

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-78338

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

PROCESO PARA LA PREPARACION DE 7 α -METILESTEROIDES

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/56

71. SOLICITANTE

AKZO NOBEL N.V.

DOMICILIO

Arnhem, Holanda.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTA, D.C.,

11/08/2004



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 04070338 00060000

Folios: 72_{3n}

Fecha (RDI): 2004-08-11 17:00:27

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: **AKZO NOBEL N.V.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de los Países Bajos

Dirección: Velperweg 76,
NL-6824 BM Arnhem,
Holanda

Domicilio: Arnhem,
Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Johannes STOELWINDER**
Diosynth B.V. P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

3. **Patrick Arnoldus Maria Van BUGGENUM**
Diosynth B.V. P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

2. **Martin OSTENDORF**
Diosynth B.V., P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00339

Fecha: 14 de Enero de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/059931 A1

Fecha: 24 de Julio de 2003

6

Título (54)

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE 7 α -METILESTEROIDES

7

Clasificación Internacional (51) C07J 51/00

A61K31/56

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

21 de Enero de 2002

(31) Número de Solicitud

02075230.9

9

Comprobante de pago No.: 04 - 60.328

Fecha: 2 de Agosto de 2004

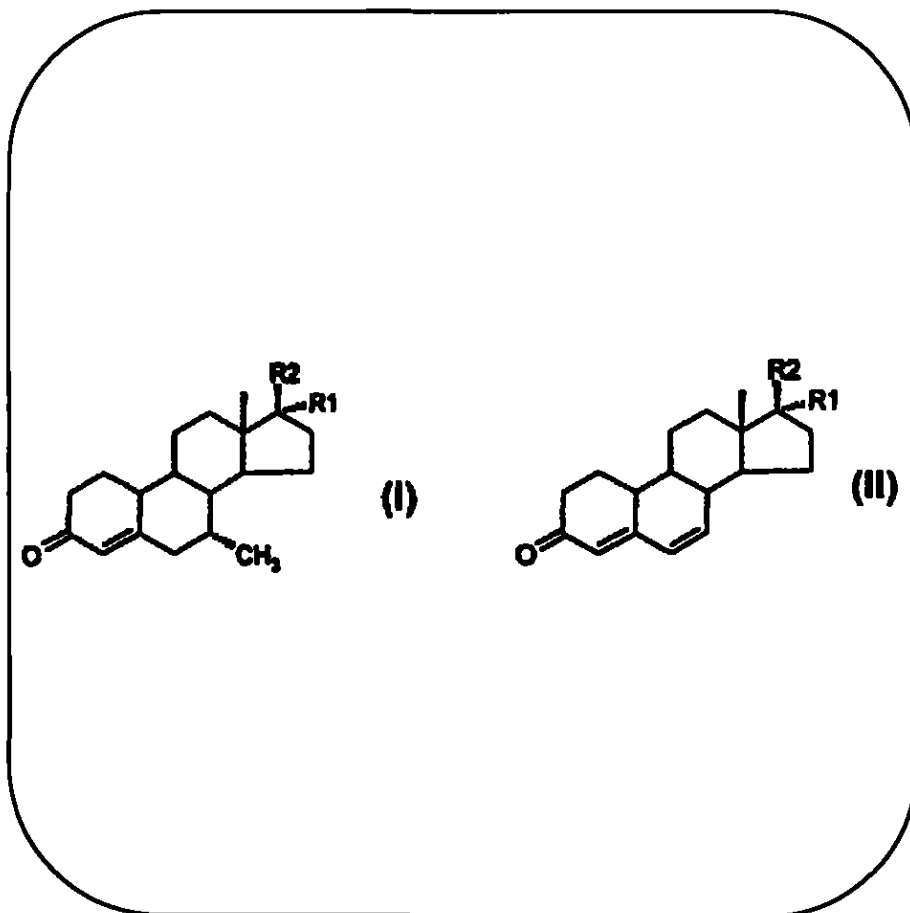
10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

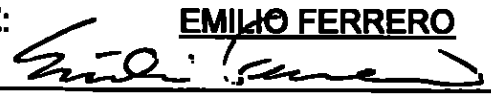
11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (a) en Velperweg 76, 6824

BM Arnhem, THE NETHERLANDS

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

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

Given and signed this, Day and month and year 6-AUG-1998

F.G.M. Hermans

in/en Director Patents Pharma

E.H. Reerink

Deputy Director
Legal Affairs

Signature

AKZO NOBEL N.V.

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1.12.5)

TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MASERO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Bos. N.º 179 Minuta N.º 12.1.12.5

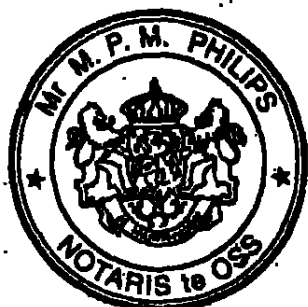
LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

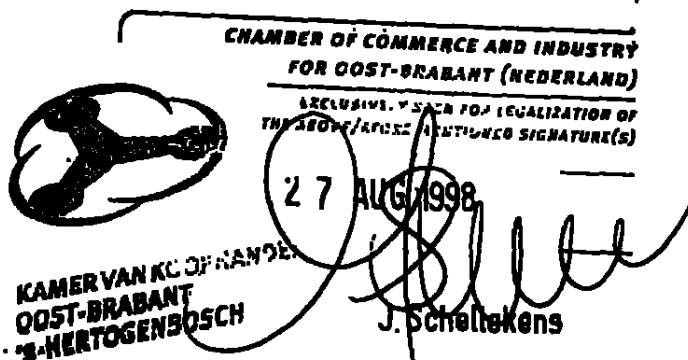
The Colombia Consul must issue a certificate on (1) the legal existence of the company, (2) that it is in accordance with the Power-of-Authority, (2) that it is in accordance with the company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

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



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

15499



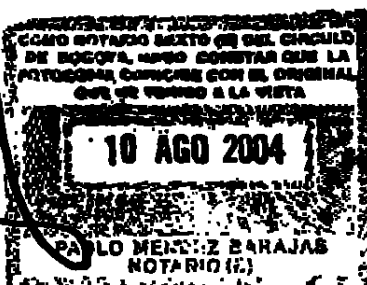
Gezien voor legalisatie van de handtekening van dhr/mw Schellekens

's-Gravenhage, 9 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voordeze,

Leges f 20,- H.N. van POORTEN



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



CONSULADO DE COLOMBIA

2

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

CERTIFICA

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

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

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

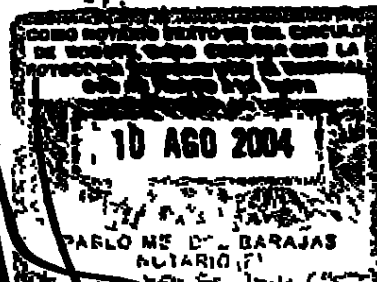
El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento

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

Impuesto de Timbre	US\$	6 00
Derechos Consulares	US\$	100 00
Costo Total Pagado	US\$	106 00

Certificación No 206


JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA



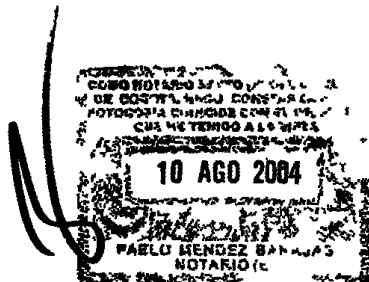
TRADUCCION No. 1811/98
MARIA ELVIRA MARTELO C
Traductora e Interprete Oficial C
Inglés - Español - Inglés C
Res No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

300803

UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 1956 AM 11:56
JEFE DE LEGALIZACIONES
SAN JUAN DE PUERTO RICO



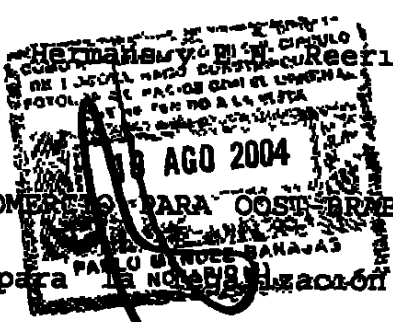
5

TRADUCCIÓN OFICIAL No 18 11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

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

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

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



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

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

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

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

COLO 11214-801-001-3

Id 6

Nov 20/98

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

COMO VOTANTE SEXTO DEL C. ACUÑO DE SANTA FE DE
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LAS ANTERIORES FIR
MAS PUESTAS POR *[Signature]*
IDENTIFICADOS CON C C No (s)
ES(SON) AUTÉNTICA(S)
SANTA FE DE BOGOTÁ, 23 NOV. 1998

10 AGO 2004
PABLO REYES BARAJAS
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
198457
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 24 PM 12 06
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

CAVELIER**ABOGADOS**

EDIFICIO 3ISKI

CARRERA 4ª Nº 72-35

BOGOTÁ, 8- COLOMBIA

CESION**ASSIGNMENT**

Yo, (nosotros), abajo firmado(s)

I (we), the undersigned

VAN BUGGENUM,
Patrick, Arnoldus, Maria**STOELWINDER,**
Johannes**OSTENDORF,**
Martin

domiciliado (s) en _____

of _____

DIOSYNTH B V
P O Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands**DIOSYNTH B V**
P O Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands**DIOSYNTH B V**
P O Box 20
5340 BH Oss
The Netherlandsdeclaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invenciónstate(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the
invention**"PROCESS FOR THE PREPARATION OF 7 α -METHYLSTEROIDS"**declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero
(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad _____state as well, that assign, without reservations or
limitations in favour of _____**Akzo Nobel N V.**

constituida y existente de conformidad con las leyes de _____

a corporation constituted and existing in conformity
with the laws of _____**The Netherlands**

domiciliada en _____

domiciled in _____

Velperweg 76**6824 BM ARNHEM****The Netherlands**todos los derechos inherentes a dicha invención y
que los citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombiaall rights inherent to said invention and that the above
mentioned company hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in

25 June 2004

VAN BUGGENUM,
Patrick, Arnoldus, Maria**STOELWINDER,**
Johannes**OSTENDORF,**
Martin

Firma

Signature

(Legalization required)

(Legalización neccsaria)

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUE)

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

A los días del mes de _____ de 20 _____

On this__ day of _____ 20 _____

ante mí, Notario Público de _____

before me, a Notary Public of _____

compareció(eron) personalmente _____

personally appeared _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y
quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have)
legal capacity to execute it

Notario Público Notary Public

NOTA LA AUTHENTICACION CONSULAR ES NECESARIA



8
9

Seen by me, mr Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague, for the authentication of the signatures on the attached document of

- Mr Patrick Arnoldus Maria van Buggenum, born on the fifth of April nineteenhundred seventy in Roermond, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch passport, number NB7162820,
- Mr Johannes Stoelwinder, born on the third of March nineteenhundred sixty-four in Leeuwarden, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch driver licence, number 3029930368, and
- Mr Martin Ostendorf, born on the eighth of September nineteenhundred seventy-one in Haarlem, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch passport, number N97292935

The Hague, the fourteenth day of July twothousandfour

All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn a partnership consisting of private companies with limited liability. The agreement is subject to terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. These can also be accessed at www.prd.nl

A P O S T I L L E

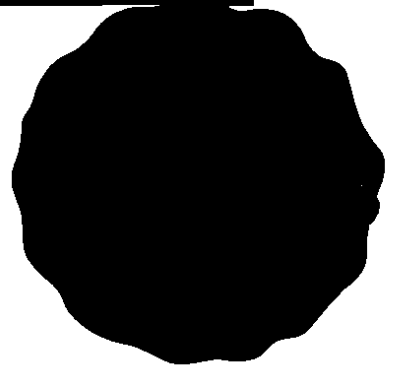
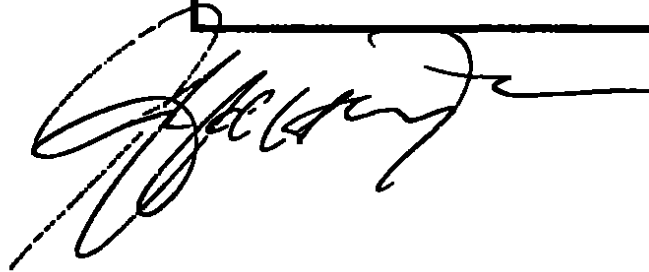
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Pais NEDERLAND
El presente documento público
2 ha sido firmado por mr E A Gallas
3 quien actúa en calidad de notario en 's-Gravenhage
4 y está revestido del sello/timbre de el susodicho
notario

