



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-7315

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS 2-SUSTITUIDOS
DE ESTRONA Y ESTRADIOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07J 25/00, A61K 31/565;
A61P 15/00.

71. SOLICITANTE

N.V. ORGANON

DOMICILIO

AB OSS, HOLANDA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

25-01-2007

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 07-00/315-00000-0000
FOLIO 201-01-25 DE 24 DE 2005 INSCRIPCIONES
TRA 11 PATENTE II
E 378 FASE NACIONAL
01411 PRESENTACION Folio 24

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

SOLICITANTE
(71)

Nombre: N.V. ORGANON
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda.

Dirección: Noorsterstraat 6,
NL-5349 AB Oss,
Holanda.

Domicilio: NL-5349 AB Oss,
Holanda.

IDENTIFICACIÓN

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

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.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

2. Nicolaas Elzabeht Cornelis MOERS
Diosynth B.V.,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss
Holanda

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/053732

Fecha: 1 de Agosto de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/013196 A1

Fecha: 09 de Febrero de 2006

6

TÍTULO (54)

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS 2-SUSTITUIDOS DE
ESTRONA Y ESTRADIOL

7

Clasificación Internacional (51) C07J 75/00; A61K 31/565; A61P 15/00.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

04 de Agosto de 2004

(31) Número de Solicitud

04103742.5

9

Comprobante de pago No.: 06- 4.252

Fecha: 15 de enero de 2007

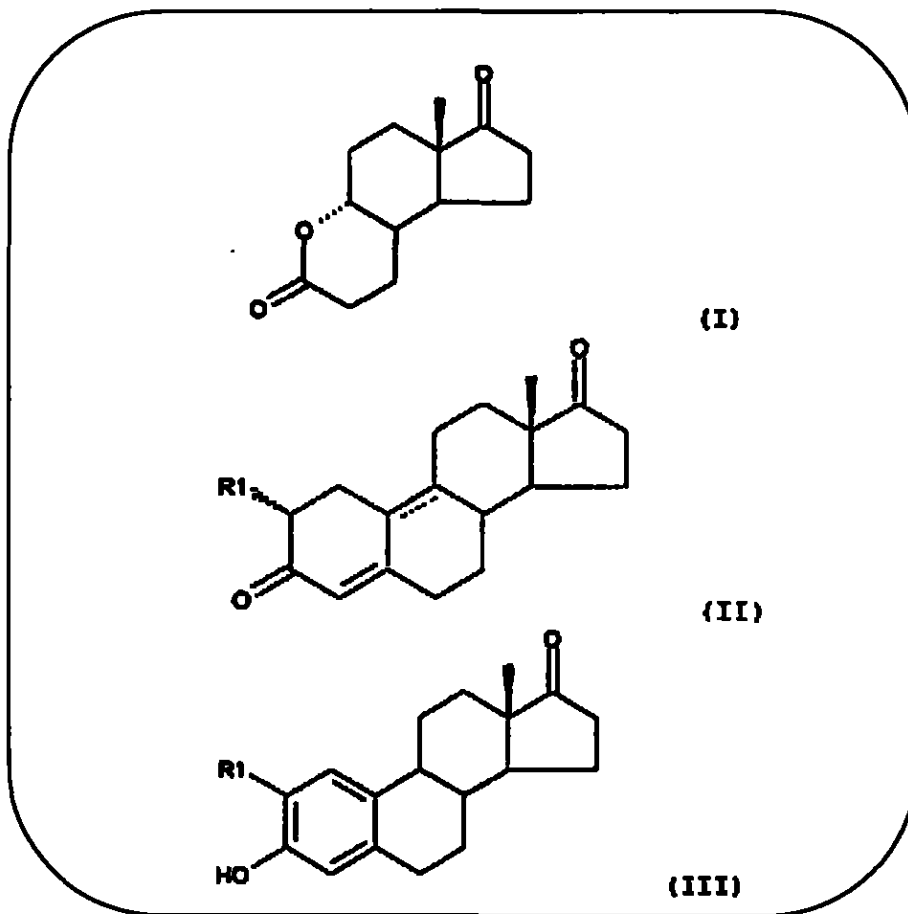
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

OCB

DOCUMENTOS ANEXOS1. ☒ **Publicación Internacional**

Descripción:

Páginas en el idioma original 12Páginas en español 29Reivindicaciones: Número (s) 17Figuras: Número (s) 22. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe Internacional de Búsqueda**3. ☒ **Forma PCT/IB/306. Cambio de Titular**4. ☒ **Forma PCT/ISA/220. Opinión escrita de la Comunidad encargada de la Búsqueda Internacional.**3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN FASE
INTERNACIONAL**

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a. No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

**Para patentes, modelos, dibujos, marcas de
fábrica y de servicio, nombres comerciales y
enseñas.**

POWER OF ATTORNEY

en **Arnhem**

Given and signed this 5th day of
November 1986

in Arnhem

N.V. Organon

J. Werkman

J.N.H. de Carpentier Wolf

**firma
proxyholders**

signature

TRADUCCION OFICIAL No. 6
FOLIO 2 CHOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 225, ABRIL 17, 1966
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

54

KINGDOM OF THE NETHERLANDS

Legalization inter alia ex

Section 66 Code of Commerce

I, Pierre Henri Marie Keesom,



Notary in Trade

Appeal in Amsterdam

do hereby certify:

the signatures in retro to be

of Mr. Jan WERKMAN and Mr.

Jan Hilbrand Hendrik de

CARPENTIER WOLF, procurists of

"Organon".

781/86
 TRANSLACION OFICIAL No. 781/86
 INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 2111, ABRIL 17, 1986
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

CONSULADO DE COLOMBIA

FECHA:

11 NOV, 1986

No. 1594

El suscrito, CONSUL DE COLOMBIA en LA HAYA-HOLANDA-

CERTIFICA:

19. Que el señor PIERRE HENRI MARIE KEESOM-----
 quien autoriza el documento anterior, ejercia legalmente en la fecha
 allí indicada, las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES ANTE LA CORTE
 DE APELACION DE HOLANDA-----

y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son
 los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

20. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compania N.V. ORGANON--
 existe legalmente,

que actualmente ejerce su objeto social y que el señor J. Werkman y J.H.H. DE
 en su carácter de representantes oficiales-----
 CARPENTIER WOLF:-----

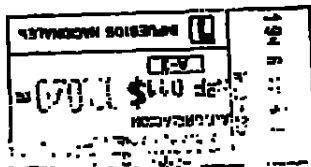
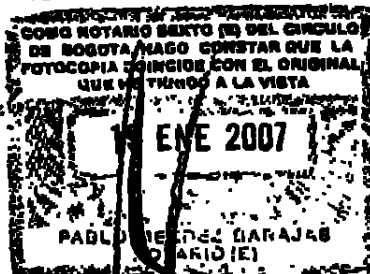
está autorizado para representarla en este acto.

Este certificado se relaciona con la parte formal del documento y el
 suscrito no asume responsabilidad alguna por su contenido.

Hecho en La Haya, a los once(11) días del mes de Noviembre de milnovecientos
 ochenta y seis(1986)-----



781/86
 TRANSLACION OFICIAL No. 781/86
 INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 2111, ABRIL 17, 1986
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

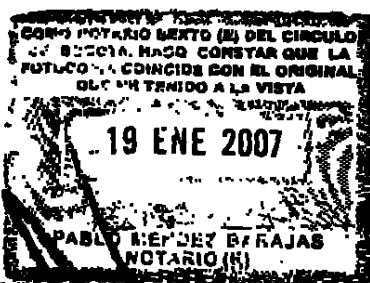


CIVIL - 106/23

121101

781/86
 TRANSLACION OFICIAL No. 781/86
 INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 2111, ABRIL 17, 1986
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

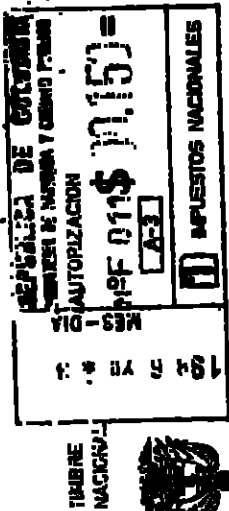
Consultar legalización si necessary.
 NOTÁ PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social, que quien confiere el poder es su representante y puede surtir el poder, según antes se autenticar la firma de éste.



TRANSCRIPCION OFICIAL N.º 28166
 ALICIA GROSS
 INTERPRETE OFICIAL
 REGISTRO N.º 216, AVAL 17, 1985
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

7 DIC. 1985
 HAGO CONSTAR 184600
 C. de Co. el señor
Pablo Rentería Barajas
 a línea aparece el p.º
 documento, desahogado en
 las funciones de la

EXCELE. M. PARA FIRMAR
 Sergio Rodríguez Gamboa
 Notario General



TRADUCCION OFICIAL No. 281/86 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor lo mismo que la presente. ----- Autenticaciones que se hallan a continuación de un Poder, escrito en Inglés y en Español, otorgado por la sociedad N. V. ORGANON, a los doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER.

Dado y firmado el día 5 de noviembre de 1986, en Arnhem.

N. V. Organon

(firmado) (firma ilegible) (firmado) (firma ilegible)

J. Werkman J.H.H. de Carpentier Wolf

Apoderados

Al dorso, dice:

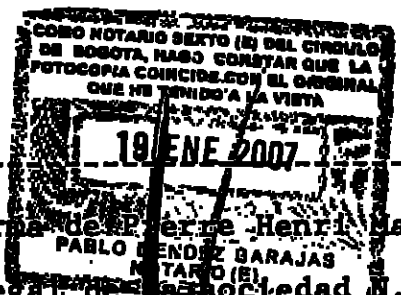
LEGALIZACION

Noviembre 6 de 1986

REINO DE LOS PAISES BAJOS

Legalización entre otros ex Sección 69 Código de Comercio. Yo, Pierre Henri Marie KEESOM, "Makelaar" (comerciante) en Marcas de la Corte de Apelaciones de Amsterdam, por el presente certifico que las firmas anteriores son las del señor Jan WERKMAN y del señor Jan Hilbrand Hendrik de CARPENTIER WOLF, procuradores de N.V. Organon.

