941 to Ciba). Comprehensive description: K. Florey, *Anal. Profiles Drug Subs.* **4,** 192-208 (1975). Crystals, mp 144-145°.

Caution: These substances are listed as known human carcinogens: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-115.

THERAP CAT: Estrogen.
THERAP CAT (VET): Estrogen.

3704. α-Estradiol. [57-91-0] (17α)-Estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol; 1,3,5-estratriene-3,17α-diol; 3,17-dihydroxyestratriene. $C_{18}H_{24}O_2$; mol wt 272.38. C 79.37%, H 8.88%, O 11.75%. Has been isolated from pregnancy urine of mares. Prepn from β-estradiol by inversion of the hydroxyl group at C-17 after tosylation: Allais, Hoffmann, US **2835681** (1958).

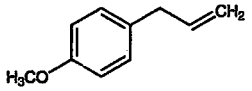


Needles with $½H_2O$ from 80% alcohol, mp 220-223°. $[\alpha]_D^{20}$ +53 to +56° (c = 0.9 in dioxane). Not precipitated by digitonin (in 80% alcoholic soln). Soluble in alcohol, acetone, aq alkalies. One gram dissolves in more than 100 ml of boiling benzene. Slightly sol in ether, chloroform. Insol in water, aq dil acids.

Diacetate. $C_{22}H_{28}O_4$. mp 140-142°.

3-Benzoate. $C_{25}H_{28}O_3$. mp 156-157°; also reported as polymorphous: I, mp 63°; II, mp 153°; III, mp 158°.

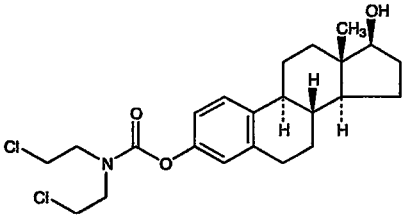
3705. Estragole. [140-67-0] 1-Methoxy-4-(2-propenyl)-benzene; *p*-allylanisole; chavicol methyl ether; esdragol. $C_{10}H_{12}$-O; mol wt 148.20. C 81.04%, H 8.16%, O 10.80%. Main constituent of ***tarragon oil*** (***estragon oil***), the oil from *Artemisia dracunculus* L., *Compositae* (esdragon) where it occurs to an extent of 60-75%: Grimaux, *Bull. Soc. Chim.* [3] **11,** 34 (1894); Daufresne, *ibid.* [4] **3,** 333 (1908). Occurs also in pine oil and in American turpentine oil. Prepn: Tiffeneau, *Compt. Rend.* **139,** 482 (1904); Verley, **DE 154654**; D. Wigfield, K. Taymaz, *Tetrahedron Lett.* **1973,** 4841; P. Gramatica *et al., Gazz. Chim. Ital.* **104,** 629 (1974). Toxicity study: P. M. Jenner *et al., Food Cosmet. Toxicol.* **2,** 327 (1964).

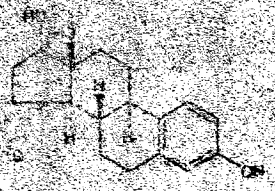


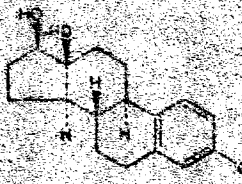
Liquid. d_4^{21} 0.9645. bp_{764} 216°; bp_{25} 108-114°; bp_{12} 95-96°. $n_D^{17.5}$ 1.5230. Sol in alcohol, chloroform. Forms azeotropic mixtures with water. LD_{50} in rats, mice (mg/kg): 1820, 1250 orally (Jenner).

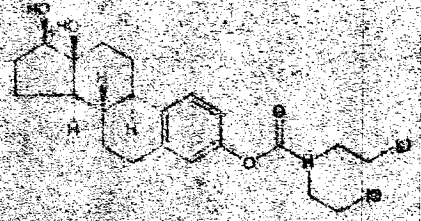
USE: In perfumes and as flavor in foods and liqueurs.