Certificado

5 en 's-GRAVENHAGE 6 el día 19 juli 2004
7 por de Griffier van de Rechtbank
8 bajo el número 2004-2692
9 Sello/timbre 10 Firma

J.A. van der Heijden



TRADUCCIÓN OFICIAL 201/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL Patrick, Arnoldus, María VAN BUGGENUM, Johannes STOELWINDER, y Martin OSTENDORF, todos domiciliados en DIOSYNTH B V P O BOX 20, 5340 BH OSS, THE NETHERLANDS, (HOLANDA), INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION DE UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE 7alfa-METILESTEROIDES , DECLARAN POR EL PRESENTE QUE CEDE DICHA INVENCION A AKZO NOBEL N V EMPRESA ORGANIZADA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE HOLANDA (THE NETHERLANDS), DOMICILIADA EN VELPERWEG 76, 6824 BM ARNHEM, THE NETHERLANDS (PAÍSES BAJOS) JUNTO CON TODOS LOS DERECHOS INHERENTES Y QUE DICHA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA DADO Y FIRMADO HOY 25 DE JUNIO DE 2004

TRES FIRMAS ILEGIBLES QUE CORRESPONDEN A LOS NOMBRES DE PATRICK, ARNOLDUS, MARIA VAN BUGGENUM, JOHANNES STOELWINDER Y MARTIN OSTENDORF

Visto por mí, ROBBERT ALEXANDER GALLAS, notario de ley civil que practica en La Haya, para la autenticación de las firmas del documento adjunto de

- Patrick Arnoldus María Van Buggenum, nacido el cinco de abril de 1970 en Roermond, Holanda, residente en Oss, Holanda, portador del pasaporte holandés número NB7162820,
- Johannes Stoelwinder, nacido el tres de marzo de mil novecientos sesenta y cuatro en Leeuwarden, Holanda,

AD
→ 11

residente en Oss, Holanda, portador de la licencia de conducción holandesa número 3029930368 y

- Martin Ostendorf, nacido el ocho de septiembre de mil novecientos setenta y uno en Haarlem, Holanda, residente en Oss, Holanda, portador del pasaporte holandés N97292935

La Haya, catorce de julio de dos mil cuatro.

Firmado: R.A. Gallas,

Todas las instrucciones se ejecutan con base en un convenio de acuerdo con la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandes por Peis Rijcken & Droogleever Fortuijn, una sociedad formada por compañías privadas de responsabilidad limitada. El convenio está sujeto a las condiciones comerciales registradas ante la corte de distrito de La Haya. En estos términos de negocios se incluye una limitación de responsabilidad. Las condiciones de negocio se informarán cuando las solicite. Ellas también pueden consultarse en www.prdf.nl.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: HOLANDA

Este documento público

2. ha sido firmado por R.A. GALLAS

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO de GRAVENHAGUE

4. y está revestido del sello/timbre del susodicho notario

CERTIFICADO

5. GAVENHAGUE

6. el 19 de julio de 2004

7. por de GRIFFIER VAN DE RECHTBANK

12

8. Número 2004-2692

9. Sello: (DATO EN BLANCO)

10. Firma: (ilegible).

J.A. VAN DER HEIJDEN

COLO-11214-841-020-5

WPCL002G. ID 5837

Bogotá, 28 de julio de 2004.

Eduardo Calado

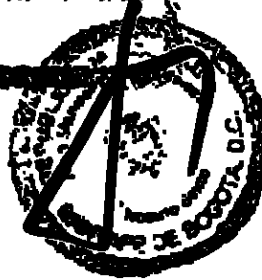
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
COLO-EPAL 1518
Bogotá, 28 de Julio de 2004

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS

Federico Calvo
Procurador

CON LA FIRMA REGISTRADA POR
(Escribo) EN ESTA NOTARIA
SANTA DE BOGOTA.

29 JUL 2004

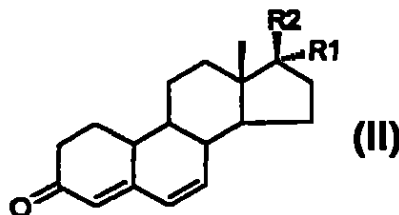
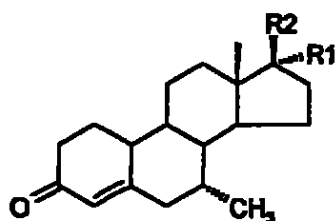


(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 July 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/059931 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07J 51/00, 1/00, 5/00
- (74) Agent: ROVERS, A.M.A.; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/00339
- (22) International Filing Date: 14 January 2003 (14.01.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
02075230.9 21 January 2002 (21.01.2002) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BM Arnhem (NL).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): STOELWINDER, J. [NL/NL]; Diosynth B.V., P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). OSTENDORF, M. [NL/NL]; Diosynth B.V., P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). BUGGENUM, Van P.A.M. [NL/NL]; Diosynth B.V., P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, RO, RU, SG, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 7 α -METHYLSTEROIDS

(57) Abstract: The invention relates to a process for the preparation of 7 α -methyl hydroxy steroids of the Formula I: (Formula I); wherein R₁ is hydrogen, methyl or C $\equiv$ CH; R₂ is (CH₂)_nOH, wherein n is 0, 1 or 2; by a copper mediated 1,6-conjugate addition of a Grignard reagent CH₃MgX, X being a halogen, to the 4,6-unsaturated 3-ketosteroid of formula II: (Formula II); wherein R₁ and R₂ are as previously defined, comprising protecting the hydroxy group of the steroid of Formula II with a trialkylsilyl group, followed by treating the hydroxy protected steroid with the Grignard reagent. The process of the invention is useful for the production of pharmacologically interesting steroids.

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 7 α -METHYLSTEROIDS

The invention relates to a new process for the preparation of 7 α -methylsteroids.

5 7 α -Methylsteroids represent an important class of pharmacologically active compounds. One example of a steroid with a methylgroup at the 7-position is (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Tibolone) which is the active component of Livial®, used as hormone replacement therapy in the treatment of menopausal complaints. Tibolone is a compound exerting tissue-specific hormonal activity. In laboratory and clinical studies, Tibolone
10 exerts estrogenic effects on the thermoregulatory system, vaginal tissue and bone, but does not display estrogenic activity on breast or the endometrium. Tibolone's promising effects on bone are also currently under investigation for the prevention of osteoporosis in women who are likely to develop this condition. (1) Pavlov, P.W., *et al.* Gynecol. Endocrinol. 1999;13: 230-237, 2) Tibolone (Livial). A new steroid for the menopause. Drug Ther. Bull. 1991;29:77-8, 3) Moore R.A. Systematic and economical review for Livial. In: Rymer J (Ed.), Livial: A review of clinical
15 studies. Br.J.Gynaecol. 1999;106 (3 Suppl. 19) 1)

Another pharmacological important class of 7 α -methylsteroids are 7 α -methyl-19-nortestosterone (MENT™) and the related esters at the 17-position (WO99/67271), which are synthetic
20 androgens being developed for hormone replacement therapy and male fertility control. Studies have shown MENT™ to be more potent than the male hormone testosterone in maintaining muscle mass, potency, and libido and in its ability to suppress sperm production. Also, MENT™ does not enlarge the prostate as much as testosterone does, which may result in safer medical use. (1) Ogawa, S., *et al.* 1996; 30:74-84. Hormones and Behavior, 2) Robbins, A., *et al.*
25 Society for Neuroscience. Abstracts 1994;20 (part 1):376, 3) Sundaram, K., *et al.* Annals of Medicine 1993;25:199-205, 4) Morali, G. *et al.* Biology of Reproduction 1993;49:577-581).

A third example of a potential interesting steroid with a methylgroup at the 7-position is 3-hydroxy-7 α -methyl-21-[2'-methoxy-4'-(diethylaminomethyl)-phenoxy]-19-norpregna-
30 1,3,5(10)triene citrate (SR 16234), which is a Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) which has been found to have potent antitumor activity with tissue selective properties, and complete antagonist-antiestrogenic activity in human breast tumor cells. (1) WO 01/58919 A2, 2) WO 99/33859 A2, 3) US 6,281,205 B1, 4) US 20020032180 A1).

From a synthetic point of view, the stereoselective introduction of the substituents at C-7 constitutes the key transformation in the assembly of representatives from this important class of steroids. According to literature, the introduction of an alkyl group in the 7-position of a steroid backbone is generally accomplished by a) cuprous chloride or cupric acetate catalyzed 1,6-conjugate addition of alkylmagnesiumhalogens to 4,6-unsaturated 3-ketosteroids, or b) by conjugate addition of copper-lithiumalkyl-reagents to 4,6-unsaturated 3-ketosteroids. However, in general these methods yield mixtures of 7 α - and 7 β -alkylsteroids (1) Modi, S.P. *et al.*, J. Org. Chem. 1989;54: 2317-2321, 2) Grunwell, J. F. Steroids, 1976;27: 6, 759. 3) Campbell, J.A. *et al.*, J.Am.Chem.Soc. 1959;81: 4069, 4) Grunwell, J.F., *et al.*, Steroids.1976;27: 750, 5) US patent 3,798,213, 6) van Vliet N.P., *et al.* Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 1986;105:111) in α,β -ratios ranging from 1.5:1 to 9:1. Isolation of the pharmacological interesting 7 α -isomers from the accompanying undesirable 7 β -isomers, which are less effective enzyme inhibitors (O'Reilly, J.M. *et al.* J. Med. Chem. 1995;38: 2842) only can be achieved by chromatographic separation, or by laborious work-up procedures by repetitive recrystallization. Both operations decrease the yield of the desired 7 α - isomer significantly.

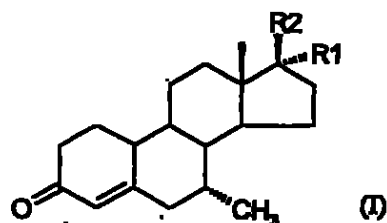
In WO 01/58919, a 4,6-unsaturated 3-ketosteroid is alkylated at the 7-position with methyllithium in the presence of lithium bromide. In this case it is reported that the stereoselectivity of this 7-alkylation increases after protecting the extant hydroxylgroup with a THP-ether, allegedly by complex formation with the lithium in favor of attack from the α -face of the steroid. Despite the increase in selectivity, unfortunately in this last method the high reactivity of the acetate protecting group with the methyllithium is reflected in only a moderate yield of 67% of the 7 α -methylsteroid.

Alternative methods for the introduction of 7-alkylgroups have been developed, but are not generally applicable. Only a limited selection of alkylgroups can be introduced, the method is limited to the synthesis of steroids with an aromatic A-ring, or additional reaction steps are required, making these methods generally inefficient. For example: 7 α -substituted estradiols have been prepared by conversion of 6-ketoestradiols into 6-(phenylsulfonyl)-6-dehydroestradiol, which undergoes conjugate addition of organolithium reagents to the C-7-position, followed by additional steps to remove the sulfone group. (Künzer, H. *et al.* Tetrahedron Lett. 1994;35: 11, 1691) In a more recent approach 7 α -substituted estradiols have been prepared by alkylation of 6-ketoestradiols, followed by deoxygenation and deprotection

with boron trifluoride etherate and triethylsilane. (Tedesco, R. *et al.* Tetrahedron Lett. 1997;38: 46, 7997). In WO 01/58919, a 6-ketoestradiol is alkylated at the 7-position by reaction with methyl iodide in the presence of lithium diisopropylamine, followed by catalytic removal of the 6-ketone using hydrogen and platinum and palladium; reported is that the stereoselectivity of this 7-alkylation increases after protection of the extant hydroxylgroup with a THP-ether, allegedly by steric hindrance from the β -face of the steroid. In DE 4,018,828 A it is described that 7α -methylestradiols were prepared by a sequence of reactions from 8,9-unsaturated estradiols with formaldehyde in the presence of Lewis acids, followed by catalytic hydrogenation, tosylation, and reduction. In EP 0,262,201 B1 the preparation of 7α -propylsteroids is described from 4,6-unsaturated 3-ketosteroids by a Sakurai reaction of allyltrialkylsilanes or allyltrialkyltin compounds in the presence of Lewis acids, followed by a selective hydrogenation with tris(triphenylphosphine)rhodium(I)-chloride (Wilkinson's catalysts). (see also Nickisch, K; Laurent, H. Tetrahedron Lett. 1988;29: 13, 1533).

Therefore, a major challenge in the synthesis of 7-alkylsteroids is control of the diastereoselectivity of the copper mediated 1,6-conjugate addition, which is the most straightforward method of introduction for 7-alkylgroups.