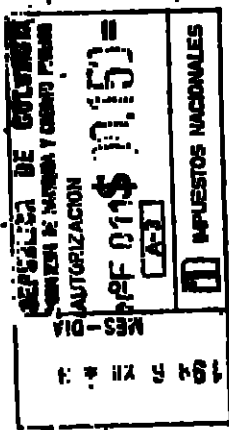
(firmado) Keesom



En español, legalizaciones de la firma de Pierre Henri Marie Keesom, así como de la existencia legal de la sociedad N.V. Organon, y de las firmas de J. Werkman y J.H.H. de Carpentier Wolf, como sus representantes oficiales, hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de la República de Colombia, bajo el Número 184600, de fecha 2 de diciembre de 1986.

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
ALICIA GUSTY
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2189, ABRIL 17, 1989
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

7 6



TRADUCCION OFICIAL No. 281/86 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor lo mismo que la presente. ----- Autenticaciones que se hallan a continuación de un Poder, escrito en Inglés y en Español, otorgado por la sociedad N. V. ORGANON, a los doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER.

Dado y firmado el día 5 de noviembre de 1986, en Arnhem.

N. V. Organon

(firmado) (firma ilegible) (firmado) (firma ilegible)

J. Werkman

J.H.H. de Carpentier Wolf

Apoderados

Al dorso, dice:

LEGALIZACION

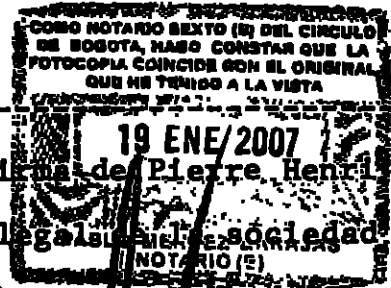
Noviembre 6 de 1986

REINO DE LOS PAISES BAJOS

Legalización entre otros ex Sección 69 Código de Comercio.

Yo, Pierre Henri Marie KEESOM, "Makelaar" (comerciante) en Marcas de la Corte de Apelaciones de Amsterdam, por el presente certifico que las firmas anteriores son las del señor Jan WERKMAN y del señor Jan Hilbrand Hendrik de CARPENTIER WOLF, procuradores de N.V. Organon.

(firmado) Keesom



En español, legalizaciones de la firma de Pierre Henri Marie Keesom, así como de la existencia legal de la sociedad N.V. Organon, y de las firmas de J. Werkman y J.H.H. de Carpentier Wolf, como sus representantes oficiales, hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de la República de Colombia, bajo el Número 184600, de fecha 2 de diciembre de 1986.

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
AUGUSTA GODOY
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2155, ABRIL 17, 1986
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: N.V. ORGANON

Poder conferido el: 05-11-86

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

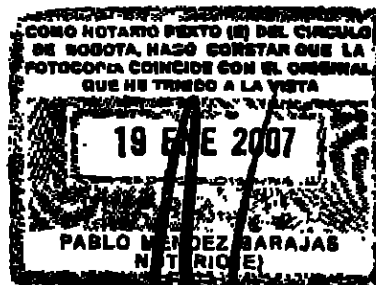
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén.



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Notaria de Bogotá D. C.

Acto del JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

Notario de la Sexta del Círculo de Bogotá

Con presencia personal de:

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

quince) exento de:

2877929

y la(s) Libreta(s) Mision:

31929

El Notario(s) en el acto

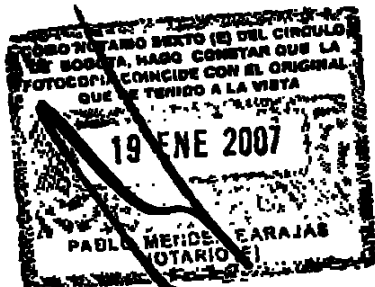
de fecho al punto

de la Notaría del Notario

En presencia de:

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, 8- COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros), abajo firmado(s)

I (we), the undersigned

STOELWINDER
Johannes

MOERS
Nicolaa Elisabeth Cornelle

don All residing at: Diosynth B.V. , P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the
invention:

PROCESS FOR THE PREPARATION 2-SUBSTITUTED-DERIVATIVES OF ESTRONE AND ESTRADIOL

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

N.V. Organon.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity
with the laws of

Holanda

The Netherlands

domiciliada en

domiciled in

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 Colombia.

Kloosterstraat 6
5349 AB Oss -The Netherlands
all 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

STOELWINDER
Johannes

MOERS
Nicolaa Elisabeth Cornelle

Firma

Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-343

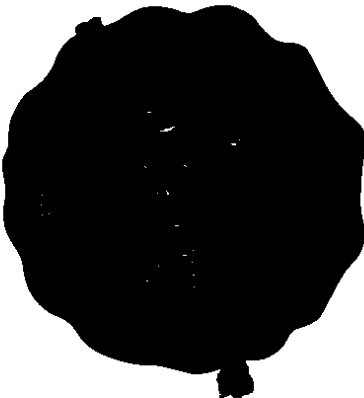
(Legalization required)

(Legalización necesaria)

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 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 Nicolaas Ellsabeth Moers, born on the twenty-sixth day of August nineteenhundred sixty-six in Maastricht, The Netherlands, residing in Oss, The Netherlands, holder of a Dutch identity card, number ID5116970;

The Hague, the fourth day of January twothousandseven.



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 N.V., a public limited liability company (NV). The public limited liability company uses besides its statutory name, the name Pels Rijcken. The agreement is subject to the 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.pelsrijcken.nl. Designated account notaries: 21.30.13.495.

A P O S T I L L E

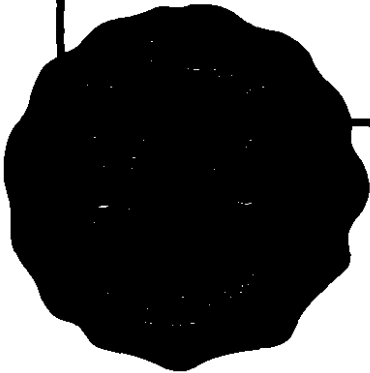
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
This public document
2. has been signed by **MR. M.A. Gallas**
3. acting in the capacity of notary at 's-Gravenhage
4. bears the seal/stamp of aforesaid notary

Certified

5. at The Hague 6. on 10 januari 2007
7. by the clerk of the court (Rechtbank)
8. no. 2007-109/s
9. Seal/stamp: 10. Signature:

E.M. Altena



11/10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01.23/07a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual STOELWINDER Johannes y MOERS Nicolaas Elisabeth Cornelis, ambos domiciliados en Diosynth B.V., P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Países Bajos, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención:

PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADO 2-SUSTITUIDOS DE ESTRONA Y ESTRADIOL
y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de N.V. **ORGANON**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Países Bajos y domiciliada en Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Países Bajos, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

STOELWINDER,
Johannes

Firma Ilegible

MOERS,
Nicolaas Elisabeth Cornelis

Firma Ilegible

(Anexo)

Membrete de Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn

Visto por mí, el señor Robbert Alexander Gallas, notario civil ejerciendo en La Haya para la autenticación de las firmas en el adjunto documento de:

- El señor Johannes Stoelwinder, nacido el tres de marzo de mil novecientos sesenta y cuatro en Leeuwarden, Países Bajos, domiciliado en Oss, Países Bajos, portador de la licencia de conducción holandesa número 3029930368; y
- El señor Nicolaas Elisabeth Moers, nacido el veintiséis de agosto de mil novecientos sesenta y seis en Maastricht, Países

↗

124

Bajos, domiciliado en Oss, Países Bajos, portador de la tarjeta
de identidad holandesa número ID5116970,
La Haya, el cuatro de enero de dos mil siete.

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

Todas las instrucciones se realizan basadas en un acuerdo, como se establece en la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandés por parte de Pels Rijcken & Droogleevers Fortuijn, N.V. una compañía pública de responsabilidad limitada (N.V.). La compañía pública de responsabilidad limitada usa además de su nombre legal el nombre Pels Rijcken. El acuerdo está sujeto a los términos comerciales registrados ante el Tribunal del Distrito en La Haya. Se incluye una limitación de responsabilidad en estos términos comerciales. Los términos comerciales serán suministrados a petición. Estos también pueden ser consultados en www.pelsrijcken.nl. Cuenta de notarios designada: 21.30.13.495

(RESPALDO)

A P O S T I L L A

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: PAÍSES BAJOS
Este documento público
2. ha sido firmado por el señor R.A. Gallas
3. actuando en calidad de Notario en 's-Gravenhage
4. lleva el sello/estampilla del susodicho Notario

Certificado

- | | |
|--|---------------------------|
| 5. en La Haya | 6. el 10 de enero de 2007 |
| 7. por el Secretario de la Corte (Rechtbank) | |
| 8. No. 2007-109/8 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma |
| | E.M. Altena |
| Sello | Firma Ilegible |

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

DVZ//ID-008468/WPCL002G/COLO 00299-841-005-0

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

516764

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESLAPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUL 23 P 12:50

OFICINA DE LEYALIZACIONES
NOTARIAL

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Jose Felipe
Orlando Zamora

CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA

27 ENE 2007



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/013196 A1

(51) International Patent Classification: C07J 75/00

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/053732

(22) International Filing Date: 1 August 2005 (01.08.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

04103742.5

4 August 2004 (04.08.2004)

EP

(71) Applicant (for all designated States except US): AKZO
NOBEL N.V. [NL/NL]; Akzo Nobel N.V., Velperweg 76,
NL-6834 BM Arnhem (NL).