3706. Estramustine. [2998-57-4] (17β)-Estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol 3-[bis(2-chloroethyl)carbamate]; estradiol 3-bis(2-chloroethyl)carbamate; estra-1,3,5(10)triene-3,17β-diol 3-[*N,N*-bis(2-chloroethyl)carbamate]; Ro-21-8837. $C_{23}H_{31}Cl_2NO_3$; mol wt 440.40. C 62.73%, H 7.09%, Cl 16.10%, N 3.18%, O 10.90%. Carbamate ester linking estradiol to nor-nitrogen mustard; depolymerizes microtubules by binding to microtubule associated proteins (MAPs). Prepn: BE **646319**; Fex *et al.,* US **3299104** (1963, 1967 to AB Leo); Niculescu-Duvaz *et al., J. Med. Chem.* **10,** 172 (1967). Clinical results: Anderes, *Praxis* **60,** 1375 (1971); Muntzing, Nilsson, *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* **77,** 166 (1972). Review of mechanism of action: K. D. Tew, M. E. Stearns, *Pharmacol. Ther.* **43,** 299-319 (1989); of pharmacokinetics and pharmacodynamics: A. T. Bergenheim, R. Henriksson, *Clin. Pharmacokinet.* **34,** 163-172 (1998).









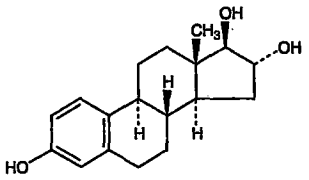
Crystals from benzene-petr ether, mp 104-105°. $[\alpha]_D^{20}$ +50° (in dioxane). uv max (alcohol): 270.7, 276.5 nm.

17-Phosphate. Estracyt. $C_{23}H_{32}Cl_2NO_6P$; mol wt 520.38. mp 155° (dec). $[\alpha]_D^{20}$ +30° (dioxane). Sol in aqueous and alkali solns.

17-(Dihydrogenphosphate) disodium salt monohydrate. [52205-73-9] (anhydrous). Emcyt. $C_{23}H_{30}Cl_2NNa_2O_6P.H_2O$; mol wt 582.36. Off-white powder; readily sol in water.

THERAP CAT: Antineoplastic.

3707. Estriol. [50-27-1] (16α,17β)-Estra-1,3,5(10)-triene-3,16,17-triol; 1,3,5-estratriene-3β,16α,17β-triol; 3,16α,17β-trihydroxy-$\Delta^{1,3,5}$-estratriene; 16α-hydroxyestradiol; follicular hormone hydrate; oestriol; trihydroxyestrin; Aacifemine; Colpogyn; Destriol; Gynäsan; Hormomed; Klimax E; Oekolp; Ortho-Gynest; Ovesterin; Ovestin; Ovo-Vinces; Theelol; Trophicreme; Tridestrin; Triovex. $C_{18}H_{24}O_3$; mol wt 288.38. C 74.97%, H 8.39%, O 16.64%. A metabolite of, and considerably less potent than the hormone estradiol, *q.v.* It is usually the predominant estrogenic metabolite found in urine. During pregnancy the placenta produces relatively large amounts of estriol. Isoln from human pregnancy urine: Marrian, *Biochem. J.* **23,** 1090, 1233 (1929); probably occurs as a glycuronide: Cohen, Marrian, *ibid.* **29,** 1577 (1935). Isoln from human placenta: Collip, *Br. Med. J.* **II,** 1080 (1930); Collip *et al., Endocrinology* **18,** 71 (1934). Also obtained from plant sources. Isoln from pussywillows: Skarzynski, *Nature* **131,** 766 (1933). Structure: Huffman, Lott, *J. Am. Chem. Soc.* **69,** 1835 (1947). Crystal and molecular structure: Cooper *et al., Acta Crystallogr.* **25B,** 814 (1969). Soly studies: Ruchelman, Howe, *J. Chromatogr. Sci.* **7,** 340 (1969). Partial synthesis: Huffman, *J. Biol. Chem.* **169,** 167 (1947). Syntheses: Huffman, Lott, *J. Am. Chem. Soc.* **71,** 719 (1949); Leeds *et al., ibid.* **76,** 2943 (1954).