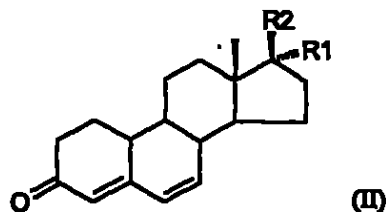
According to the present invention, a process has now been found for the preparation of 7α -methyl steroids of the formula I



wherein R1 is hydrogen, methyl or $C\equiv CH$,

R2 is $(CH_2)_nOH$, wherein n is 0, 1 or 2;

by a copper mediated 1,6-conjugate addition of a Grignard reagent CH_3MgX , X being a halogen (Cl, Br or I), to the 4,6-unsaturated 3-ketosteroid of formula II,



wherein R1 and R2 are as previously defined, comprising protecting the hydroxy group of the steroid of formula II with a trialkylsilyl group, followed by treating the hydroxy protected steroid with the Grignard reagent.

5 The process of this invention results in a major increase in solubility of the steroid substrate, opens up the possibility to increase the concentration of steroid substrates in said process (a range of concentrations is possible, but preferably the concentration of the steroid is 0.1 to 0.3 molar), and surprisingly shows a markedly improved stereoselectivity in favor of the desired 7 α -isomer. The levels of the unwanted 7 β -isomer are decreased to levels below 2.5%, which is a
10 more than sixfold improvement in selectivity (from approximately 6:1 to 39:1).

Although the trialkylsilyl protection of a hydroxy group in a process wherein a 7 α -ethyl group was introduced has been described previously (WO 01/05806), the reported selectivity was only
15 85:15 (α : β).

Preferably, R1 is hydrogen, methyl or C $\equiv$ CH and R2 is OH; or R1 is hydrogen and R2 is (CH₂)₂OH. More preferably, when R2 is OH, R1 is hydrogen or C $\equiv$ CH.

The preferred Grignard reagent to be used in the process of the invention is CH₃MgCl.

The Grignard reaction of the process of the invention can be performed in several solvents or
20 mixtures of solvents, which are well known to the person skilled in the art, such as tetrahydrofuran, dimethoxyethane, diethyl ether, mono- and diglyme, toluene and the like. Preferred are tetrahydrofuran or diethyl ether or a mixture of these solvents. Tetrahydrofuran is the most preferred solvent.

The Grignard reagent is used equimolar or in excess to the steroid. Preferably, the molar ratio of
25 the steroid to the Grignard reagent is 1:1 to 1:7.

The step wherein the trialkylsilyl protective group is introduced according to the process of the invention can be integrated in the 1,6-conjugate addition reaction, retaining the improved stereoselectivity in favor of the desired 7 α -isomer and without loss of yield. The term "alkyl" used herein means a (1-4C)alkyl group, being a branched or unbranched alkyl group having 1 to
30 4 carbon atoms, in particular methyl or ethyl. The preferred protective groups are trimethylsilyl or triethylsilyl; most preferred is trimethylsilyl.

In the process of this invention a copper catalyst is used to catalyze the Grignard reaction, such as copper(II) acetate, copper(II) chloride, copper(II) bromide, copper(II) iodide and the like. The preferred catalysts are selected from copper(II) acetate or copper(II) chloride. The most preferred catalyst is copper(II)acetate.

The reaction temperature of the Grignard reaction of the process of the invention is not very critical, but should be kept low, preferably between -78 °C and 0 °C. The preferred temperature range is from -35 °C to -25 °C.

This new process for the first time makes a straightforward approach available for increasing the stereoselectivity of copper catalyzed 1,6-conjugate addition of methylmagnesiumhalogens to hydroxylated 4,6-unsaturated 3-ketosteroids. Consequently, laborious work-up procedures by troublesome chromatographic separations or by repetitive recrystallization are unnecessary.

In a suitable process of the invention a hydroxy 4,6-unsaturated 3-ketosteroid is treated with a trialkylsilyl reagent to protect the hydroxy functionality, after which a solution of the silyl protected steroid is added to a mixture of the copper catalyst and the Grignard reagent in an appropriate solvent, which after stirring for some time is followed by removal of the protective group. Removal of the trialkylsilyl protective group takes place under the typical conditions needed for the conjugation to the 4-unsaturated 3-ketosteroids, resulting in an effective one-step procedure. Suitably, the process is finalized by acid treatment for both removal of the trialkylsilyl group and equilibration of the 3,5-unsaturated magnesium-enolate to the desired 7 α -methylsteroids of the formula I.

The process of the invention is particularly useful for the preparation of 7 α -methylsteroid (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one, suitable for preparation of (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Tibolone), for the preparation of 7 α -methyl-19-nortestosterone (MENT), and for the preparation of (7 α)-21-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-3-one, suitable for the preparation of 3-hydroxy-7 α -methyl-21-[2'-methoxy-4'-(diethylaminomethyl)-phenoxy]-19-norpregna-1,3,5(10)triene citrate (SR 16234). For comparison, without introduction of a trialkylsilyl protective group, MENT was prepared by a copper catalyzed 1,6-conjugate addition from 17 β -17-hydroxy-estra-4,6-diene-3-one in approximately 55% yield, with a 7 α , β -ratio of 85:15 (according to procedures described

in US 5,342,834; FR 4.521 M). Isolation of the 7 α -isomer could only be achieved by repeated crystallizations from respectively heptane, and aqueous acetone, decreasing the overall yield to a moderate 44%. In a suitable process according to the invention, introduction of a trimethylsilyl protective group before the 1,6-conjugate addition reaction increases the overall yield of MENT to 79%, which is an improvement of the overall yield by 80%.

A further object of the present invention is the compound 21-hydroxy-19-norpregn-4,6-dien-3-one, which is a suitable intermediate for use in the process of the present invention for the preparation of (7 α)-21-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-3-one, which in turn is suitable for the preparation of 3-hydroxy-7 α -methyl-21-[2'-methoxy-4'-(diethylaminomethyl)-phenoxy]-19-norpregna-1,3,5(10)triene citrate (SR 16234).

The invention is further illustrated by the following examples, which does not mean any limitation.

EXAMPLES

EXAMPLE 1.

7 α -methyl-19-nortestosterone (MENT).

Chlorotrimethylsilane (34.4 ml, 370 mmol) was added dropwise under nitrogen atmosphere at 20°C to a solution of (17 β)-17-hydroxy-estra-4,6-diene-3-one (25 g, 92 mmol) (Wettstein, A. Helv.Chim.Acta, 1940;23: 388) and triethylamine (50 ml, 350 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (250 ml). The resulting mixture was stirred at reflux for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, water (125 ml) was added and the mixture was extracted with toluene (250 ml). The combined organic layer was washed with an 10% aqueous sodium chloride solution (125 ml) and evaporated under reduced pressure to yield the 17-trimethylsilyloxy-intermediate as a residual solid, which without isolation was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (250 ml). This solution was added at -30°C in 2 h to a mixture of copper(II) acetate (2.58 g, 12.5 mmol) and a 3M solution of methylmagnesium chloride (61.6 g,

185 mmol) in tetrahydrofuran (120 ml), and the orange-red solution was stirred at -30°C for 1 h. Next the reaction mixture was poured into a solution of sulfuric acid (36.5 ml, 681 mmol) and water (500 ml) and stirred at 40°C for 2.5 h. Sodium acetate was added to a pH of 3.5, and the mixture was extracted with ethyl acetate (260 ml) and washed with aqueous ammonium chloride (83 ml, 10%). After removal of solvents by evaporation under reduced pressure aqueous acetone (150 ml, 50%) was added, and at -10°C 7α -methyl-19-nortestosterone (MENT) was crystallized (19.6 g, 79%) (in accordance to US 5,342,834; FR 4.521 M) in a $7\alpha,\beta$ -ratio of 99:1. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.68 (bt, 1H, C(4)H), 3.54 (t, 1H, C(17)H), 2.37-0.88 (m, 19H), 0.66 (s, 3H, C(18)H₃), 0.61 (d, 3H, C(7)CH₃).

EXAMPLE 2.

($7\alpha,17\alpha$)-17-Hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one.

Chlorotrimethylsilane (6.28 ml, 67.5 mmol) was added dropwise under nitrogen atmosphere at 20°C to a solution of (17α)-17-hydroxy-19-norpregn-4,6-dien-20-yn-3-one (5.0 g, 17 mmol) (GB 935116) and pyridine (11.4 ml, 142 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 ml). The resulting mixture was stirred at reflux for 2.5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, water (25 ml) was added and the mixture was extracted with toluene (50 ml). The combined organic layer was washed with aqueous methanol (25 ml, 70%) and evaporated under reduced pressure to yield the 17-trimethylsilyloxy-intermediate as a residual solid, which without isolation was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (110 ml). This solution was added at -30°C in 2 h to a mixture of copper(II) acetate (0.58 g, 2.9 mmol) and a 3M solution of methylmagnesium chloride (40 g, 118 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml), and was stirred at -30°C for 1 h. Next the reaction mixture was poured into a solution of sulfuric acid (6.8 ml, 126 mmol) and aqueous tetrahydrofuran (160 ml, 15%) and stirred at 20°C for 8 h. Sodium acetate was added to a pH of 3.5, and after removal of solvents by evaporation under reduced pressure ($7\alpha,17\alpha$)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one was crystallized (5.2 g, 99%) (in accordance to literature: Van Vliet, N.P., *et al.* Recl Trav.Chim.Pays-Bas, 1986;105: 111), in a $7\alpha,\beta$ -ratio of 95:5. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.86 (bt, 1H, C(4)H), 2.59 (s, 1H, C(21)H), 2.52-0.86 (m, 19H), 0.94 (s, 3H, C(18)H₃), 0.79 (d, 3H, C(7)CH₃).

EXAMPLE 3.**21-hydroxy-19-norpregn-4,6-dien-3-one.**

4-Toluenesulfonic acid (100 mg, 0.56 mmol) was added under a nitrogen atmosphere at -5 °C to a suspension of 21-hydroxy-19-norpregn-4-en-3-one (30.0 g, 99.2 mmol) (WO 01/58919) and triethyl orthoformate (22.1 mL, 133 mmol) in ethanol (60 mL). After being stirred for 2 h at 0 °C the reaction mixture was quenched with triethylamine (0.22 mL, 1.6 mmol) and heated at reflux for 15 min. The reaction mixture was diluted with ethanol (50 mL), ethyl acetate (1.0 L), water (500 mL) and dichloromethane (500 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted (dichloromethane, 2 x 250 mL) and the combined organic layers were concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (50 g) in THF (140 mL) was added to a suspension of chloramil (26 g, 106 mmol) in methanol (140 mL), water (19 mL), acetic acid (5.1 mL) and pyridine (1.9 mL) at 20 °C. After being stirred at this temperature for 2 h, the reaction was quenched with a solution of sodium hydroxide (42 g, 1.05 mol) and sodium hydrosulfite (4.9 g, 28 mmol) in water (490 mL). The aqueous layer was extracted (dichloromethane, 3 x 500 mL), the combined organic layers were washed until pH neutral (water, 4 x 100 mL) and concentrated *in vacuo* to yield 21-hydroxy-19-norpregn-4,6-dien-3-one (25.0 g, 84%). The product was purified by column chromatography and crystallization from ethyl acetate (10.9 g, 37%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.25-6.17 (ABX dq, 2H, C(6)H and C(7)H), 5.76 (bd, 1H, C(4)H), 3.73-3.58 (m, 2H, C(21)H₂OH), 2.50-1.08 (m, 19H), 0.69 (s, 3H, C(18)H₃)

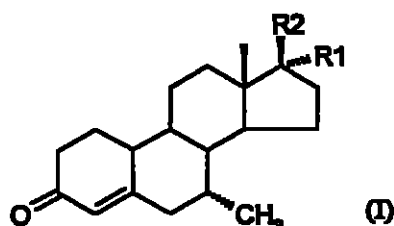
(7α)-21-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-3-one.

Chlorotrimethylsilane (2.0 mL, 33.3 mmol) was added dropwise under a nitrogen atmosphere at 20°C to a suspension of 21-hydroxy-19-norpregn-4,6-dien-3-one (5.0 g, 17 mmol) and triethylamine (12 mL, 80 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 mL). The resulting mixture was stirred at reflux for 1 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, water (50 mL) was added, the organic layer was separated and the water layer was extracted with toluene.