(72) Inventors; and

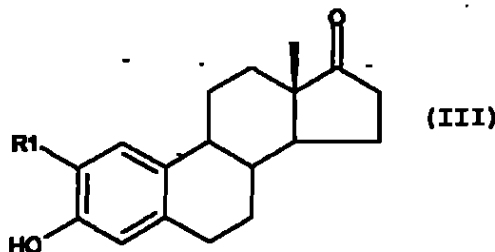
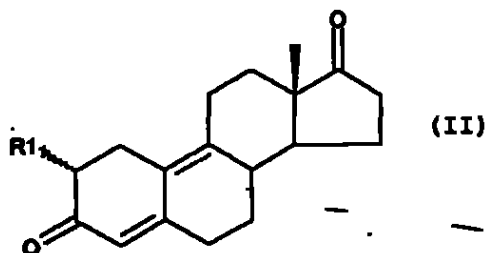
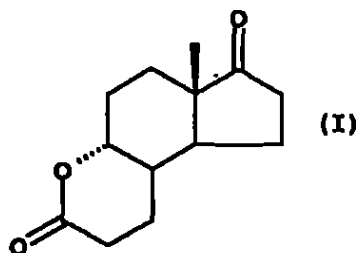
(75) Inventors/Applicants (for US only): STOELWINDER,
Johannes [NL/NL]; Diosynth B.V., P.O. Box 20, NL-5340
BH OSS (NL). MORRIS, Nicolaas, Ellembeth, Cornelis
[NL/NL]; Diosynth B.V., P.O. Box 20, NL-5340 BH OSS
(NL).(74) Agent: HOGENBIRK, M.; P.O. Box 20, NL-5340 BH
Oss (NL).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(Continued on next page)

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION 2-SUBSTITUTED-DERIVATIVES OF ESTRONE AND ESTRADIOL



(57) Abstract: The invention provides a process for the preparation of 2-substituted-derivatives of estrone and estradiol comprising i) the preparation of a compound of general formula (II) by reacting a compound of general formula (I) in one or more steps to a compound of general formula II wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkanyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group having 1-6 C atoms; and the bonding between atoms 9 and 10 is a single or a double bond. ii) aromatization of the compound of general formula II to a compound of general formula III wherein R1 and R2 have the above defined meanings; and iii) optionally, reduction of the compound of general formula III to a compound of general formula IV wherein R1 and R2 have the above defined meanings. Furthermore the invention provides several novel compounds, which can be intermediates in the above process, and processes to prepare these novel compounds. The invention also provides 2-alkoxy-estrone, 2-alkoxy-estradiol or mixtures thereof essentially free from other estrogenic intermediates.

WO 2006/013196 A1

e 607
p 661

WO 2006/013196 A1



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.

14 18

PROCESS FOR THE PREPARATION 2-SUBSTITUTED-DERIVATIVES OF
ESTRONE AND ESTRADIOL

5 TECHNICAL FIELD

This invention relates to a process for the preparation
of 2-substituted-derivates of estrone and estradiol.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The therapeutic value of 17-keto steroids or 17-hydroxy
steroids such as estrone and estradiol are well known. In
addition to the steroids itself, also derivatives of estrone
and estradiol have been found to have therapeutic value. In
this respect especially 2-alkoxy-derivates of estrone and
15 estradiol, such as 2-methoxy-estradiol, need to be mentioned.

2-methoxyestradiol, 1,3,5(10)-estratrien-2,3,17b-triol-2-
methyl-ether (2-ME2) is an endogenous metabolite of estradiol.
2-ME2 has low estrogenic activity, but has been found to have
important other biological effects, such as anti-cancer
20 activity, as described herein below.

US patent no's 5,504,074, 5,66,143 and 5,892,069 describe
methods of treating mammalian diseases characterized by
abnormal cell mitosis using 2-ME2. In addition WO-A-02/42319
describes 2-ME2 for the treatment of disease states
25 characterized by abnormal angiogenesis.

Undesirable cell mitosis is characteristic of many
diseases, including, but not limited to, cancer,
atherosclerosis, proliferation of solid tumors, vascular
malfunctions, endometriosis, retinopathies, arthropathies, and
30 abnormal wound healing. In addition, cell mitosis is important
in a wide variety of biological functions, including but not
limited to the normal development of the embryo, formation of
the corpus luteum, cyclic proliferation of uterine
endometrium, wound healing and inflammatory and immune
35 responses.

US patent no 5,521,168 describes the use of 2-ME2 for
lowering intraocular pressure. 2-ME2 also inhibits estrogen-

induced pituitary tumor angiogenesis and suppresses tumor growth in Fisher 344 rats as reported by Banerjee, S.K. et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 39, March 1998.

Any therapeutic use of 2-ME2 in humans requires 2-ME2
5 having a high level of purity. In particular, since 2-ME2 has effects that are counteracted by estradiol and other estrogenic metabolites, it is desirable to have a 2-ME2 preparation substantially free of such contaminants. Effects that may be seen from contaminating estradiol, estrone and 2-
10 hydroxyestradiol include estrogenic effects such as feminization, endometrial proliferation, increased risk of uterine and breast cancer, developmental effects on sexual organs, inhibition of leucopoiesis and effects on haematopoietic cells. In addition, 4-hydroxyestradiol, 4-
15 methoxyestradiol and estradiol are known to be at least suspected carcinogens.

These findings have prompted us to search for new synthetic procedures for the preparation of 2-alkoxy derivatives of estrone and estradiol such as 2-
20 methoxyestradiol

Processes for the preparation of 2-ME2 are known in the art. For example, the article titled "Synthesis of 2-methoxyestrogens" by J. Fishman, published in the J. Am. Chem. Soc., 5 March 1958, pages 1213-1216, describes the preparation
25 of 2-methoxy-estradiol starting from estradiol. Also US patent no. 6,051,726 describes the preparation of 2-alkoxyestradiols starting from estradiol. A disadvantage of such processes starting from estradiol, however, is the risk that the final product 2-ME2, will be contaminated with undesired
30 estrogenically active compounds, such as the starting compound estradiol and/or any estrogenic intermediates. As explained above, such estrogenic impurities are highly undesirable.

EP-A-0776904 relates to the completely different technical field of the preparation of alkylketals of 3-keto-
35 5(10),9(11)-gonadiene-derivatives. In its examples the preparation of such a gonadiene-derivative starting from estra-4,9-diene-3,17-dione is described. The estra-4,9-diene-

β

15 14

3,17-dione compound is prepared by condensing (+)5 α -hydroxy-7 $\alpha\beta$ -methyl-2,3,3 α ,4,5,6,7,7 α -octahydro-1H-inden-1-one-4 α -(3-propionic acid)-lacton with 2-pentanone-neopentylacetale-5-magnesium chloride; oxidizing the 5 α -hydroxy group; ring closure of the first ring (B); ketal cleavage; and ring closure of the second ring (A). EP-A-0776904 does not describe nor suggest the preparation of 2-substituted derivatives of estra-4,9-diene-3,17-dione.

Furthermore H.Ali et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, page 2485-2491 describe the possibility of a route using 19-norsteroids with a suitable located double bond, followed by selective introduction of a functional group at position C2 or C4 and subsequent aromatization of the A-ring into 2- or 4-substituted-estradiol. No specific examples of such a 2-substitution according to this route were given.

Other preparations of 2-substituted estradiols are described in P.W. Le Quesne et al, Steroids, vol. 53/6, June 1989, page 649-661; L.R. Axelrod et al, Chem.&Ind., November 1959, page 1454-1455; and M. Mihailovic, Tetrahedron, vol. 33, 1977, page 235-237.

FIGURES

The following figures have been enclosed to illustrate the present invention:

Fig. 1: Reaction scheme for the preparation of 2-(3-chloro-1-methoxy-propyl)-2,5,5,-trimethyl-[1,3]dioxane.

Fig. 2: Reaction scheme for the preparation of 2-methoxy-estradiol.

SUMMARY OF THE INVENTION

Advantageously a new route to prepare 2-alkoxy-derivatives of estrone and estradiol has now been found. In addition this process can also be used for the preparation of other derivatives of estradiol and estrone.

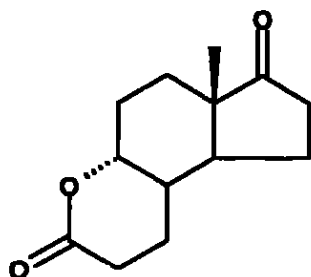
In the newly found route, aromatisation of the A-ring is carried out in the last step of the synthesis. As a result, a final product is prepared essentially free from estrogenic

intermediates. Advantageously the newly found route can start from sitolactone or a derivative thereof. Sitolactone is relatively inexpensive making such a route economically more attractive than for example the route described by J. Fishman.

5 Accordingly this invention provides a process for the preparation of 2-substituted-derivatives of estrone and estradiol comprising

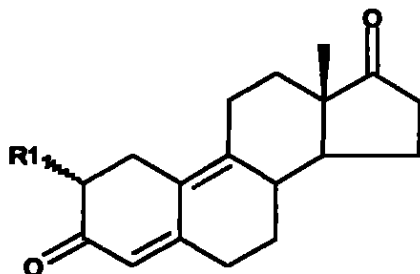
i) the preparation of a compound of general formula (II) by reacting a compound of general formula (I)

10



(I)

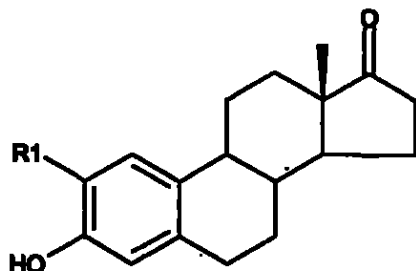
in one or more steps to a compound of general formula II



(II)

15 wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group having 1-6 C atoms; and the bonding between atoms 9 and 10 is a single or a double bond.

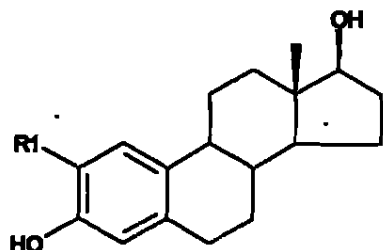
20 ii) aromatization of the compound of general formula II to a compound of general formula III



(III)

wherein R1 and R2 have the above defined meanings; and
iii) optionally, reduction of the compound of general formula III to a compound of general formula IV

5



(IV)

wherein R1 and R2 have the above defined meanings.

10 Furthermore this invention provides several novel compounds, which can be intermediates in the above process, and processes to prepare these novel compounds.