Very small, monoclinic crystals from dil alc. d 1.27. mp 282°. During heating on the microscope heating stage, rearrangement of the crystal structure takes place at 270° and 275° (rate of heating, 4°/min, Kofler microscope heating stage). $[\alpha]_D^{25}$ +58° ±5° (0.04 g in 1 ml dioxane). uv max: 280 nm. Precipitated by digitonin. Practically insol in water. Sol in alcohol, dioxane, chloroform, ether, vegetable oils; freely sol in pyridine, in solns of fixed alkali hydroxides.

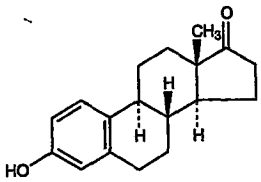
Triacetate. $C_{24}H_{30}O_6$. Crystals from 90% alc. mp 126°.

16,17-Bis(sodium hemisuccinate). [113-22-4] Estriol succinate; Orgastyptin; Stiptanon; Synapause. $C_{26}H_{30}Na_2O_9$; mol wt 532.49. Prepn: **GB 879014** (1960 to Organon).

THERAP CAT: Estrogen.

THERAP CAT (VET): Estrogenic hormone therapy.

3708. Estrone. [53-16-7] 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one; 1,3,5-estratrien-3-ol-17-one; oestrone; folliculin; follicular hormone; tokokin; thelykinin; ketohydroxyestrin; Hiestrone; Menformon; Glandubolin; Cristallovar; Destrone; Endofolliculina; Estrol; Femidyn; Folikrin; Kolpon; Crinovaryl; Folisan; Disynformon; Hormovarine; Oestroperos; Wynestron; Thelestrin; Kestrone; Estrusol; Estrugenone; Femestrone Inj; Folipex; Follestrine; Follidrin (tablets); Follicunodis; Hormofollin; Oestrin; Ovifollin; Perlatan; Ketodestrin; Theelin. $C_{18}H_{22}O_2$; mol wt 270.37. C 79.96%, H 8.20%, O 11.84%. A metabolite of 17β-estradiol, *q.v.*, possessing considerably less biological activity; isolated as *d*-form. Occurs in pregnancy urine of women and mares, in follicular liquor of many animals, in human placenta, in urine of bulls and stallions, in palm-kernel oil. Isoln: Butenandt, *Naturwissenschaften* **17,** 879 (1929); Doisy *et al., Am. J. Physiol.* **90,** 329 (1929). Also isolated from moghat roots and date palm pollen grains: Amin *et al., Phytochemistry* **8,** 295 (1969). Manuf: E. A. Doisy *et al.,* **US 1967350, US 1967351** (1934 both to St. Louis University); Joly *et al.,* **FR 1305992** (1962 to Roussel-Uclaf). Synthesis of a stereoisomer of estrone: W. E. Bachmann *et al., J. Am. Chem. Soc.* **64,** 974 (1942). Total synthesis of natural estrone: G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **31,** 2173 (1948); **32,** 1957 (1949); **33,** 1379 (1950); W. S. Johnson *et al., J. Am. Chem. Soc.* **72,** 1426 (1950); **74,** 2832 (1952); I. V. Torgov *et al., Dokl. Akad. Nauk SSSR* **135,** 73 (1960), *C.A.* **55,** 11462f (1961). Stereochemistry of estrone isomers: W. S. Johnson *et al., J. Am. Chem. Soc.* **80,** 661 (1958). Review of estrone syntheses: L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids* (Reinhold, New York, 1959) pp 495-502; T. B. Windholz, M. Windholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **3,** 353 (1964); Taub, "Naturally Occurring Aromatic Steroids" in *The Total Synthesis of Natural Products* **vol. 2,** J. ApSimon, Ed. (John Wiley & Sons, New York, 1973) pp 670-725. Recent syntheses: P. A. Bartlett, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **95,** 7501 (1973); S. Danishefsky, P. Cain, *ibid.* **98,** 4975 (1976); T. Kametani *et al., ibid.* **99,** 3461 (1977); P. A. Grieco *et al., J. Org. Chem.* **45,** 2247 (1980). Comprehensive description: D. Both, *Anal. Profiles Drug Subs.* **12,** 135-189 (1983).