(25 mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo*, yielding crude intermediate silylether (11 g). A solution of the silylether in tetrahydrofuran (121 mL) was added in 45 min to a solution of copper acetate (285 mg, 2.86 mmol) and methyl magnesium chloride (3.0 M solution in THF, 38.8 mL, 116 mmol) in THF (45 mL) at -20°C. After being stirred for 1 h at this temperature the reaction was quenched with a solution of sulfuric acid (6.7 g, 68 mmol) in water (125 mL) and THF (25 mL). After being stirred for 17 h at 20°C, the reaction mixture was distilled THF-free and the product was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). After concentration *in vacuo*, (7 α)-21-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-3-one was obtained as an amorphous solid (5.2 g, 99%) (in accordance to literature WO 01/58919) in a 7 α /B ratio of 95:5. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.85 (bt, 1H, C(4)H), 3.75-3.57 (m, 2H, C(21)H₂OH), 2.50-0.97 (m, 22H), 0.77 (d, 3H, C(7)CH₃), 0.67 (s, 3H, C(18)H₃).

CLAIMS

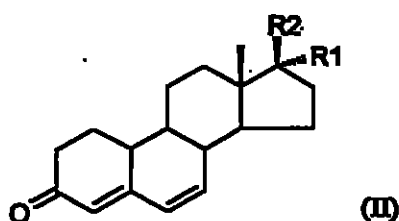
1. A process for the preparation of 7 α -methyl steroids of the formula I



wherein R1 is hydrogen, methyl or C $\equiv$ CH;

R2 is (CH₂)_nOH, wherein n is 0, 1 or 2;

by a copper mediated 1,6-conjugate addition of a Grignard reagent CH₃MgX, X being a halogen, to the 4,6-unsaturated 3-ketosteroid of formula II,



wherein R1 and R2 are as previously defined,

comprising protecting the hydroxy group of the steroid of formula II with a trialkylsilyl group, followed by treating the hydroxy protected steroid with the Grignard reagent.

2. The process of claim 1, wherein R1 is hydrogen, methyl or C $\equiv$ CH and R2 is OH; or R1 is hydrogen and R2 is (CH₂)₂OH.

3. The process of claims 1 or 2, wherein the Grignard reagent is CH₃MgCl.

4. The process of any one of claims 1 - 3, wherein the trialkylsilyl group is a trimethylsilyl group.

5. The process of any one of claims 1 - 4, wherein the solvent of the Grignard reaction is tetrahydrofuran, diethyl ether or a mixture thereof.

18
19

6. The process of any one of claims 1 - 5, wherein the concentration of the steroid is 0.1 to 0.3 molar.
7. The process of any one of claims 1 - 6, wherein the molar ratio of the steroid to the Grignard reagent is 1:1 to 1:7.
8. The process of any one of claims 1 - 7, wherein as copper catalyst copper(II) acetate or copper(II) chloride is used.
9. The process of any one of claims 1 - 8, wherein the reaction temperature of the Grignard reaction is -78 °C to 0 °C.
10. The compound 21-hydroxy-19-norpregn-4,6-dien-3-one.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/0033919
20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J51/00 C07J1/00 C07J5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 341 557 A (BABCOCK JOHN C ET AL) 12 September 1967 (1967-09-12) examples 27,28	1-10
Y	CAMPBELL, J. ALLAN ET AL: "7.alpha.-Methyl-19-norsteroids; a new class of potent anabolic and androgenic hormones" STEROIDS (1963), 1, 317-24, XP002204811 page 317, last paragraph -page 318, paragraph 1 page 319, scheme, compound IV-Vb -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2003

Date of mailing of the international search report

01/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00339

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3341557 A	12-09-1967	CH 401040 A	31-10-1965
		CH 432508 A	31-03-1967
		CH 421955 A	15-10-1966
		FR 1502605 A	24-11-1967
		GB 941634 A	13-11-1963
WO 0105806 A	25-01-2001	AU 6562900 A	05-02-2001
		BR 0012489 A	02-04-2002
		CA 2379223 A1	25-01-2001
		CN 1360589 T	24-07-2002
		CZ 20020192 A3	12-06-2002
		WO 0105806 A1	25-01-2001
		EP 1203011 A1	08-05-2002
		HU 0201952 A2	28-10-2002
		JP 2003505394 T	12-02-2003
		NO 20020222 A	25-01-2002
		SK 712002 A3	04-06-2002
		TR 200200076 T2	22-04-2002
		US 2003087886 A1	08-05-2003
		US 6313108 B1	06-11-2001
		US 2002022609 A1	21-02-2002
WO 0140255 A	07-06-2001	AU 2838301 A	12-06-2001
		CA 2390226 A1	07-06-2001
		CN 1402735 T	12-03-2003
		CZ 20021894 A3	14-08-2002
		WO 0140255 A2	07-06-2001
		EP 1237904 A2	11-09-2002
		HU 0203611 A2	28-03-2003
		JP 2003515543 T	07-05-2003
		NO 20022564 A	30-05-2002
		SK 7582002 A3	10-09-2002
		US 2003100543 A1	29-05-2003
WO 0059920 A	12-10-2000	AU 5209600 A	23-10-2000
		WO 0059920 A2	12-10-2000
		EP 1212345 A2	12-06-2002
		JP 2002541153 T	03-12-2002
WO 0158919 A	16-08-2001	WO 0158919 A2	16-08-2001
		US 2001039269 A1	08-11-2001
WO 0210188 A	07-02-2002	AU 8201601 A	13-02-2002
		WO 0210188 A1	07-02-2002
		EP 1307471 A1	07-05-2003
		NO 20030419 A	27-01-2003

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No. A

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

2002.712 WO

Box No. I TITLE OF INVENTION

"PROCESS FOR THE PREPARATION OF 7 α -METHYLSTEROIDS"

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below)

Akzo Nobel N.V.

Velperweg 76

5824 BM ARNHEM

The Netherlands

☐ This person is also inventor

Telephone No.

0412-666380

Facsimile No.

0412-650592

Teleprinter No.

State (i.e. country) of nationality: The Netherlands

State (i.e. country) of residence: The Netherlands

This person is applicant
for the purposes of:☐all designated
States☒all designated States except
the United States of America☐the United States
of America only☐the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below)

STOELWINDER, J.

Diosynth B.V.

P.O. Box 20

5340 BH Oss

The Netherlands

This person is:

☐

applicant only

☒

applicant and inventor

☐inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality: NL

State (i.e. country) of residence: NL

This person is applicant
for the purposes of:☐all designated
States☐all designated States except
the United States of America☒the United States
of America only☐the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the
applicant(s) before the competent International Authorities as:☒

agent

☐

common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ROVERS, A.M.A.

P.O. Box 20

5340 BH Oss

The Netherlands

Telephone No.

0412-666224

Facsimile No.

0412-650592

Teleprinter No.

☐ Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) OSTENDORF, M. Diosynth B.V. P.O. Box 20 5340 BH Oss The Netherlands	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (i.e. country) of nationality: NL	State (i.e. country) of residence: NL
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) JUGGENUM, van P.A.M. Diosynth B.V. P.O. Box 20 5340 BH Oss The Netherlands	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (i.e. country) of nationality: NL	State (i.e. country) of residence: NL
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (i.e. country) of nationality:	State (i.e. country) of residence:
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT **HU HUNGARY**
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

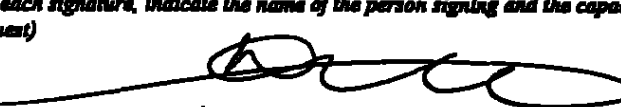
National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|--|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☐ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☐ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☐ AT Austria | ☒ IL Israel | ☐ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☐ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SE Sweden |
| ☐ BG Bulgaria | ☐ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☐ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☐ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☐ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ TJ Tajikistan |
| ☐ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☐ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☐ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☐ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☐ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☐ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☐ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☐ DK Denmark | ☐ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☐ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☐ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☐ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☐ ZW Zimbabwe |
| ☐ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☐ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM		Further priority claims are indicated in the Supplemental Box ☐	
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:			
Country (in which, or for which, the application was filed)	Filing Date (day/month/year)	Application No.	Office of filing (only for regional or international application)
item (1) EP (designated NL)	21-01-2002	02075230.9	EPO
item (2)			
item (3)			
Mark the following check-box if the certified copy of the earlier application is to be issued by the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office (a fee may be required): ☒ The receiving Office is hereby requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s): 1			
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY			
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA IEPO			
Earlier search Fill in where a search (international, international-type or other) by the International Searching Authority has already been carried out or requested and the Authority is now requested to base the international search to the extent possible, on the results of that earlier search. Identify such search or request either by reference to the relevant application (or the translation thereof) or by reference to the search request			
Country (or regional Office): EP	Date (day/month/year) 21-01-2002	Number: 02075230.9	
Box No. VIII CHECK LIST			
This international application contains the following number of sheets: 1. request 4 sheets 2. description: 9 sheets 3. claims: 2 sheets 4. abstract: 1 sheets 5. drawings sheets 6. Sequence listing 0 sheets Total : 16 sheets		This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. ☐ separate signed power of attorney 2. ☒ copy of general power of attorney 3. ☐ statement explaining lack of signature 4. ☐ priority document(s) identified in Box No VI as item(s) 5. ☒ fee calculation sheet 6. ☐ separate indications concerning deposited micro organisms 7. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing (diskette) 8. ☒ other (specify): Letter, Request Refund copy European Search Report	
Figure No. _____ of the drawings (if any) should accompany the abstract when it is published.			
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT			
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)  Rovers, A.M.A.			

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): 5. International Searching Authority specified by the applicant: ISA/	2. Drawings: ☐ received ☐ not received: 6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 	

PCT

FEE CALCULATION SHEET

For receiving Office use only

Annex to the Request

International application No.

Applicant's or agent's
file reference 2002.712 WO

Date stamp of the receiving Office

Applicant
Akzo Nobel N.V.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE EUR 100,= T

2. SEARCH FEE EUR 945,= S

International search to be carried out by EPO
(If two or more International Searching Authorities are competent in relation to the international application, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

The international application contains 16 sheets
first 30 sheets EUR 444,= b₁EUR 10= b₂

remaining sheets additional amount

Add amounts entered at b₁ and b₂ and enter total at B. EUR 444,= B

Designation Fees

The international application contains 58 designations

number of designation fees amount of designation fee EUR 480,= D
payable (maximum 5)

Add amounts entered at B and D and enter total at I. EUR 924,= I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT EUR 30,= P

5. TOTAL FEES PAYABLE

Add amounts entered at T, S, I and P,
and enter total in the TOTAL box. EUR 1999,=

TOTAL

☐ The designation fee is not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge
deposit account (see below)☐ bank draft☐ coupons☐ cheque☐ cash☐ other (specify):☐ postal money order☐ revenue stamps

DEPOSIT ACCOUNT AUTHORIZATION (this mode of payment may not be available at all receiving Offices)

The RO/ EPO

☒

is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.

☒

is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.

☐

is hereby authorized to charge the fee for preparation and transmittal of the priority document to the International Bureau of WIPO to my deposit account.

2809 0012

14 January 2003

Deposit Account Number

Date (day/month/year)

Signature Rovers, A.M.A.

26
23

POWER OF ATTORNEY
(Concerning a Given International Application)

PATENT COOPERATION TREATY
APPOINTMENT OF AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

POWER OF ATTORNEY

The undersigned applicant(s):

STOELWINDER, J.
Diosynth B.V.
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

OSTENDORF, M.
Diosynth B.V.
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

BUGGENUM, van P.A.M.
Diosynth B.V.
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

hereby appoints (appoint) Mr. (Ms., Miss, Mrs.) [Name, address]:

H. Kraak

P.M.G.F. van Wezenbeek

M. Hogenbirk

A.M.A. Rovers

All residing at:

L.A.G.M. van de Broek

*Postbus 20
5340 BH Oss
The Netherlands*

☒ as agent

☐ as common representative

to act on his (her, their) behalf before the competent International Authorities in connection with the international application on [title of the invention, applicant's or agent's file reference, if any has been indicated in the request, international application number, if already available]:

Our ref.: 2002.712 WO

Title: "" PROCESS FOR THE PREPARATION OF 7 α -METHYLSTEROIDS""

filed with the [name of the Office]: *Epo*
as receiving Office and to make or receive payments on his (her, their) behalf.

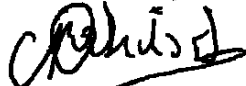
Place: *Oss*

Date: *13 January* 2003

STOELWINDER, J.

OSTENDORF, M.

BUGGENUM, van P.A.M.