Furthermore, as explained above, the process of the invention can be used to prepare 2-alkoxy-estrone or 2-alkoxy-estradiol, or mixtures thereof, containing essentially no
15 estrogenic intermediates.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As indicated above this invention provides a process for
20 the preparation of estrone, estrone-derivates, estradiol and/or estradiol-derivates. The process is, however, especially advantageous for the preparation of 2-alkoxy derivatives of estrone and/or estradiol. In a specific embodiment, therefore, the present invention provides a
25 process as described above for the preparation of 2-alkoxy derivatives of estrone and/or estradiol, i.e. estrone and/or estradiol substituted at position 2 with an alkoxy group. Moreover, the present invention provides such a process for the preparation of 2-methoxy-estrone and/or 2-methoxy-
30 estradiol. As explained above such a process is especially advantageous because of the minimization of any estrogenic intermediates in the final product.

R1 in formulae II, III and IV can be a branched or straight alkyl group having from 1 to 10 carbon atoms, such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, tert.-pentyl or neo-pentyl, 5 hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl. In a specific embodiment where R1 is an alkyl group, R1 is a methyl- or ethyl group. Examples of groups where R1 is an alkenyl group include ethenyl, propenyl, iso-propenyl, butenyl and pentenyl. Examples of groups where R1 is an aryl group include phenyl, 10 benzyl and tolyl.

In a specific embodiment of the invention R1 in formula II, III and IV is -OH; or an -OR2 group, wherein R2 is an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms. In a further embodiment R1 is an C1-C6-alkoxy group, i.e. an -OR2 group, 15 wherein R2 is a straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms. Examples of such alkoxy groups include methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butyloxy-, pentyloxy, hexyloxy-. In an even further embodiment R1 in formulae II, III and IV is a methoxy or ethoxy group, and in a still 20 further embodiment R1 is a methoxy group.

When R1 is an alkoxy group, the invention provides a process for the preparation of 2-alkoxy estrone and/or 2-alkoxy-estradiol. By reducing 2-alkoxy-estrone, prepared according to step ii) of the process, 2-alkoxy-estradiol can 25 be obtained.

The bonding between atoms 9 and 10 in formula II can be a single or a double bond. In a specific embodiment of this invention, however, the bonding between atoms 9 and 10 is a double bond.

30 The aromatization in step ii) of the compound of general formula II to the compound of general formula III, can be carried out in any manner known to the skilled person to be suitable for the process. Examples of such aromatization methods include the use of an aromatization agent such as 35 potassium tert-pentoxide, and acetic anhydride; and the use of enzymes such as aromatase.

In a specific embodiment the aromatization is carried out by potassium pentoxide.

In another specific embodiment the aromatization is carried out by using lithium in ethylene diamine.

5 When the bonding between atoms 9 and 10 in formula II is a double bond, the aromatization can result in two isomers of the compound of general formula III, a 9- α -H- and a 9- β -H-isomer. Of these, preparation of the naturally in the human body existing 9- α -H isomer is preferred. Advantageously
10 aromatization of a compound of general formula II, wherein the bonding between atoms 9 and 10 is a double bond, with lithium in ethylene diamine results in a mixture of isomers comprising a majority of the 9- α -H isomer.

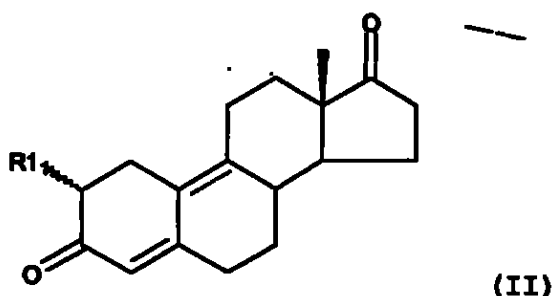
In a further embodiment the reaction is carried out in a
15 suitable solvent. Examples of suitable solvents include diethyl amine, tetrahydrofuran; and mixtures thereof. The temperature during the reaction can vary widely. In one embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 0° to 60°C. In a specific embodiment the reaction is
20 carried out at room temperature (20-25°C).

In a still further embodiment the mixture is subsequently quenched with a basic solution to remove residual starting material from the mixture via an acid-base extraction.

The reduction in step iii) of the compound of general
25 formula III to the compound of general formula IV, can be carried out in any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. In one embodiment the reduction is carried out with the help of a reduction agent. Examples of suitable reduction agents include NaBH₄ and LiAlH₄. In a
30 specific embodiment NaBH₄ is used as a reduction agent. In a further embodiment the reaction is carried out in a suitable solvent. Examples of suitable solvents include alkanols such as methanol and ethanol; diethyl amine; tetrahydrofuran; and mixtures thereof. The temperature during the reaction can vary
35 widely. In one embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 0° to 70°C. In a specific

embodiment the reaction is carried out at room temperature (20-25°C).

Some of the compounds of general formula II are considered to be novel. Hence, this invention also provides a
5 compound of general formula II

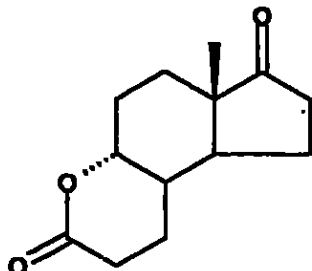


wherein R1 and R2 are as specified herein above; and the
10 bonding between atoms 9 and 10 is a single or a double bond.

In a specific embodiment R1 is a C1-C6-alkoxy group, i.e. an -OR2 group, wherein R2 is a straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms. Examples of such alkoxy groups include methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-,
15 butyloxy-, pentyloxy, hexyloxy-. In an even further embodiment R1 in formulae II, III and IV is a methoxy or ethoxy group, and in a further embodiment R1 is a methoxy group.

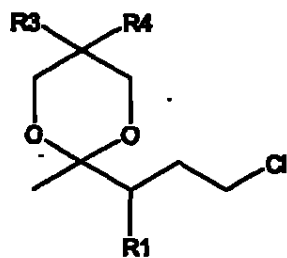
Advantageously the compound of general formula II is prepared from a compound with formula I, also called
20 sitolactone ((4aS-(4a α , 6a α , 9a β , 9b α))-decahydro-6a-methylcyclopenta(f)(1)benzopyran-3,7-dione).

In a specific embodiment a compound with general formula II is prepared by a process comprising the steps of
a) reacting a compound of formula I



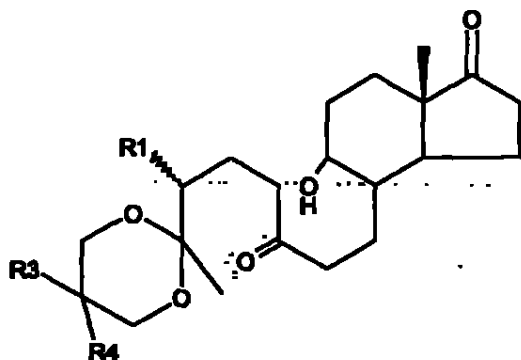
18 17

with a compound of general formula V



(V)

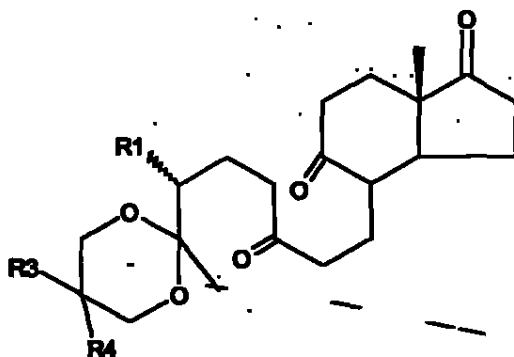
wherein R1 and R2 have the above defined meanings; R3 and R4 independently are an alkyl group comprising 1 to 6 carbon atoms; and X is chosen from Cl or Br; to prepare a compound of general formula (VI)



(VI)

wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings;

b) oxidizing the hydroxy group of the compound of general formula (VI) to generate a compound of general formula (VII)

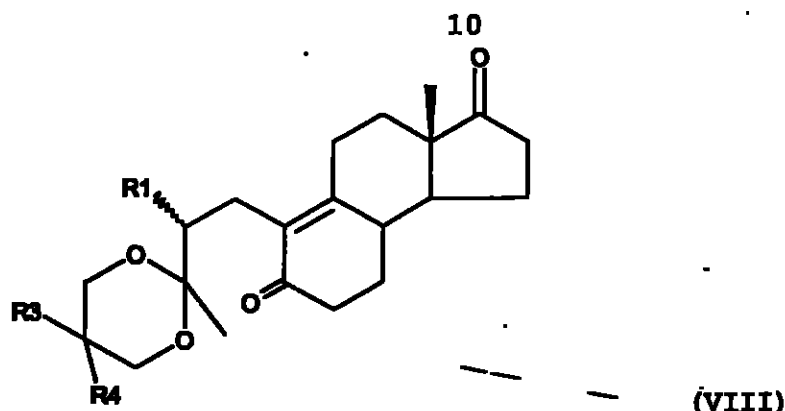


(VII)

wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings;

c) ring-closing of the B-ring of the compound of general formula VII to prepare a compound with general formula VIII

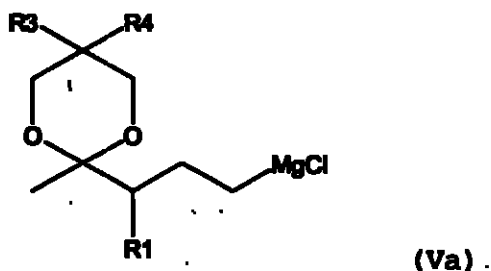
15



wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings;

- 5 d) reacting the compound of formula VIII in one or more steps to a compound of general formula II.

In a specific embodiment the coupling reaction in step a) is carried out with help of a Grignard reaction, wherein the compound of general formula V is first converted into a
10 compound of general formula Va.



Suitable solvents for this reaction include diethyl ether, tetrahydrofuran and mixtures thereof.

- 15 In a specific embodiment powdered magnesium is used, which is activated with dibromoethane, whereafter the compound of general formula V is added to prepare the compound of general formula Va. The latter is added portion wise into a solution or suspension comprising the compound of general
20 formula I to generate a compound of general formula VI. In a further embodiment the reaction is carried out at refluxing temperature and at atmospheric pressure (1 bar). Preferably the obtained product is purified by crystallisation from a 1:1 mixture of heptane and ethyl acetate.