Crystals from acetone, mp 254.5-256°. $[\alpha]_D^{22}$ +152° (c = 0.995 in $CHCl_3$). uv max (*p*-dioxane): 282, 296 nm (ε 2300, 2130); (conc H_2SO_4): 300, 450 nm; (0.1*M* NaOH): 239, 293 nm. Exists in three cryst phases, one monoclinic, the other two orthorhombic. Pptd by digitonin. Soly in water (25°): 0.003 g/100 ml. One gram of estrone dissolves in 250 ml of 96% alcohol at 15°, in 50 ml of boiling alcohol; in 50 ml acetone at 15°, in 110 ml chloroform at 15°, in 145 ml boiling benzene. Sol in dioxane, pyridine, fixed alkali hydroxide solns; slightly sol in ether, vegetable oils.

Acetate. [901-93-9] Hogival. $C_{20}H_{24}O_3$; mol wt 312.40. Crystals from alcohol, mp 125-127°.

Propionate. [975-64-4] $C_{21}H_{26}O_3$. mp 134-135°, **US 2156599.**

Sulfate. [481-97-0] Conjugol. Price, **US 2917522** (1959 to Parke, Davis).

Sulfate piperazine salt. [7280-37-7] Estropipate; piperazine estrone sulfate; Harmogen; Ogen; Sulestrex Piperazine. $C_{22}H_{32}N_2O_5S$; mol wt 436.56. Comprehensive description: Z. L. Chang, *Anal. Profiles Drug Subs.* **5,** 375-402 (1976). Cryst powder, melts at 190° to a liquid which resolidifies and then decomp at 245°. $[\alpha]_D^{25}$ +87.8° (c = 1 in 0.4% NaOH). uv max (0.04% NaOH): 275, 268 nm (ε 838, 851).

***dl*-Form.** [19973-76-3] Crystals from acetone, mp 251-254°.

Methyl ether. [1091-94-7] $C_{19}H_{24}O_2$. Synthesis: T. A. Bryson, C. J. Reichel, *Tetrahedron Lett.* **21,** 2381 (1980). *dl*-Form, crystals from acetone + methanol, mp 143.2-144.2°. *d*-Form, crystals from methanol, mp 164-165°.

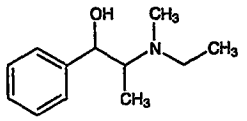
Caution: These substances are listed as known human carcinogens: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-115.

USE: In the prepn of commercial 19-norsteroids.

THERAP CAT: Estrogen.

THERAP CAT (VET): Estrogen.

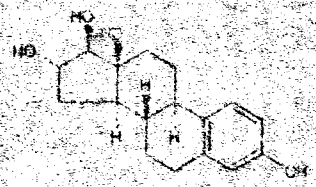
3709. Etafedrine. [7681-79-0] α-[1-(Ethylmethylamino)-ethyl]benzenemethanol; *l*-*N*-ethylephedrine; *l*-α-[1-(ethylmethylamino)ethyl]benzyl alcohol; 2-methylethylamino-1-phenyl-1-propanol; Menetryl; Novedrin. $C_{12}H_{19}NO$; mol wt 193.29. C 74.57%, H 9.91%, N 7.25%, O 8.28%. β-Adrenergic agonist. Prepn: Skita, Keil, *Ber.* **63,** 34 (1930); Ueda *et al., Pharm. Bull.* **3,** 465 (1955).



Hydrochloride. [5591-29-7] Nethamine. $C_{12}H_{19}NO.HCl$; mol wt 229.75. Crystals from acetone + alcohol, mp 183-184°.

[illegible]

3707. Estriol (50-27-1) (16α,17β) Estra-1,3,5(10)-triene-3,16,17-triol. [illegible]



[illegible]

3708. Estrone (53-16-7) (3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene-17-one). [illegible]

3709. Etamsylate [1670-19-0] 2-(Ethylamino)-benzenesulfonic acid, 2-(2,5-dihydroxybenzoyl)-hydrazide. [illegible]

3710. Ethanol (64-17-5) Ethyl alcohol. [illegible]