Signature of the applicant (where there are several applicants, each of them must sign):

[Type the name under the (each) signature and add, in case of legal persons, an indication of the capacity in which the person signs]

**ALLGEMEINE VOLLMACHT
GENERAL AUTHORISATION
POUVOIR GENERAL**

Nur für amtlichen Gebrauch / For official use only
Cadre réservé à l'administration
Nr. der allgemeinen Vollmacht / General Authorisation No.
N° du pouvoir général

59 (rev.)

Ich (Wir) / (We) / Je (Nous)

Akzo Nobel N.V.
Velperweg 76
6824 BM Arnhem
The Netherlands

bevollmächtigte(n) hiermit / do hereby authorise / autorise (autorisons) par la présente

Schalkwijk, Pieter Cornelis
Van Deursen, Petrus Hubertus
Quelle-Fontijn, Monique
Hesselfink, Dinah E.
Zonneveld, Hendrik Jan
De Vries, Adriaan Jacobus
Alferink, Petrus Johannes Theodorus
Van den Broek, Ludovicus, A.G.M.

Address of place of business:
Akzo Nobel N.V.
Intellectual Property Department (Dept. AIP)
P.O. Box 8300
6800 SB Arnhem
The Netherlands

mich (uns) in den durch das Europäische Patentübereinkommen geschaffenen Verfahren in allen meinen (unseren) Patentangelegenheiten zu vertreten, alle Handlungen für mich (Uns) vorzunehmen und Zahlungen für mich (Uns) in Empfang zu nehmen.

to represent me (us) in all proceedings established by the European Patent Convention and to act for me (us) in all patent transactions and to receive payments on my (our) behalf.

à me (nous) représenter pour ce qui concerne toutes mes (nos) affaires de brevet dans toute procédure instituée par la Convention sur le brevet européen et, à ce titre, à agir en mon (notre) nom et à recevoir des paiements pour mon (notre) compte.

☒ Die Vollmacht gilt auch für Verfahren nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens. This authorisation shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty. Ce pouvoir s'applique également à toute procédure instituée par le Traité de coopération en matière de brevets.

☒ Weitere Vertreter sind auf einem gesonderten Blatt angegeben. / Additional representatives indicated on supplementary sheet. Les autres mandataires sont mentionnés sur une feuille supplémentaire.

☒ Untervollmacht kann erteilt werden. / Sub-authorisation may be given. / Le pouvoir pourra être délégué.

☒ Bitte die gelbe Kopie, ergänzt um die Nr. der allgemeinen Vollmacht, an den Vollmachtgeber zurücksenden. Please return the yellow copy, supplemented by the General Authorisation No., to the authoriser. Prière de renvoyer la copie jaune au mandant, munie du n° du pouvoir général.

Ort/Place/Lieu Arnhem, the Netherlands

Datum / Date December 4 2002

Unterschrift(en) / Signature(s)


P.C. Schalkwijk
(Holder of Proxy)


P.H. van Deursen
(Holder of Proxy)

Das Formblatt muß vom (von den) Vollmachtgeber(n) (bei juristischen Personen vom Unterschriftsberechtigten) eigenhändig unterschrieben sein. Nach der Unterschrift bitte den (die) Namen des (der) Unterschrifteten mit Schreibmaschine wiederholen (bei juristischen Personen die Stellung des Unterschriftsberechtigten innerhalb der Gesellschaft angeben).

The form must bear the personal signature(s) of the authoriser(s). (In the case of legal persons, that of the officer empowered to sign). After the signature, please type the name(s) of the signatory(ies) adding, in the case of legal persons, his (their) position within the company.

Le formulaire doit être signé de la propre main du (des) mandant(s) (dans le cas de personnes morales, de la personne ayant qualité pour signer). Veuillez ajouter à la machine, après la signature, le (les) nom(s) du (des) signataire(s) en mentionnant, dans le cas de personnes morales, ses (leurs) fonctions au sein de la société.

SUPPLEMENTARY SHEET

This sheet is part of:
concerning:
signed in the name of:
dated:

EPA/EPO/OEB Form 1004 1 04.92
General Authorisation No. 59 (rev.)
Akzo Nobel N.V.
December 4, 2002

Additional representatives:

Address of place of business:

KRAAK, Hajo
HOGENBIRK, Marijke
VAN WEZENBEEK, Petrus Maria
Gerardus Fransiscus
ROVERS, Arnoldina Maria Aloysia

N.V. Organon
Global Patent Department
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

MESTROM, Joannes Jozef Louis
VAN GENT, Marieke
KEUS, Jacobus Albertus Ronald

Intervet International B.V.
Patent Department
P.O. Box 31
5830 AA Boxmeer
The Netherlands

SCHÖLD, Zaid Olof
JÖNSSÉN, Christer

Eka Chemicals AB
Patent Department
Box 11556
S-100 61 Stockholm
Sweden

ANDERSSON, Rolf Erling

Akzo Nobel Surface Chemistry AB
Intellectual Property Department
S-444 85 Stenungsund
Sweden

29
30

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 2002.712 WO	
International application No. PCT/EP03/00339	International filing date (day/month/year) 14-01-2003
(Earliest) Priority date (day/month/year) 21-01-2002	
Title of invention "Process for the preparation of 7 α -methylsteroids"	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
AKZO NOBEL N.V. VELPERWEG 76 6824 BM ARNHEM THE NETHERLANDS	
Telephone No. 0412-666380	
Facsimile No. 0412-650592	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: NL	State (that is, country) of residence: NL
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
STOELWINDER, J. Diosynth B.V. P.O. Box 20 5340 BH OSS The Netherlands	
State (that is, country) of nationality: NL	State (that is, country) of residence: NL
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
OSTENDORF, M. Diosynth B.V. P.O. Box 20 5340 BH OSS The Netherlands	
State (that is, country) of nationality: NL	State (that is, country) of residence: NL
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP03/00339

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BUGGENUM, van P.A.M.
Diosynth B.V.
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

State *(that is, country)* of nationality:
NL

State *(that is, country)* of residence:
NL

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP03/00339

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ROVERS, A.M.A.
P.O. BOX 20
5340 BH OSS
THE NETHERLANDS

Telephone No.
0412-666224

Facsimile No.
0412-650592

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination:

- ☐ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☐ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP03/00339

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).



ROVERS, A.M.A.

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

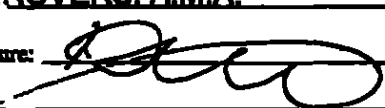
Demand received from IPEA on:

23
34

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP03/00339	For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 2002.712 WO	Date stamp of the IPEA	
Applicant AKZO NOBEL N.V.		
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES		
1. Preliminary examination fee	EURO	1530 P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EURO	159 H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EURO	1689
	TOTAL	
MODE OF PAYMENT		
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	
☐ cheque	☐ revenue stamps	
☐ postal money order	☐ coupons	
☐ bank draft	☐ other (specify):	
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)		
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ EPO	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: 2809 0012	
	Date: 10-07-2003	
	Name: ROVERS. A.M.A.	
	Signature: 	

PATENT COOPERATION TREATY

34
35

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

ROVERS, A.M.A.
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
PAYS-BAS

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

30.01.2004

Applicant's or agent's file reference
2002.712 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/00339

International filing date (day/month/year)
14.01.2003

Priority date (day/month/year)
21.01.2002

Applicant

AKZO NOBEL N.V. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

35
36

Applicant's or agent's file reference 2002.712 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/00339	International filing date (day/month/year) 14.01.2003	Priority date (day/month/year) 21.01.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07J51/00			
Applicant AKZO NOBEL N.V. et al			

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.	
3. This report contains Indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 10.07.2003	Date of completion of this report 30.01.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Watchorn, P Telephone No. +31 70 340-2207 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/00339**

36
37

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-9 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language, which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☒ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/00339**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

II - Priority

The presently claimed process of claims 1-9 relates to a method for 7 α -methylation of 17 β -hydroxy estra-4,6-dienes (compounds of formula (I) where n=0), 17 β -hydroxymethyl-estra-4,6-dienes (compounds of formula (I) where n=1) or 19-norpregn-4,6-dien-21-ol compounds (compounds of formula (I) where n=2). This process produces to the corresponding 6-saturated, 7 α -methyl compounds of formula (II) (where n=0, 1 or 2 depending on the starting material). In this regard it is noted that the process disclosed in the priority document (EP02075230) only relates to the 7 α -methylation of 17 β -hydroxy estra-4,6-dienes (where n=0). Consequently, the subject matter of the claims 1-9 only enjoy a right to priority within the meaning of Art.8 PCT. and Art.4(H) Paris Convention in so far as they relate to the process involving the production of compounds of formula (II) where "n" is not 0 (starting from compounds of formula (I) where n=0).

Furthermore, since the intermediate product of claim 10 is not mentioned anywhere in the priority document (since it is a 19-norpregnane derivative), it also has no priority right for the same reasons as given above.

V - Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) PCT

The closest state of the art with regard to the presently claimed invention consists of the following documents:

D1: US-A-3 341 557
D2*: STEROIDS (1963), 1, 317-24
D3: WO 01 58919 A

* Document D2 makes reference to document D2A (see below) in respect of certain technical features of the process disclosed in D2 (see D2, page 317, last paragraph - page 318, paragraph 1; and the scheme on page 319, where D2 makes reference to the Grignard reagent used in D2A). Consequently, according to the International preliminary examination guidelines IV, 7.1, the Grignard reagent used in the process disclosed in D2A forms an integral part of the disclosure of document D2 (this is MeMgBr plus CuCl - see D2A, page 4071, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1).

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/00339

D2A: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 81, 1959,
pages 4069-4074

The following documents are of importance in assessing the inventive step of the
claimed subject matter:

D4: WO 01 05806 A cited in the application

D5: WO 01 40255 A

D6: WO 00 59920 A

D7: TETRAHEDRON LETT. (1988), 29(13), 1533-6

The following document is cited here in accordance with Rule 70.10 PCT in as far as
the presently claimed invention enjoys a right to priority. In as far as the presently
claimed invention does not enjoy the right to a priority (see section (II) above), this
document is also relevant for the assessment of the inventive step of the presently
claimed invention.

D8: WO 02 10188 A 7 February 2002 (2002-02-07)

V.N - Novelty (Article 33(2) PCT)

The presently claimed process of claims 1-9 relates to a method for 7 α -methylation of
17 β -hydroxy estra-4,6-dienes (compounds of formula (I) where n=0), 17 β -
hydroxymethyl-estra-4,6-dienes (compounds of formula (I) where n=1) or 19-norpregn-
4,6-dien-21-ol compounds (compounds of formula (I) where n=2). This process
produces to the corresponding 6-saturated, 7 α -methyl compounds of formula (II)
(where n=0, 1 or 2 depending on the starting material). The process of claims 1-9
differentiates itself over that disclosed for the production of the same compounds in
documents D1, D2 and D3 in that the protecting group used in the process of claims 1-
9 to protect the -(CH₂)_n-OH group is a trialkylsilyl group, whereas in D1-D3, this is an
acetyl group (see D1, examples 27 and 28; D2, page 317, last paragraph - page 318,
paragraph 1 and page 319, scheme; D3, Figs 4 and 8). Consequently the process of
claims 1-9 is novel according to Article 33(2) PCT. In every other aspect the processes
of D1 and D2 are the same as those of claim 1, however, the process of D3 differs
more in that a different, but equivalent methylating reagent and catalyst are used.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/00339

Feature	Claim 1	D1	D2	D3
Grignard reagent	MeMgHal	MeMgBr	MeMgBr	MeLi
Catalyst	Copper	CuBr	CuCl	LiBr

Furthermore, the intermediate compound 21-hydroxy-19-norpregn-4,6-dien-3-one is not disclosed in the state of the art, in particular document D3 discloses the corresponding 21-acetate of this compound (see D3, Fig 4, compound 9). However, this compound is protected prior to the introduction of the 6(7)-double bond (see Fig. 4), and so it does not exist in the unprotected form in D3 (or anywhere else). Consequently, the subject matter of claim 10 is as novel according to Article 33(2) PCT.