- 25 The oxidation of the hydroxy group of the compound of general formula VI to generate a compound of general formula

19 18

VII in step b) can be carried out by any oxidation method known by the skilled person to be suitable for this purpose. Examples of suitable oxidation methods include the treatment with an oxidation agent such as chromic acid, chromium oxide/pyridine, chlorine/pyridine, calcium dichromate, pyridine chromates and N-bromosuccinimide; and the Oppenauer oxidation. In one specific embodiment the oxidation is carried out by oxidation with chromic acid in acetone. In a second embodiment the oxidation is carried out with tetra-n-propyl ammonium perruthenate (TPAP) and N-methylmorpholine N-oxide (NMO). As an alternative solvent dichloromethane can be used.

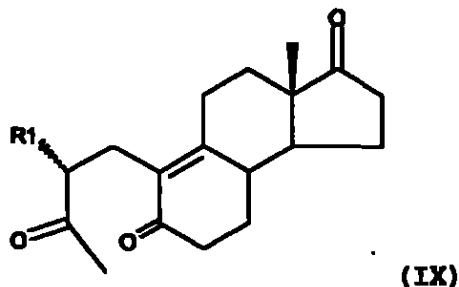
The ring-closing of the B-ring of the compound of general formula VII to prepare a compound with general formula VIII in step c) can be carried out in any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. By the B-ring is understood those carbon atoms that form the B-ring in the final product estrone- or estradiol derivate. In one specific embodiment the ring-closing step is carried out by an aldol condensation under alkaline conditions, which condensation is in a further embodiment followed by a dehydration of the aldol product. Examples of suitable bases that can be used include potassium-tert-butoxide, potassium-tert-pentoxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide. The skilled person will further recognize that many more bases can be used. In a further embodiment the reaction is carried out in a suitable solvent. Examples of suitable solvents include toluene; alkanols such as methanol, ethanol and isopropanol; tetrahydrofuran; and mixtures thereof. In a specific embodiment a mixture of methanol, toluene and water is used as a solvent. The temperature during the reaction can vary widely. In one embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 0° to 80°C. In a specific embodiment the reaction is carried out at room temperature (20°-25°C). In another specific embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 55° to 75°C. In a further embodiment the obtained compound of general formula VIII is purified by crystallisation from a suitable solvent

12

such as an alcohol. In a specific embodiment the compound of general formula VIII is purified by crystallisation in isopropanol.

The preparation of a compound of general formula II from the compound of general formula VIII according to step d) can be carried out by any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. In one specific embodiment the reaction of step d) comprises

d1) hydrolysis of a compound of general formula VIII, wherein the bonding between atoms 9 and 10 is a double bond, to obtain a compound of general formula IX,

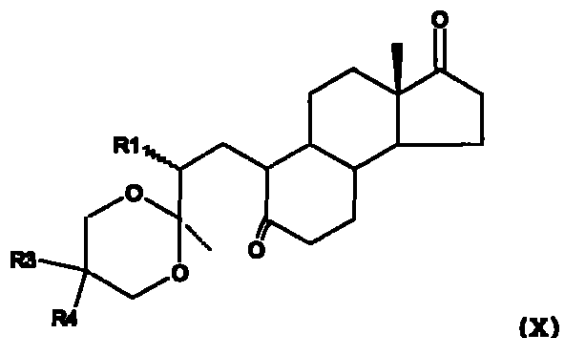


wherein R1 and R2 have the above defined meanings;

d2) ring-closure of the A-ring to obtain a compound of general formula II, wherein the dotted bonding between atoms 9 and 10 is a double bond, from the compound of general formula IX.

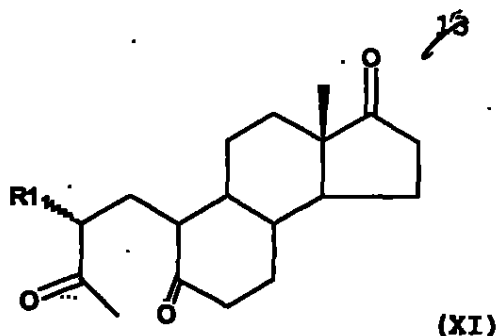
In an alternative embodiment the reaction of step d) comprises

d3) hydrogenation of the double bond between atoms 9 and 10 of the compound of general formula VIII to obtain a compound of general formula X;



d4) hydrolysis of the compound of general formula X to obtain a compound of general formula XI;

20 19



d5) ring-closure of the A-ring in the compound of general formula XI, to obtain a compound of general formula II, wherein the dotted bonding between atoms 9 and 10 is a single bond.

By the A-ring is understood those carbon atoms that form the A-ring in the final product estrone- or estradiol derivate.

The hydrolysis of step d1) can be carried out in any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. In one embodiment the hydrolysis is carried out under acidic conditions. Examples of suitable hydrolysis agents include hydrohalogens, phosphoric acids, sulfonic and sulfuric acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, para-toluene sulfonic acid and phosphoric acid. In one embodiment sulfuric acid (H_2SO_4) is used as a hydrolysis agent. Any solvent known by the skilled person to be suitable for this purpose can be used as solvent during the reaction. Examples of suitable solvents include C1-C6 alkanols, such as methanol, ethanol, propanol and isopropanol. In one embodiment ethanol is used as a solvent. The temperature during the reaction can vary widely. In one embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 0° to 40°C, and in a specific embodiment the reaction is carried out at room temperature (20°-25°C).

The ring-closure of the A-ring of step d2) can be carried out in any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. In one specific embodiment the ring-closing step is carried out by an aldol condensation under alkaline conditions, which condensation is in a further embodiment followed by a dehydration of the aldol product. Examples of

suitable bases that can be used include potassium-tert-butoxide, potassium-tert-pentoxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide. The skilled person will further recognize that many more bases can be used. In a further embodiment the reaction is carried out in a suitable solvent. Examples of suitable solvents include toluene; alkanols such as methanol, ethanol and isopropanol; tetrahydrofuran; and mixtures thereof. The temperature during the reaction can vary widely. In one embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 0° to 80°C. In a specific embodiment the reaction is carried out at room temperature (20°-25°C).

The hydrogenation of step d3) can be carried out in any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. In one embodiment Pd/C and hydrogen are used for the hydrogenation. In a further embodiment the reaction is carried out in a suitable solvent. Examples of suitable solvents include tetrahydrofuran; alkanols such as methanol, ethanol and isopropanol; and mixtures thereof. In a specific embodiment ethanol is used as a solvent. The temperature during the reaction can vary widely. In one embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 0° to 80°C. In a specific embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 25° to 60°C.

The hydrolysis of step d4) can be carried out in any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. In one embodiment the hydrolysis is carried out under acidic conditions. Examples of suitable hydrolysis agents include hydrohalogens, phosphoric acids, sulfonic and sulfuric acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, para-toluene sulfonic acid and phosphoric acid. In one embodiment sulfuric acid (H₂SO₄) is used as a hydrolysis agent. Any solvent known by the skilled person to be suitable for this purpose can be used as solvent during the reaction. Examples of suitable solvents include C1-C6 alkanols, such as methanol, ethanol, propanol and isopropanol. In one embodiment ethanol is used as a solvent. The temperature during the reaction can vary widely. In one embodiment the reaction is carried out at a

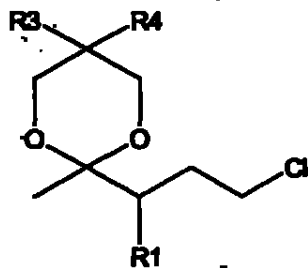
21/20

15

temperature in the range from 0° to 40°C, and in a specific embodiment the reaction is carried out at room temperature (20°-25°C).

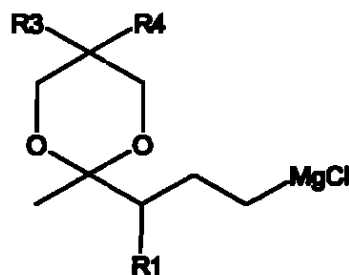
The ring-closure of the A-ring of step d5) can be carried out in any manner known by the skilled person to be suitable for this purpose. In one specific embodiment the ring-closing step is carried out by an aldol condensation under alkaline conditions, which condensation is in a further embodiment followed by a dehydration of the aldol product. Examples of suitable bases that can be used include potassium-tert-butoxide, potassium-tert-pentoxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide. The skilled person will further recognize that many more bases can be used. In a further embodiment the reaction is carried out in a suitable solvent. Examples of suitable solvents include toluene; alcohols such as methanol; ethanol and isopropanol; tetrahydrofuran; and mixtures thereof. The temperature during the reaction can vary widely. In one embodiment the reaction is carried out at a temperature in the range from 0° to 80°C. In a specific embodiment the reaction is carried out at room temperature (20°-25°C).

A number of the above mentioned intermediates are considered novel. Hence the present invention also provides a compound of general formula V



(V)

and its Mg activated counterpart of general formula Va



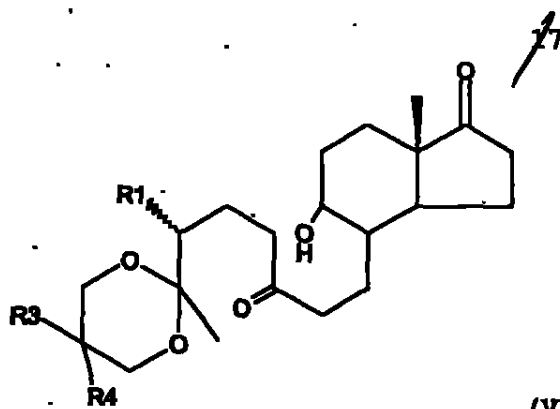
(Va)

wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings; and X is chosen from Cl or Br. In a further embodiment R3 and R4 are independently methyl or ethyl groups. In a specific embodiment R3 and R4 are methyl groups and R1 is a methoxy group. Examples of suitable compounds according to general formula V include for example 2-(3-chloro-1-methoxy-propyl)-2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxane and 2-(3-bromo-1-methoxy-propyl)-2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxane. Examples of suitable compounds according to general formula Va include for example 3-methoxy-2-pentanone-neopentylacetale-5-magnesium chloride and 3-methoxy-2-pentanone-neopentylacetale-5-magnesium bromide.