V.I.S. - Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The problem to be solved by the presently claimed subject matter is the provision of a process for the 7 α -methylation of 19-nor-steroids with a group of formula $-(CH_2)_n-OH$ in position 17 β (where $n=0, 1$ or 2) i.e. the provision of a process for the production of compounds of formula (II). The solution to this problem consists of the process specified in claims 1-9, which differs from that of the closest state of the art documents D1-D3 in that a trialkylsilyl protecting is used instead of an acetyl group (see D1, examples 27 and 28; D2, page 317, last paragraph - page 318, paragraph 1 and page 319, scheme; D3, Figs 4 and 8). In this regard it is further noted that the use of a trialkylsilyl-protecting group for the 17 β -OH group in 7 α -alkylation reactions on estr-4,6-dien compounds is known from the state of the art (see D4, example 1; D5, example 5; D6, examples 1,7; D7, page 1535, last paragraph and, in as far as the claims 1-9 do not enjoy any right to a priority - see section (II) above - , D8, page 8, paragraph 2). It is consequently an evident step for the person skilled in the art to transfer this teaching of D4-D8 (that a 17 β -O-trialkylsilyl protecting group can be used in 7 α -alkylation reactions), over to the teaching of documents D1-D3, which leads the skilled person to replace the acetyl protecting group used in D1-D3 with the silyl protecting group used which leads to the process of claim 1. Consequently, the subject matter of claim 1 represents an obvious solution to the above mentioned problem and as such lacks

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/00339

inventive step according to Article 33(3) PCT. Furthermore, the subject matter of dependent claims 2-9 does not appear to contain any further subject matter which might render these claims inventive in their own right and as such the subject matter of these claims also lacks inventive step according to Article 33(3) PCT. Furthermore, the intermediate of claim 10 does not appear in the context of an overall inventive process and as such also lacks inventive step, in particular because the allegedly characterising feature of the process of claims 1-9 (the presence of the 17 β -trialkylsilyl protecting group) does not manifest itself in this intermediate product. Consequently, this compound of claim 10 also lacks inventive step according to Article 33(3) PCT.

VI - Certain documents cited (Rule 70.10 PCT)

Document D8 was published on 07.Feb.2002 (in the priority period see section V above), would have constituted relevant state of the art for the assessment of the inventive step for that part of the claimed invention which enjoys a priority right (see section (II) above), since it teaches the use of silyl-protecting groups in the 7 α -methylation process, although the process disclosed in this document differs from that disclosed in the claims of the present application in that the starting material and product are both 11 β -methyl substituted, which those of claims 1-9 are not.

VIII - Statement according to Rule 66.2(a)(v) PCT

The term "trialkylsilyl" as appears in claim 1. The term "alkyl" which forms an integral part of the term "trialkylsilyl" is defined on page 4, lines 28-30 of the description as being a branched or unbranched C₁₋₄-alkyl group. This does not correspond to the usual meaning of the term "alkyl", which is not limited in terms of size (number of carbon atoms). Consequently, the absence of this definition from claim 1 means that there is confusion as to the meaning of this term in claim 1, which consequently lacks clarity according to Article 6 PCT (see International Preliminary Examination Guidelines III, 4.3).

Traducción

2/2
43

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 2002.712 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00339	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 14.01.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21.01.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07J 51/00		
Solicitante AKZO NOBEL N.V. et al		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 7 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 10.07.2003	Fecha de terminación de este reporte 30.01.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Funcionario Autorizado Watchorn, P Teléfono No. +49 89 2399-2792

Formato PCT/IPEA409 (portada) (julio 1998)

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

La descripción, páginas

1-9 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, Números

1-10 como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____.
☐ las reivindicaciones, Nos. _____.
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación Industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones	1-10
	NO	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (NI)	SI	Reivindicaciones	
	NO	Reivindicaciones	1-10
Aplicación industrial (AI)	SI	Reivindicaciones	1-10
	NO	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver Hoja Separada

2/1
48

II – Prioridad

El presente proceso reivindicado de las reivindicaciones 1 – 9 se relaciona con un método para la 7 α -metilación de 17 β -hidroxi estro-4,6-dienos (compuestos de fórmula (I) cuando $n=0$), 17 β -hidroximetil-estro-4,6-dienos (compuestos de fórmula (I) cuando $n=1$) o compuestos de 19-norpregn-4,6-dien-21-ol (compuestos de fórmula (I) cuando $n=2$). Este proceso produce los compuestos 6-saturados de 7 α -metil de fórmula (II) (cuando $n=0$, 1 o 2 dependiendo del material de partida). En este punto cabe anotar que el proceso divulgado en el proceso de la prioridad (EP02075230) solo se relaciona con la 7 α -metilación de 17 β -hidroxi estro-4,6-dienos (cuando $n=0$). Consecuentemente, el objeto de las reivindicaciones 1-9 solo gozan del privilegio de prioridad dentro del sentido de lo dispuesto por el Artículo 8 del PCT y el Artículo 4(H) de la Convención de París, ya que ellos se relacionan con el proceso que involucra la producción de compuestos de fórmula (II) en donde "n" no es 0 (tomando como compuestos de partida los compuestos de fórmula (I) cuando $n=0$).

Adicionalmente, debido a que el producto intermedio de la reivindicación 10 no es mencionado en ningún lugar del documento de prioridad (debido a que es un derivado del 19-norpregnano), tampoco es acreedor del derecho de prioridad por las mismas razones mencionadas arriba.

V - Declaración motivada según la Regla 66.2(a)(II) del PCT

El arte previo más cercano relacionado con la presente solicitud consiste en los siguientes documentos:

D1: US-A-3 341 557
D2*: STEROIDS (1963), 1, 317-24
D3: WO 01 58919 A

* El documento D2 hace referencia a el documento D2A (ver abajo) al respecto de ciertas características técnicas del proceso divulgadas en D2 (ver D2, página 317, último párrafo – página 318, párrafo 1; y el esquema de la página 319, donde D2 hace referencia al reactivo de Grignard utilizado en D2A). Consecuentemente, de acuerdo con las guías para el examen preliminar internacional IV, 7.1, El reactivo de Grignard utilizado en el proceso divulgado en D2A forma parte integral de la divulgación del documento D2 (Este es MeMgBr más CuCl – ver D2A, página 4071, columna 1, último párrafo – columna 2, párrafo 1).

D2A: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 81, 1959. pages 4069-4074.

Los siguientes documentos son de importancia para determinar el nivel inventivo del objeto reclamado:

D4: WO 01 05806 A citado en la solicitud
D5: WO 01 40255 A
D6: WO 00 59920 A
D7: TETRAHEDRON LETT (1988), 29(13), 1533-6

El siguiente documento es citado de acuerdo con la Regla 70.10 del PCT ya que a pesar de que la solicitud goza de un derecho de prioridad, dicha invención tampoco la cubre es mismo derecho de prioridad (ver sección (II) arriba), este documento también es relevante para la determinación del nivel inventivo de la presente invención.

D8: WO 02 10188 A 7 de Febrero de 2002 (2002-02-07)

V.N. – Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

El presente proceso reclamado de las reivindicaciones 1 a 9 se relaciona con un método para la 7 α -metilación de 17 β -hidroxi estra-4,6-dienos (compuestos de fórmula (I) en donde $n=0$), 17 β -hidroximetil-estra-4,6-dienos (compuestos de fórmula (I) en donde $n=1$) o compuestos de 19-norpregn-4,6-dien-21-ol (compuestos de fórmula (I) en donde $n=2$). Este proceso produce los correspondientes compuestos 6-saturados, compuestos 7 α -metil de la fórmula (II) (en donde $n=0, 1$ o 2 dependiendo del material de partida). El proceso de las reivindicaciones 1 a 9 se diferencia de otros en que para la producción de los mismos compuestos de los documentos D1, D2 y D3 el grupo protector utilizado en el proceso de las reivindicaciones 1 a 9 para proteger al grupo $-(CH_2)_n-OH$ es un grupo trialkylsilyl, mientras que en D1 a D3, este es un grupo acetilo (ver D1, ejemplos 27 a 28; D2, página 317, último párrafo a página 318, párrafo 1 y página 319, esquema; D3, Figuras 4 y 8). Consecuentemente el proceso de las reivindicaciones 1 a 9 es novedoso de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT. En todos los demás aspectos los procesos de D1 y D2 son iguales a aquellos de la reivindicación 1, sin embargo el proceso de D3 difiere un poco más, en que un agente metilante diferente, pero equivalente, y un catalizador diferente son utilizados.

Característica	Reivindicación 1	D1	D2	D3
Reactivo de Grignard	MeMgHal	MeMgBr	MeMgBr	MeLi
Catalizador	Cobre	CuBr	CuCl	LiBr

Adicionalmente, el compuesto intermediario 21-hidroxi-19-norpregn-4,6-dien-3-ona no es revelado en el estado del arte, en particular el documento D3 revela al 21-acetato correspondiente (ver D3, Figura 4, compuesto 9). Sin embargo, este compuesto es protegido previamente a la introducción del 6(7)-doble enlace (ver Figura 4), y de esta forma no existe una forma desprotegida en D3 (o en cualquier lugar). Consecuentemente el objeto de la reivindicación 10 es novedoso de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT.

V.NI – Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

El problema a resolver por la presente solicitud es el de proveer un proceso para la 7 α -metilación de 19-nor-esteroides con un grupo de fórmula $-(CH_2)_n-OH$ en la posición 17 β (en donde N=0, 1 o 2), es decir la provisión de un proceso para la producción de compuestos de fórmula (II). La solución de este problema consiste en un proceso especificado en las reivindicaciones 1 a 9, que difiere de lo revelado en el arte previo más cercano en los documentos D1 a D3 en que se utiliza un trialkilsilil protector en lugar de un grupo acetilo (ver D1, ejemplos 27 a 28; D2, página 317, último párrafo a página 318, párrafo 1 y página 319, esquema; D3, Figuras 4 y 8). En este respecto se nota adicionalmente que el uso de un grupo protector de trialkilsilil para el grupo 17 β -OH en reacciones de 7 α -alquilación en estr-4,6-dienos es conocido en el estado del arte (ver D4, ejemplo 1; D5, ejemplo 5; D6, Ejemplos 1,7; D7, página 1535, último párrafo y, debido a que las reivindicaciones 1 a 9 no disfrutaban de un derecho de prioridad – ver sección II arriba -, D8, página 8, párrafo 2). En consecuencia es un paso evidente para una persona versada en la materia el transferir esta enseñanza de D4-D8 (que un grupo protector de 17 β -O-trialkilsilil puede ser utilizado en reacciones de 7 α -alquilación), sobre lo enseñado en los documentos D1 a D3, lo que lleva a una persona versada a reemplazar el grupo protector de acetilo utilizado en D1-D3 con el grupo protector de sililo, obteniendo así el proceso de la reivindicación 1. En consecuencia, el objeto de la reivindicación 1 representa una solución obvia al problema mencionado anteriormente y de esta forma no alcanza el nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) PCT. Adicionalmente, el objeto de las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no parecen contener aspectos adicionales que puedan proporcionar por sí mismas el nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) del PCT. Adicionalmente, el intermediario de la reivindicación 10 no aparece dentro del contexto del proceso inventivo y de esta forma tampoco alcanza el nivel inventivo, en

particular debido a que la característica que se alega que describe al proceso de las reivindicaciones 1 a 9 (la presencia del grupo protector 17β -trialquilsilil) no se manifiesta por sí mismo como un producto intermedio. Consecuentemente, este compuesto de la reivindicación 10 también falta de nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) del PCT.

VI – Ciertos documentos citados (Regla 70.10 del PCT)

El documento D8 fue publicado el 7 de Febrero de 2002 (en el periodo de la prioridad, ver la sección V arriba), habría constituido parte del estado del arte relevante para determinar el nivel inventivo para dicha parte de la invención reivindicada que disfruta del derecho de prioridad (ver sección II arriba), debido a que enseña el uso de grupos protectores de sililo en el proceso de 7α -metilación, a pesar de que el proceso divulgado en este documento difiere de el revelado en las reivindicaciones de la presente solicitud en que el material de partida y el producto son ambos 11β -metil sustituidos, mientras que los de la presente invención no presentan dicha sustitución.

VIII – Declaración de acuerdo con la Regla 66.2(a)(v) del PCT

El término "trialquilsilil" como aparece en la reivindicación 1. El término "alquilo" que forma parte integral del término "trialquilsilil" es definido en la página 4, líneas 28-30 de la descripción como un grupo alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado. Éste no corresponde al significado usual del término "alquilo", el cual no está limitado en términos del tamaño (número de átomos de carbono). En consecuencia, la ausencia de esta definición en la reivindicación 1 significa que existe una confusión entre el significado de este término en la reivindicación 1, el cual consecuentemente falta de claridad de acuerdo con el Artículo 6 del PCT (ver Guías para el Examen Preliminar Internacional III, 4.3).

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE 7 α -METILESTEROIDES.

La invención se relaciona con un nuevo proceso para la preparación de 7 α -metilesteroides.

Los 7 α -metilesteroides representan una importante clase de compuestos activos farmacológicamente. Un ejemplo de un esteroide con un grupo metilo en la posición 7 es (7 α ,17 α)-17 hidroxí-7-metil-19-noprengn-5(10)- en 20-yn-3-ona (Tibulona) que es el componente activo de Livial®, usado como terapia para el remplazo hormonal en el tratamiento de complicaciones menopáusicas. La Tibolona es un compuesto que ejerce actividad hormonal específica en tejidos. En los estudios de laboratorios y clínicos, la Tibolona ejerce efectos estrogénicos sobre el sistema termo regulatorio, el tejido vaginal y sus huesos, pero no muestra actividad estrogénica en el pecho o en el endometrio, los efectos prometedores de las tibolonas sobre el hueso están actualmente bajo investigación para la prevención de la osteoporosis en las mujeres quienes muy probablemente desarrollan esta condición. (1) Pavlov, P.W., et al. Gynecol. Endocrinol. 1999;13: 230-237, 2) Tibolona (Livial). Un nuevo esteroide para la menopausia.

Drug Ter. Bull. 1991;29: 77-8,3) Moos R.A. systematic and economical review for livial. In: Rymer J(Ed.), livial: A review of clinical studies. Br. J. Gynaecol. 1999;106 (3 Suppl. 19) 1)

Otra clase farmacológicamente importante de 7α -metilesteroides son los 7α -metil-19-nortestosterona (MENTTM) y los ésteres relacionados en la posición 17 (W099/67271), que son andrógenos sintéticos que están siendo desarrollados para la terapia de reemplazo hormonal y el control de fertilidad en machos. Los estudios han mostrado que el MENTTM es más potente que la hormona testosterona de los hombres para mantener la masa muscular, la potencia, y el libido y en su habilidad para suprimir la producción de espermatozoides. También, MENTTM no agranda la próstata tanto como lo hace la testosterona, lo que puede resultar en un uso médico mucho más seguro. (1) Ogawa, S, et al. 1996;30: 74-84. Hormones and Behavior, 2) Robbins, A., et al. Society for Neuroscience. Abstracts 1994;20 (part 1):376,3) Sundaram, K., et al. Annals of Medicine 1993;25:199-205,4) Moali, G. et al. Biology of Reproduction 1993;49:577-581).

Un tercer ejemplo de un esteroide potencialmente interesante con un grupo metilo en la posición 7 es citrato de 3-hidroxi-7 α -metil-21-[2'-metoxi-4'-(dietilaminometil)-fenoxi]-19-nopregna-1,3,5 (10) trieno (SR 16234), que es un modulado selectivo de receptor de estrógeno (SERM) que ha sido encontrado por que tiene una actividad antitumor potente con propiedades selectivas de tejidos, y una actividad completa antagonista-antiestrogénica en células de tumor de pecho humano. (1) WO 01/58919 A2, 2) WO 99/33859 A2,3) US 6,281,205 B1,4) US 20020032180 A1).

Desde un punto de vista sintético, la introducción esterosselectiva de los sustituyentes en C-7 constituye la transformación clave en el conjunto de representantes de esta clase importante de esteroides. De acuerdo con la literatura, la introducción de un grupo alquilo en la posición 7 de una estructura principal de esteroide se lleva a cabo generalmente por a) la adición de 1,6-conjugado catalizado de cloruro cuproso o acetato cúprico de alquilmagnesiohalogenos en 4,6- 3-cetosteroides insaturados, o b) por la adición de conjugado de reactivos de cobre-litiomalquilo- en 4,6- 3-cetosteroides no saturados. Sin embargo, en general estos métodos

producen mezclas de 7α - y 7β -alquilesteroides (1) Modi, S.P. et al, J. Og. Chem. 1989;54: 2317-2321, 2) Grunwell, J.F. Steroids, 1976;27: 6,759. 3) Campbell, J.A. et al., J.Am.Chem.Soc. 1959;81 : 4069, 4) Grunwell, J.F., et al., Steroids 1976;27: 750, 5) patente estadounidense 3,798,213, 6) van Vliet N.P., et al. Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 1986;105:111) en proporciones de α,β que varían entre 1.5:1 a 9:1. El aislamiento de 7α -isómeros interesantes farmacológicamente a partir de 7β -isómeros no deseables que los acompañan, que son inhibidores de enzimas menos efectivos (O'Reilly, J.M. et al. J.Med. Chem. 1995;38:2842) solamente puede ser logrado por separación cromatográficas o por procedimientos de trabajos laboriosos por medio de recristalización repetitiva. Ambas operaciones disminuyen la producción del 7α -isómeros deseado significativamente.

En la WO 01/58919, un 4,6- 3-cetosteroides no saturado es alquilado en la posición 7 con metilitio en la presencia de bromuro de litio. Este caso se ha reportado que la estereoselectividad de esta 7-alkilación se incrementa después de proteger el grupo hidroxilo existente con un TP-éter, principalmente por formación de complejo con el litio a favor del ataque desde la cara α del esteroide. A

pesar del incremento en la selectividad, desafortunadamente en este último método la alta reactividad del grupo protector de acetato con el metil litio se refleja solamente en una producción moderada de 67% 7 α -metilesteroides.

Métodos alternativos para la introducción de grupos 7-alquilo han sido desarrollados pero no son generalmente aplicables. Solamente una selección limitada de grupos alquilo pueden ser introducidas, el método está limitado, a la síntesis de esteroides con un anillo aromático A, o etapas de reacción adicionales son requeridas, haciendo estos métodos generalmente ineficientes. Por ejemplo: los estradiolos sustituidos en 7 α han sido preparados por conversión de 6-cetoestradiolos en 6-(fenilsulfonilo)-6-dehidroestradiol, lo que conlleva la adición conjugada de reactivos de organolitio a la posición C-7, seguido por etapas adicionales para remover el grupo sulfona. (Künzer, H. et al. Tetrahedron Lett. 1994;35:11, 1691) en una enseñanza más reciente los estradiolos sustituidos en 7 α han sido preparados por alquilación de 6-cetoestradiolos, seguido por desoxigenación y desprotección con esterato de trifluoruro de boro y

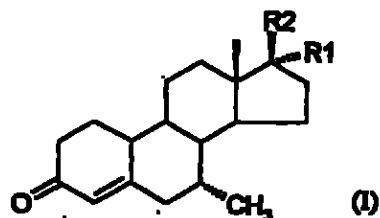
triethylsilano. (Tedesco, R. et al Tetrahedron Lett. 1997;38: 46,7997).

En la WO 01/58919, un 6-cetoestradiol es alquilado en la posición 7 por la reacción con yoduro de metilo en la presencia de diisopropilamina de litio, seguido por una remoción catalítica de la 6-cetona usando hidrógeno y platino y paladio; se reporto que la estereoselectividad de esta alquilación 7 se incrementa después de la protección del grupo hidroxilo existente con un TP-éter, que se dice probablemente por hidratación estérica en la fase β del esteroide. En. DE 4,018,828 A se describe que los 7α -metilestradiolos fueron preparados por una frecuencia de reacciones desde 8,9- estradiolos-no saturados con formaldehído en la presencia de ácidos Lewis, seguidos por hidrogenación catalítica, tosilacion, y reducción. en EP 0,262,201 B1 la preparación de 7α -propilesteroides es descrita a partir de 4,6- 3-cetosteroides no saturados por una reacción Sakurai de aliltrialquilsilanos o compuestos de aliltrialquilestaño en la presencia de ácidos de Lewis, seguido por una hidrogenación selectiva con tris(trifenilfosfina)rodio(I)-cloruro (catalizadores

Wilkinson). (ver también Nickisch, K; Laurent, H. Tetrahedron Lett. 1988;29: 13,1533).

Por lo tanto, un reto principal en la síntesis de 7-alquilesteroides es el control de la diastereoselectividad de la adición de 1,6- conjugado mediado por cobre, que es el método mas directo de introducción para los grupos 7-alquilo.

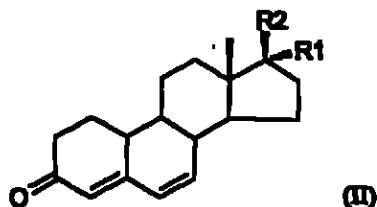
De acuerdo con la presente invención, un proceso se ha encontrado para la preparación de 7α - metil esteroides de la fórmula I



donde R1 es hidrógeno, metil o $C\equiv CH$,

R2 es $(CH_2)_n OH$, donde n es 0,1 o 2;

Por una adición de 1,6- conjugado mediado por cobre de un reactivo Grignard CH_3MgX , X siendo un halógeno (Cl, Br o I), al 3-cetosteroides no saturado en 4,6- de fórmula II,



En donde R1 y R2 son como se definió previamente, comprende proteger el grupo hidroxilo del esteroide de fórmula II con un grupo trialquilsililo, seguido por tratamiento del esteroide con el hidroxilo protegido con el reactivo Grignard.

El proceso de esta invención resulta en un mayor incremento en la solubilidad del sustrato de esteroide, abre la posibilidad para incrementar la concentración de sustratos de esteroides en dicho proceso (un rango de concentración es posible, pero preferiblemente la concentración del esteroide está entre 0.1 a 0.3 molar), y sorprendentemente muestra una marcada mejoría en la estereoselectividad en favor de los 7 α - isómeros deseados. Los niveles de los 7 β - isómeros no deseados son disminuidos a niveles por debajo de 2.5%, que es más de seis veces en la mejoría en la selectividad (desde aproximadamente 6:1 a 39:1).

Aunque la protección trialquilsililo de un grupo hidroxilo en un proceso en donde un grupo 7 α - etilo fue introducido ha sido descrita previamente (WO 01/05806), la selectividad reportada fue solamente de 85:15 (α : β).

Preferiblemente, R1 es hidrógeno, metilo o $C\equiv CH$ y R2 es OH; o R1 es hidrógeno y R2 es $(CH_2)_2OH$. Más preferiblemente, cuando R2 es OH, R1 es hidrógeno o $C\equiv CH$. El reactivo Grignard preferido para ser usado en el proceso de la invención es CH_3MgCl .

La reacción Grignard del proceso de la invención puede llevarse a cabo en varios disolventes o mezclas de disolventes, que son bien conocidos para las personas versadas en la técnica, tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dietil éter, mono-y diglima, tolueno y similares.

Los preferidos son tetrahidrofurano o dietil éter o una mezcla de estos disolventes. El tetrahidrofurano es el disolvente mas preferido.

El reactivo Grignard es usado equimolar o en exceso al esteroide. Preferiblemente, la proporción molar del esteroide al reactivo Grignard es de 1:1 a 1:7.

La etapa en donde el grupo protector trialquilsililo es introducido de acuerdo al proceso de la invención puede

ser integrada en la reacción de adición del 1,6-conjugado, reteniendo la estereoselectividad mejorada a favor del 7α - isómero deseado y sin pérdida de producción. El termino "alquilo" usado aquí significa un grupo (1-4C) alquilo, siendo un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo o etilo. Los grupos protectores preferidos son trimetilsililo o trietilsililo; mas preferido es el trimetilsililo.

En el proceso de esta invención un catalizador de cobre es usado para catalizar la reacción Grignard, tal como el acetato de cobre (II), el cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (II) y similares. Los catalizadores preferidos son seleccionados del acetato de cobre (II) o cloruro de cobre (II). El catalizador mas preferido es el acetato de cobre (II).

La temperatura de reacción de la reacción Grignard del proceso de la invención no es muy crítica, pero debería mantenerse baja, preferiblemente entre -78°C y 0°C . El rango de temperatura preferido esta entre -35°C a -25°C .

Este nuevo proceso por la primera vez hace una enseñanza directa disponible para incrementar la estereoselectividad de la adición 1,6- conjugada catalizada por cobre de metilmagnesiohalógenos a los 4,6-insaturados 3-cetosteroides hidroxilados. Consecuentemente, los procedimientos de trabajos laboriosos por separaciones cromatográficas complicadas o por recristalización repetitivas son innecesarios.

En un proceso adecuado de la invención un hidroxí 4,6-insaturado 3-cetosteroide es tratado con un reactivo trialquilsililo para proteger la funcionalidad hidroxí, después de lo cual una solución del esteroide protegido con sililo es agregada a una mezcla de catalizador de cobre y el reactivo Grignard en un disolvente apropiado, después de lo cual se agita durante un tiempo seguido por la remoción del grupo protector. La remoción del grupo protector trialquilsililo toma lugar bajo las condiciones típicas necesarias para la conjugación del los 4-insaturados 3-cetosteroides, resultando en un procedimiento efectivo de una sola etapa. Adecuadamente, el proceso es finalizado por tratamiento ácido para tanto remover el grupo trialquilsililo y equilibrar el 3,5-

insaturado magnesio-enolato al deseado 7 α -metilesteroides de la fórmula I.