The compounds of general formula (V) can for example be prepared by halogenation of a suitably substituted propene compound; substitution of one halogen atom by a nitrile group; addition of a methyl group by a grignard reaction and conversion into the 5-chloro-pentan-2-one compound substituted at its 3 position by an appropriate group; and reaction with neopentylglycol under acidic conditions to obtain the compound of general formula (V). The preparation of 2-(3-chloro-1-methoxy-propyl)-2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxane is illustrated in figure 1.

Furthermore the invention provides a compound of general formula (VI)

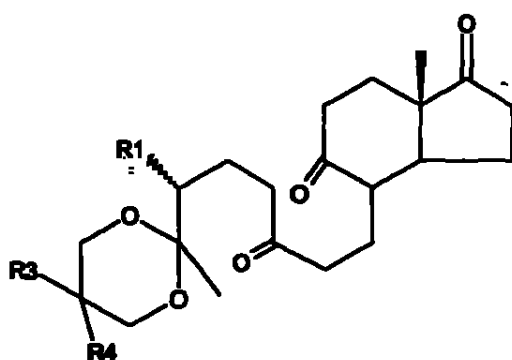
2024



(VI)

wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings.

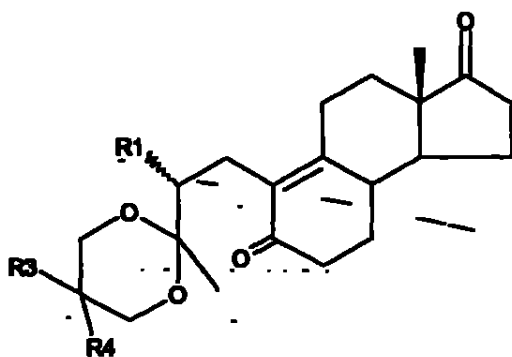
Even further the invention provides a compound of general
5 formula VII



(VII)

10 wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings.

Even further the invention provides a compound with
general formula VIII

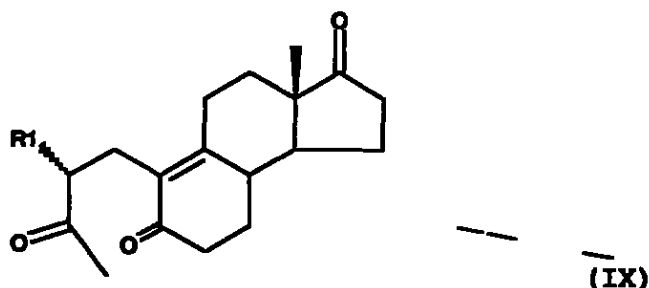


(VIII)

15

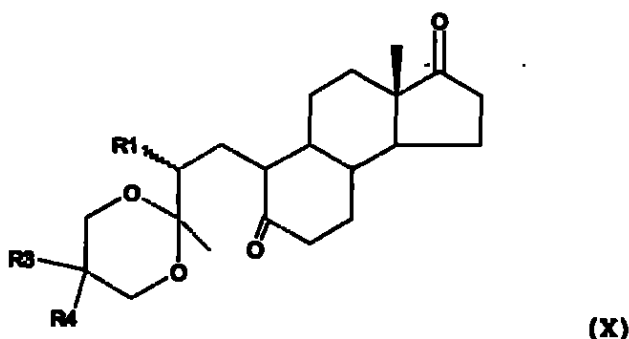
wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings.

Even further the invention provides a compound of general formula IX,



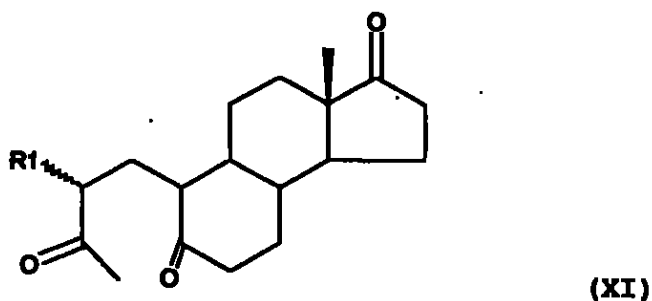
5 wherein R1 and R2 have the above defined meanings.

Even further the invention provides a compound of general formula X,



10 wherein R1, R2, R3 and R4 are as defined above.

Even further the invention provides a compound of general formula XI



wherein R1 and R2 are as defined above.

15 The invention is illustrated by the following non-limiting examples and the reaction scheme in figure 2.

13-22

15

Example 1Step A: Preparation of (3 α ,4 α ,5 α ,7 α)5-hydroxy-7 α -methyl-4[7-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-methoxy-3-oxohexyl]-1H-inden-1-one

- 5 Magnesium powder 50 Mesh (10 g) was suspended in dry tetrahydrofuran (70 ml). The suspension was heated up to 50°C. After adding dibromoethane (500 μ l), a vigorous reaction occurred. An initial portion of 2-(3-chloro-1-methoxy-propyl)-2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxane (2 g) was added.
- 10 After 1 h stirring at reflux 2-(3-chloro-1-methoxy-propyl)-2,5,5-trimethyl-[1,3] dioxane (35 g) was added. After stirring at reflux for 20 h the reaction mixture was cooled to 20°C.
- The unreacted magnesium was allowed to settle down and the
- 15 upper layer was taken up in a syringe and added to a suspension of (4aS-(4 α ,6 α ,9 α ,9 β))-decahydro-6 α -methylcyclo-penta(f)(1)benzopyran-3,7-dione (sitolactone, 28 g) in tetrahydrofuran (110 ml) at -35°C. After stirring for 4 h at -30°C the temperature was increased
- 20 to 20°C in 1 h. A solution of ammonium chloride (10 g in 200 ml water) was added drop wise to the reaction mixture in 40 min. The suspension was stirred for 1 h and filtered over a Dicalite® filter.
- 25 The filter was washed with dichloromethane (2x 100 ml). After a solvent free distillation in vacuo at 30°C, the residue was extracted with dichloromethane (5x 100 ml). The organic layers were combined and concentrated in vacuo at 30°C.
- 30 After drying 51.6 g crude (3 α ,4 α ,5 α ,7 α)5-hydroxy-7 α -methyl-4[7-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-methoxy-3-oxohexyl]-1H-inden-1-one was obtained.

Example 2

Step B: Preparation of (3 α ,4 β ,5 α ,7 α)-5-oxo-7a-methyl-4[6-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-methoxy-3-oxohexyl]-1H-inden-1-one, oxidation of the hydroxy group

To a solution of (3 α ,4 α ,5 α ,7 α)-5-hydroxy-7a-methyl-4[7-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-methoxy-3-oxohexyl]-1H-inden-1-one (85 g) in dichloromethane (450 ml), N-methylmorpholine (35 g) and tetrapropyl ammonium perruthenate (2 g) were added at 20°C.

After stirring at 20°C for 20 h silica (50 g) was added. The reaction mixture was filtered over a Dicalite® filter with silica and the filter was washed with dichloromethane (500 ml).

The filtrate was evaporated to dryness at 30°C. 75.36 g crude (3 α ,4 β ,5 α ,7 α)-5-oxo-7a-methyl-4[6-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-methoxy-3-oxohexyl]-1H-inden-1-one was obtained containing about 10 % starting material.

Example 3

Step C: Preparation of (3 α ,9 α ,9 β)-4,5,8,9,9a,9b-hexahydro-3a-methyl-6-(2-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-methoxyethyl)-1H-benz(e)indene-3,7(2H,3aH)-dione, formation of the B-ring

Potassium tert-butoxide (6.4 g) was suspended in toluene (100 ml) and 2-propanol (32 ml) at 20°C.

A solution of (3 α ,4 α ,5 α ,7 α)-5-oxo-7a-methyl-4[6-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-methoxy-3-oxohexyl]-1H-inden-1-one (80 g) in toluene (400 ml) was added to the Potassium tert-butoxide/ toluene/ 2-propanol mixture in 30 min.

After stirring the reaction mixture for 2 h at 20°C, the reaction mixture was acidified with acetic acid (8 ml) to pH = 4.

After adding water (300 ml) and stirring for 15 min at 20°C, the layers were separated.

The water layer was extracted with toluene (3x 100 ml) and the

combined organic layer was extracted with a solution of sodium hydroxide (5 g) in water (100 ml). The organic layer was evaporated to dryness in vacuo at 50°C.

- 5 The residue was dissolved in 2-propanol (300 ml) at 50 °C and the solution was cooled to 10°C.

After stirring for 2 h at 10°C a first crop of white crystals (7.8 g) was obtained.

The mother liquor was evaporated to dryness and taken up in heptane (50 ml).

- 10 The solution was stirred at 70°C for 30 min and then cooled to 20°C.

After stirring the suspension at 20°C for 50 h, a second crop of white crystals (11.5 g) was obtained.

15 Example 4:

Step B and C: Preparation of (3a α , 9a α , 9b β)-4, 5, 8, 9, 9a, 9b-hexahydro-3a-methyl-6-(2-(2, 5, 5-trimethyl-1, 3-dioxan-2-yl)-1-methoxy-ethyl)-1H-benz(e)indene-3, 7(2H, 3aH)-dione; Combined oxidation and aldol condensation

- 20 A solution of (3a α , 4 α , 5 α , 7a α) 5-hydroxy-7a-methyl-4[7-(2, 5, 5-trimethyl-1, 3-dioxan-2-yl)-5-methoxy-3-oxohexyl]-1H-inden-1-one (147 g) in a mixture of toluene (690 ml) and pyridine (162 ml) was cooled to -2°C.

Chlorine gas (42 g) was led into the reaction mixture in 2 h.

- 25 After stirring the reaction mixture at -2°C for 2 h, the reaction mixture was poured into a solution of sodium sulfite (93 g) and sodium carbonate (78 g) in water (750 ml) at 10°C. The mixture was stirred at 20°C for 30 min and the layers were separated. The water layer was extracted with toluene (4x 150

- 30 ml). The combined organic layer was evaporated to dryness in vacuo at 50°C.

The residue was dissolved in toluene (660 ml).

- 35 A solution of potassium hydroxide (127,5 g) in water (185 ml) and methanol (430 ml) was added to the toluene solution.

After stirring at 65°C for 45 min the reaction mixture was cooled to 20°C.