El proceso de la invención es particularmente útil para la preparación de 7 α -metilesteroides (7 α , 17 α)-17-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona, adecuados para la preparación de (7 α , 17 α)-17-hidroxi-7-metil-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-ona (Tibolona), para la preparación de un 7 α -metil-19-nortestosterona (MENT), y para la preparación de citrato de (7 α)-21-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona, adecuado para la preparación de 3-hidroxi-7 α -metil-21-[2'-metoxi-4'-(dietilaminometil)-fenoxi]-19-norpregna-1,3,5(10) trieno (SR 16234). Por comparación, sin introducción de un grupo de protector de trialquilsililo, MENT fue preparado por una adición de 1,6- conjugado catalizado por cobre desde 17 β -17-hidroxi-estra-4,6-dieno-3-ona en aproximadamente 55% de producción, con una proporción de 7 α , β 85:15 (de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente estadounidense 5,342,834; y la francesa 4.521 M). El aislamiento del isómero 7 α podría solamente ser logrado por cristalizaciones repetidas de respectivamente de heptano, y acetona acuosa, disminuyendo la producción general a un moderado 44%. En un proceso moderado de

acuerdo con la invención, la introducción de un grupo protector trimetilsililo antes de la reacción de la adición de 1,6-conjugado incrementa la producción general de MENT a 79%, lo cual es una mejora de la producción general en 80%.

Un objetivo principal de la presente invención es el compuesto 21-hidroxi-19-norpregn-4,6-dien-3-ona, el cual es un intermedio adecuado para uso en el proceso de la presente invención para la preparación de (7 α)-21-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona, el cual a su vez es adecuado para la preparación de citrato de 3-hidroxi-7 α -metil-21-[2'-metoxi-4'-(dietilaminometil)-fenoxi]-19-norpregna-1,3,5(10) trieno (SR 16234).

La invención esta ilustrada adicionalmente por los siguientes ejemplos, los cuales no significan ninguna limitación.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1.

7 α -metil-19-nortestosterona (MENT).

clorotrimetilsilano (34.4 ml, 370 mmol) fue agregado gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 20°C a una solución de (17 β)-17-hidroxi-estra-4,6-dieno-3-ona (25 g, 92 mmol) (Wettstein, A. Helv.Chim.Acta, 1940;23: 388) y trietilamina (50 ml, 350 mmol) en tetrahidrofurano anhidroso (250 ml). La mezcla resultante fue agitada a reflujo durante 2 h. la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se agrego agua (125 ml) y la mezcla fue extraída con tolueno (250 ml). La capa orgánica combinada fue lavada con una solución de cloruro de sodio acuoso al 10% (125 ml) y evaporada bajo presión reducida para producción el intermedio 17-trimetilsililoxi como un sólido residual, el cual sin aislamiento fue disuelto en tetrahidrofurano anhidroso (250 ml). Esta solución fue agregada a -30° C en 2 h a una mezcla de acetato de cobre (II) (2.58 g, 12.5 mmol) y una solución a 3M de cloruro de metilmagnesio (61.6 g, 185 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml), y la solución naranja-roja fue agitada a -30°C durante 1 h.

Luego la mezcla de reacción fue vertida en una solución de ácido sulfúrico (36.5 ml, 681 mmol) y agua (500 ml) y agitada a 40°C durante 2.5 h. el acetato de sodio fue

agregado a un f de 3.5, y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (260 ml) y lavada con cloruro de amonio acuoso (83 ml, 10%). Después de la remoción de los disolventes por evaporación bajo presión reducida se agrego acetona acuosa (150 ml, 50%), y a -10°C se cristalizó el 7α -metil-19-nortestosterona (MENT) (19.6 g, 79%) (de acuerdo con la patente estadounidense 5,342,834; la francesa 4.521 m) en una proporción de $7\alpha,\beta$ de 99: 1.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,68 (bt, 1H, C(4)H), 3,54 (t, 1H, C(17)H), 2,37-0,88 (m, 19H), 0,66 (s, 3H, C(18)H₃), 0,61 (d, 3H, C(7)CH₃).

Ejemplo 2.

($7\alpha,17\alpha$)-17-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-20-yn-3-ona.

clorotrimetilsilano (6.28 ml, 67.5 mmol) fue agregado gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 20°C a una solución de (17α)-17-hidroxi-19-norpregna-4,6-dien-20-yn-3-ona (5.0 g, 17 mmol) (GB 935116) y piridina (11.4 ml, 142 mmol) en tetrahidrofurano anhidroso (50 ml). La mezcla resultante fue agitada a reflujo durante 2.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura a

temperatura ambiente, se agrego agua (25 ml) y la mezcla fue extraída con tolueno (50 ml). La capa orgánica combinada fue lavada con metanol acuoso (25 ml, 70%) y evaporada bajo presión reducida para producir el intermedio 17-trimetilsililoxi como un sólido residual, el cual sin aislamiento fue disuelto en tetrahidrofurano anhidroso (110 ml). Esta solución fue agregada -30°C en 2 h a una mezcla de acetato de cobre (II) (0.58 g, 2.9 mmol) y a una solución al 3M de cloruro de metilmagnesio (40 g, 118 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), y fue agitada a -30°C durante 1 h. luego la mezcla de reacción fue vertida en una solución de ácido sulfúrico (6.8 ml, 126 mmol) y tetrahidrofurano acuoso (160 ml, 15%) y agitada a 20°C durante 8 h. se agrego acetato de sodio aun pH de 3.5, y después de la remoción de los disolventes por evaporación bajo presión reducida se cristalizó (7 α ,17 α)-17-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-20-yn-3-ona. (5.2 g, 99%) (de acuerdo con la literatura: Van Vliet, N.P., et al Recl.Trav.Chim.Pays-Bas, 1986;105:111), en una proporción de 7 α , β de 95:5.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,86 (bt, 1H, C(4)H), 2,59 (s, 1H, C(21)H), 2,52-0,86 (m, 19H), 0,94 (s, 3H, C(18)H₃), 0,79 (d, 3H, C(7)CH₃).

EJEMPLO 3.

21-hidroxi-19-norpregn-4,6-dien-3-ona.

Ácido 4-toluenosulfónico (100 mg, 0.56 mmol) fue agregado bajo atmósfera de nitrógeno -5 °C a una suspensión de 21-hidroxi-19-norpregna-4-en-3-ona (30.0 g, 99.2 mmol) (WO 01/58919) y ortoformiato de trietilo (22.1 ml, 133 mmol) en etanol (60 ml). Después de ser agitada durante 2 h a 0 °C la mezcla de reacción fue calmada con trietilamina (0.22 ml, 1.6 mmol) y calentada a reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción fue diluida con etanol (50 ml), acetato de etilo (1.0 L), agua (500 ml) y diclorometano (500 ml). La capa orgánica fue separada, la capa acuosa fue extraída (diclorometano, 2 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron concentradas en vacío. Una solución del residuo (50 g) en THF (140 ml) fue agregada a una suspensión de cloranil (26 g, 106 mmol) en metanol (140 ml), agua (19 ml), ácido acético (5.1 ml) y piridina (1.9 ml) a 20 °C. Después de ser agitado a esta temperatura durante 2 h, la reacción fue calmada con una solución de hidróxido de sodio (42 g, 1.05 mol) y hidrosulfito de sodio (4.9 g, 28 mmol) en agua (490 ml).

La capa acuosa fue extraída (diclorometano, 3 x 500 ml), Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas hasta un pH neutral (agua, 4 x 100 ml) y concentradas al vacío para proporcionar 21-hidroxi-19-norpregn-4,6-dien-3-ona (25.0 g, 84%). El producto fue purificado por cromatografía de columna y cristalización a partir de acetato de etilo (10.9 g, 37%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,25-6,17 (ABX dq, 2H, C(6)H y C(7)H), 5,76 (bd, 1H, C(4)H), 3,73-3,58 (m, 2H, C(21)H₂OH), 2,50-1,08 (m, 19H), 0,69 (s, 3H, C(18)H₃)

(7 α)-21-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona.

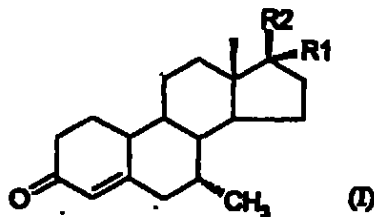
clorotrimetilsilano (2.0 ml, 33.3 mmol) fue agregado gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno a 20°C a una suspensión de 21-hidroxi-19-norpregna-4,6-dien-3-ona (5.0 g, 17 mmol) y trietilamina (12 ml, 80 mmol) en tetrahidrofurano anhidroso (100 ml). La mezcla resultante fue agitada a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, agua (50 ml) fue agregada, la capa orgánica fue separada y la capa de agua fue extraída con tolueno (25 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas en vacío, produciendo el

intermedio crudo silileter (11 g). Una solución de silileter en tetrahidrofurano (121 ml) fue agregada en 45 min a una solución de acetato de cobre (285 mg, 2.86 mmol) y cloruro de metil magnesio (una solución al 3.0 M en THF, 38.8 ml, 116 mmol) en THF (45 ml) a -20°C . Después de agitarse durante 1 h a esta temperatura la reacción fue calmada con una solución de ácido sulfúrico (6.7 g, 68 mmol) en agua (125 ml) y THF (25 ml). Después de ser agitada durante 17 h a 20°C , la mezcla de reacción fue destilada libre de THF y el producto fue extraído con diclorometano (3 x 50 ml). Después de concentración en vacío, se obtuvo (7 α)-21-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona como un sólido amorfo (5.2 g, 99%) (de acuerdo con la literatura WO 01/58919) en una proporción de 7 α / β de 95:5.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,85 (bt, 1H, C(4)H), 3,75-3,57 (m, 2H, C(21)H₂OH), 2,50- 0,97 (m, 22H), 0,77 (d, 3H, C(7)CH₃), 0,67 (s, 3H, C(18)H₃).

REIVINDICACIONES

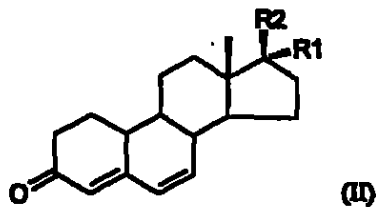
1. Un proceso para la preparación de 7 α -metil esteroides de fórmula I



donde R1 es hidrógeno, metil o C $\equiv$ CH,

R2 es (CH₂)_n OH, donde n es 0, 1 o 2;

Por medio de una adición de 1,6- conjugado mediada por cobre de un reactivo Grignard CH₃M_gX, X siendo un halógeno, al 4,6- insaturado 3-cetoesteroides de fórmula II,



En donde R1 y R2 son como se definió previamente, comprende proteger el grupo hidroxil del esteroide de

fórmula II con un grupo trialquilsililo, seguido por tratamiento del esteroide protegido por hidroxilo con el reactivo Grignard.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde R1 es hidrógeno, metilo o $C\equiv CH$ y R2 es OH; o R1 es hidrógeno y R2 es $(CH_2)_2OH$.
3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el reactivo Grignard es CH_3MgCl .
4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el grupo trialquilsililo es un grupo trimetilsililo.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el disolvente de la reacción Grignard es tetrahidrofurano, dietil éter o una mezcla de ellos.
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la concentración del esteroide está entre 0.1 a 0.3 molar.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la proporción molar del esteroide al reactivo Grignard es de 1:1 a 1:7.
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde como catalizador de cobre se usa acetato de cobre (II) o cloruro de cobre (II).
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la temperatura de reacción de la reacción Grignard es de -78°C a 0°C .
10. El compuesto 21-hidroxi-19-norpregn-4,6-dien-3-ona.

Expediente No		04078338	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

orig final

72
73

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84078336 86898888 Folios: 72
Fecha (AMD): 2004-08-11 17:06:27
Tramite : 011 PCT-POTENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 60,328
FECHA : AGOSTO 2 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490084	02/08/2004	17,010,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

~~Colo 11214 841-0197~~ Colo 11214-841-020-5.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-78338
	Solicitud internacional	PCT/EP03/00339
	Fecha inicio fase nacional	2004-08-21
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1427
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C

10 SET 2004

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.