- The layers were separated and the organic layer was washed with 50 % methanol (aq) (2x 175 ml). The combined methanol/water extracts were washed with dichloromethane (4x 100 ml). The combined organic layer was evaporated to dryness *in vacuo* at 40°C and the residue was suspended in 2-propanol (250 ml) at 50°C. After stirring at 50°C for 15 min the suspension was stirred for 1 h at 10°C and the crystals were filtered off and washed with 2-propanol (2x 10 ml). After drying 58.04 g product was obtained.

Example 5

Step D: Preparation of 2-methoxy-(+)4,5-seco-estr-9-en-3,5,17-trione, hydrolysis of the ketal

- To a suspension of (3 α ,9 α ,9 β)-4,5,8,9,9a,9b-hexahydro-3a-methyl-6-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-methoxy-ethyl)-1H-benz(e)indene-3,7(2H,3aH)-dione (16,2 g) in ethanol (200 ml) sulfuric acid (2 ml) was added to the suspension (pH = 2) at 20°C. The reaction mixture was stirred at 40°C for 2 h. A solution of sodium acetate (3.5 g) in water (100 ml) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was cooled to 20°C. After adding dichloromethane (100 ml) and water (100 ml) the mixture was stirred for 30 min at 20°C and the layers were separated. The water layer was extracted with dichloromethane (3x 50 ml). The dichloromethane extracts were combined and evaporated to dryness at 50°C, obtaining 16.7 g crude product.

Example 6

Step E: Preparation and purification of 2-methoxy-estra-4,9-diene-3,17-dione, formation of the A-ring

- A solution of 2-methoxy-(+)4,5-seco-estr-9-en-3,5,17-trione (10 g) in tetrahydrofuran (50 ml) was added in 30 min to a

23
2524

suspension of Potassium tert-butoxide (750 mg) in tetrahydrofuran (50 ml) at 20°C.

After stirring at 20°C for 7 h the reaction mixture was neutralized to pH = 6 with 4,0 N sulfuric acid.

5 The reaction mixture was concentrated *in vacuo* at 35°C.

The residue was dissolved in dichloromethane (100 ml) and extracted with water (2x 50 ml).

The organic layer was evaporated to dryness at 35°C and 8.1 g crude product was obtained.

10

Example 7

Step F: Preparation of 2-methoxy-estrone, aromatisation

Lithium (0,58 g) was slowly added to ethylene diamine (100 ml) at 100°C.

15 After stirring the mixture for 30 min at 100°C it was cooled to 20°C.

A solution of 2-methoxy-estra-4,9-diene-3,17-dione (5 g) in ethylene diamine (20 ml) was added in 30 min to the reagent at 20°C.

20 After stirring for 3 h at 20°C the reaction mixture was poured into water (250 ml).

It was acidified with sulfuric acid to pH = 7.

After stirring for 12 h at 20°C light brown crystals were obtained and filtered off.

25 The crude product (6 g) was filtered over silica to remove the inorganic salts, yielding 1.7 g product. The ratio of formed 9 α -H isomer to formed 9 β -H isomer was about 7:1.

Example 8

Step F: Preparation of 2-methoxy-estrone, aromatisation

At 20 °C 2-methoxy-estra-4,9-diene-3,17-dione (500 mg, 1.66 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (12.5 ml). Hereafter a solution of 1.7 M potassium tert-pentoxide in toluene (5ml toluene, 8.5 mmol potassium tert-pentoxide) was added. The

35 reaction was quenched with 25 ml of a 1M Sodium hydroxide (NaOH) solution. The aqueous layer was separated and the pH was brought to 4 with 2M sulfuric acid. After extraction with

three portions of dichloromethane (15 ml), 200 mg crude product was obtained via evaporation to dryness of the organic layer.

The first organic layer (tetrahydrofuran/toluene) appeared to contain a considerable amount of product. After evaporation to dryness 250 mg product was obtained.

The ratio of formed 9 α -H isomer to formed 9 α -H isomer was about 1:1.

10 Example 9

Step G: Preparation of 2-methoxy-estradiol, reduction

To a solution of 2-methoxyestrone (2 g) in tetrahydrofuran (15 ml) 33% sodium hydroxide (200 μ l) and water (2 ml) were added at 20°C.

15 Sodium borohydride (0.25 g) was slowly added to the reaction mixture.

The reaction mixture was stirred for 1 h at 20°C and neutralized with acetic acid to pH = 7.

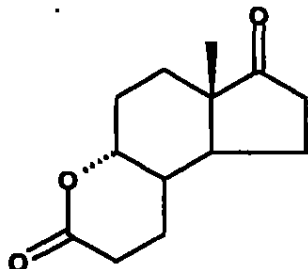
After stirring for 30 min the layers were separated and the water layer was extracted with dichloromethane (2x 10 ml). The organic layers were combined and evaporated to dryness at 35°C.

20 The residue (2.1 g) was chromatographed over silica (200 g) with a mixture of toluene and ethyl acetate (volume-ratio of toluene to ethyl acetate 9: 1).

Crystallizations from acetone and ethanol yielded 400 mg 2-methoxyestradiol.

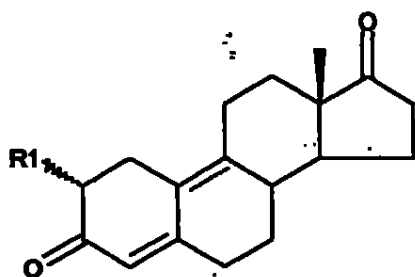
75
CLAIMS

1. Process for the preparation of 2-substituted-derivatives of estrone and estradiol comprising
- 5 i) the preparation of a compound of general formula (II) by reacting a compound of general formula (I)



(I)

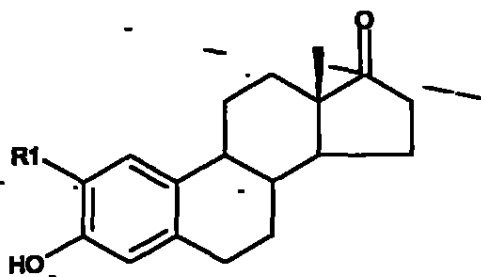
- 10 in one or more steps to a compound of general formula II



(II)

- wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein
- 15 R2 is an alkyl or alkylene group having 1-6 C atoms; and the bonding between atoms 9 and 10 is a single or a double bond.

- ii) aromatization of the compound of general formula II to a compound of general formula III



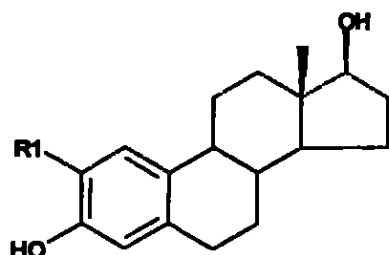
20

(III)

wherein R1 and R2 have the above defined meanings; and

26

iii) optionally, reduction of the compound of general formula III to a compound of general formula IV



(IV)

5

wherein R1 and R2 have the above defined meanings.

2. Process according to claim 1, wherein in the compounds of general formulae II, III, and IV R1 is an -OR2 group, wherein R2 is an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms.

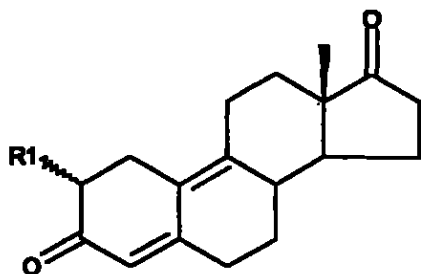
3. Process according to claim 1 or 2, wherein in the compound of general formula II the bonding between atoms 9 and 10 is a double bond.

4. Process according to anyone of claims 1-3, wherein the aromatization in step ii) is carried with the help of lithium in ethylene diamine.

20

5. Process according to anyone of claims 1-4, wherein the reduction in step iii) is carried out using NaBH₄ as a reduction agent.

25 6. Compound of general formula II

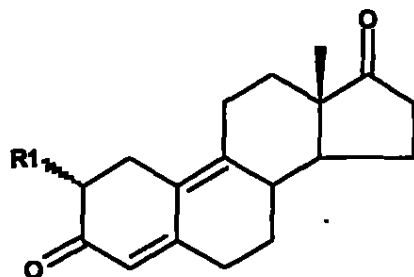


(II)

27 28

wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group having 1-6 C atoms; and the bonding between atoms 9 and 10 is a single or a double bond.

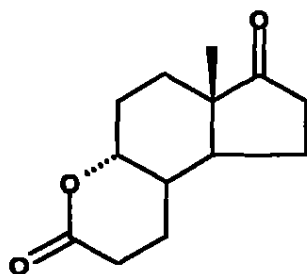
7. Process for the preparation of a compound of general formula II,



(II)

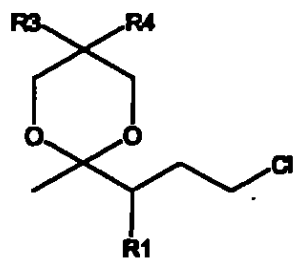
wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group having 1-6 C atoms; and the bonding between atoms 9 and 10 is a single or a double bond; comprising the steps of

a) reacting a compound of formula I



(I)

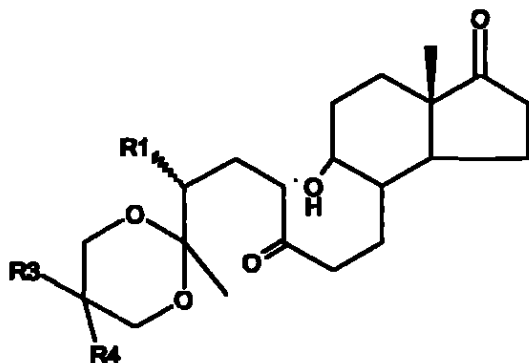
with a compound of general formula V



(V)

wherein R1 and R2 have the above defined meanings; R3 and R4 independently are an alkyl group comprising 1 to 6 carbon atoms; and X is chosen from Cl or Br;

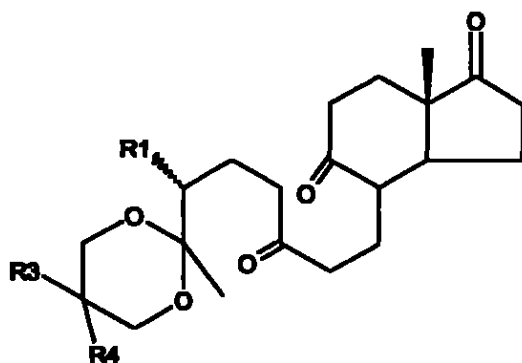
5 to prepare a compound of general formula (VI)



(VI)

wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings;

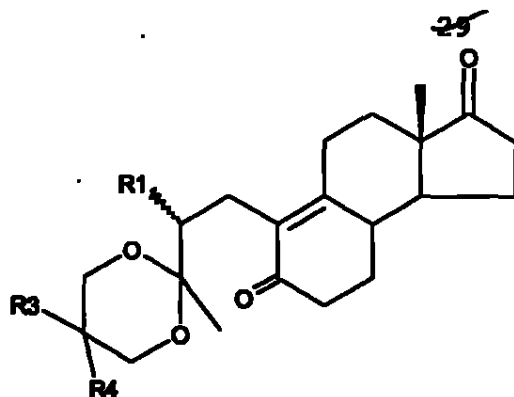
10 b) oxidizing the hydroxy group of the compound of general formula (VI) to generate a compound of general formula (VII)



(VII)

15 wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings;

c) ring-closing of the B-ring of the compound of general formula VII to prepare a compound with general formula VIII



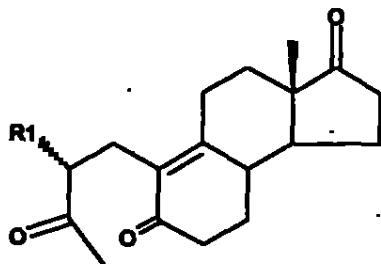
(VIII)

wherein R1, R2, R3 and R4, have the above defined meanings;

- 5 d) reacting the compound of formula VIII in one or more steps to a compound of general formula II.

8. Process according to claim 7, wherein the reaction of step d) comprises

- 10 d1) hydrolysis of a compound of general formula VIII, wherein the bonding between atoms 9 and 10 is a double bond, to obtain a compound of general formula IX,



(IX)

wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group having 1-6 C atoms;

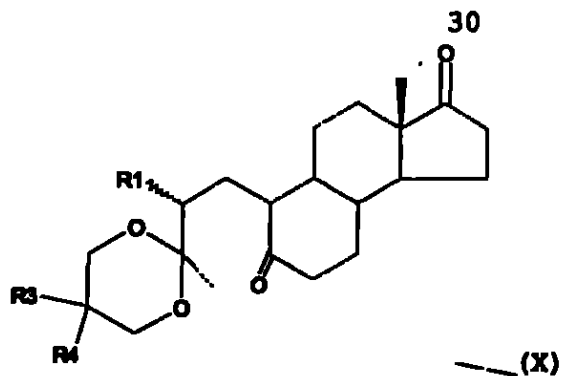
d2) ring-closure of the A-ring to obtain a compound of general formula II, wherein the bonding between atoms 9 and 10 is a double bond, from the compound of general formula IX.

20

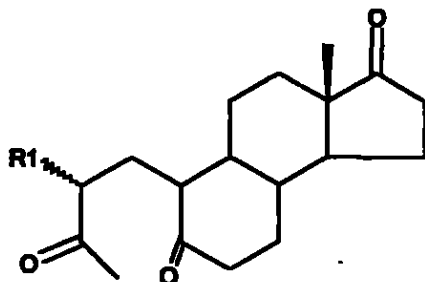
9. Process according to claim 7, wherein the reaction of step d) comprises

- d3) hydrogenation of the double bond between atoms 9 and 10 of the compound of general formula VIII to obtain a compound of general formula X;

25



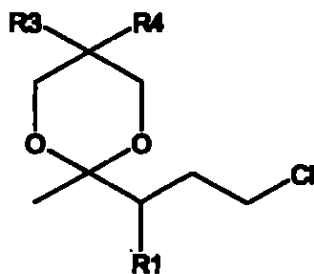
d4) hydrolysis of the compound of general formula X to obtain a compound of general formula XI;



5 d5) ring-closure of the A-ring in the compound of general formula XI, to obtain a compound of general formula II, wherein the bonding between atoms 9 and 10 is a single bond.

10. Compound of general formula V

10



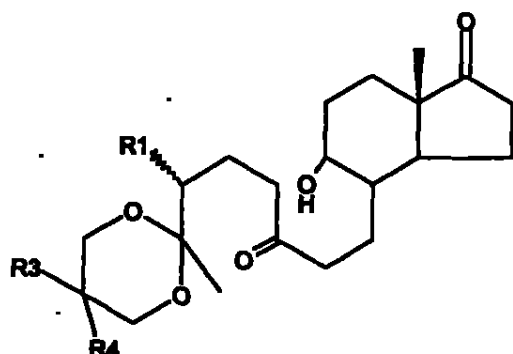
(V)

wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group comprising 1 to 6 carbon atoms; R3 and R4 independently are an alkyl group comprising 1 to 6 carbon atoms; and X is chosen from Cl or Br;

15

29 28

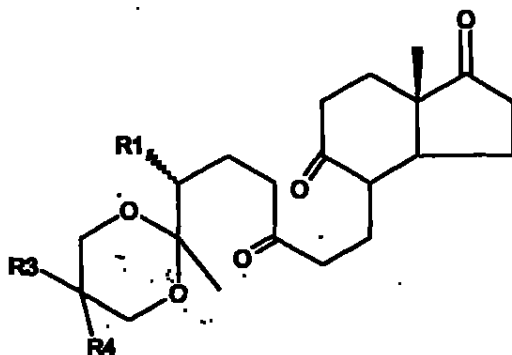
11. Compound of general formula (VI)



(VI)

wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group comprising 1 to 6 carbon atoms; R3 and R4 independently are an alkyl group comprising 1 to 6 carbon atoms.

12. Compound of general formula (VII)

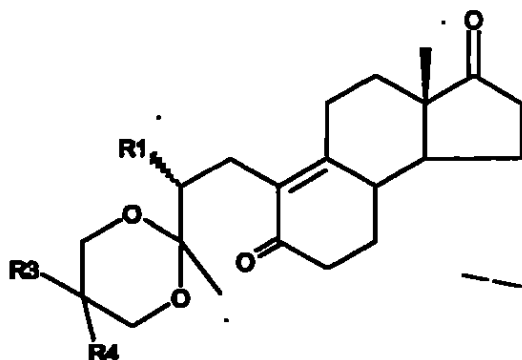


(VII)

wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group comprising 1 to 6 carbon atoms; R3 and R4 independently are an alkyl group comprising 1 to 6 carbon atoms.

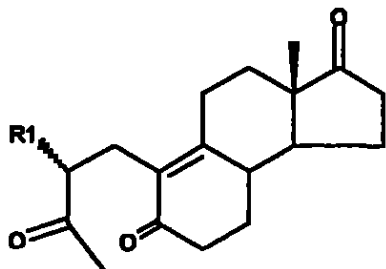
32

13. Compound of general formula VIII



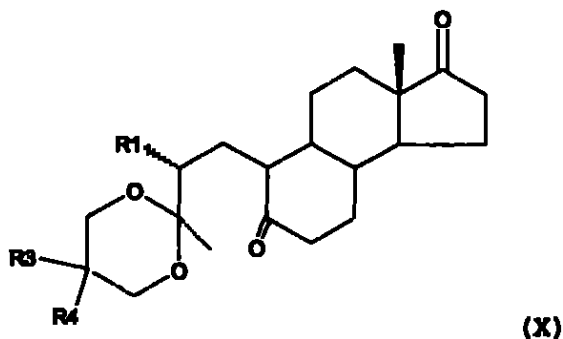
wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein
 5 R2 is an alkyl or alkylene group comprising 1 to 6 carbon atoms; R3 and R4 independently are an alkyl group comprising 1 to 6 carbon atoms.

14. Compound of general formula IX,



wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein
 10 R2 is an alkyl or alkylene group comprising 1 to 6 carbon atoms.

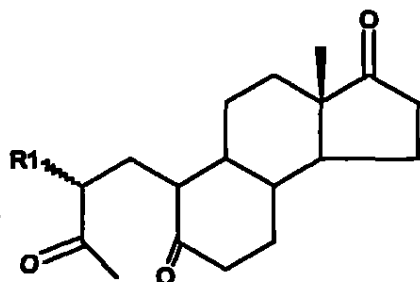
15. Compound of general formula X,



30
25

23
wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group comprising 1 to 6 carbon atoms; R3 and R4 independently are an alkyl group comprising 1 to 6 carbon atoms.

16. Compound of general formula XI,



(XI)

10 wherein R1 is a C1-C10 alkyl, alkenyl or aryl group; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; or a -OR2, -O(CO)R2 or -R2-OH group, wherein R2 is an alkyl or alkylene group comprising 1 to 6 carbon atoms.

15 17. 2-alkoxy-estrone, 2-alkoxy-estradiol or mixtures thereof essentially free from estrogenic intermediates.

Figure 1

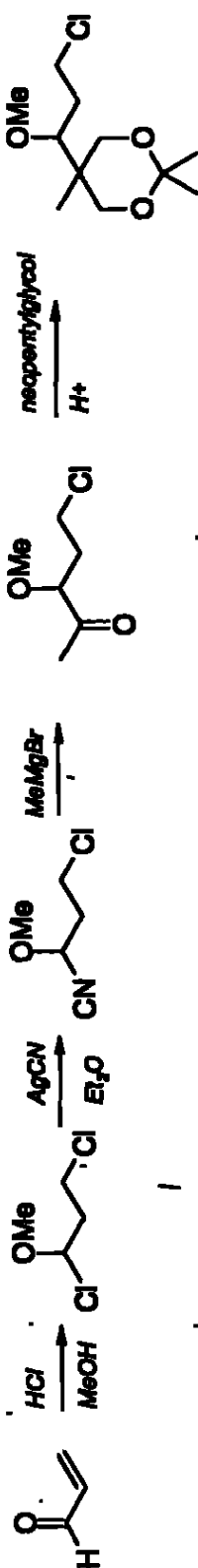
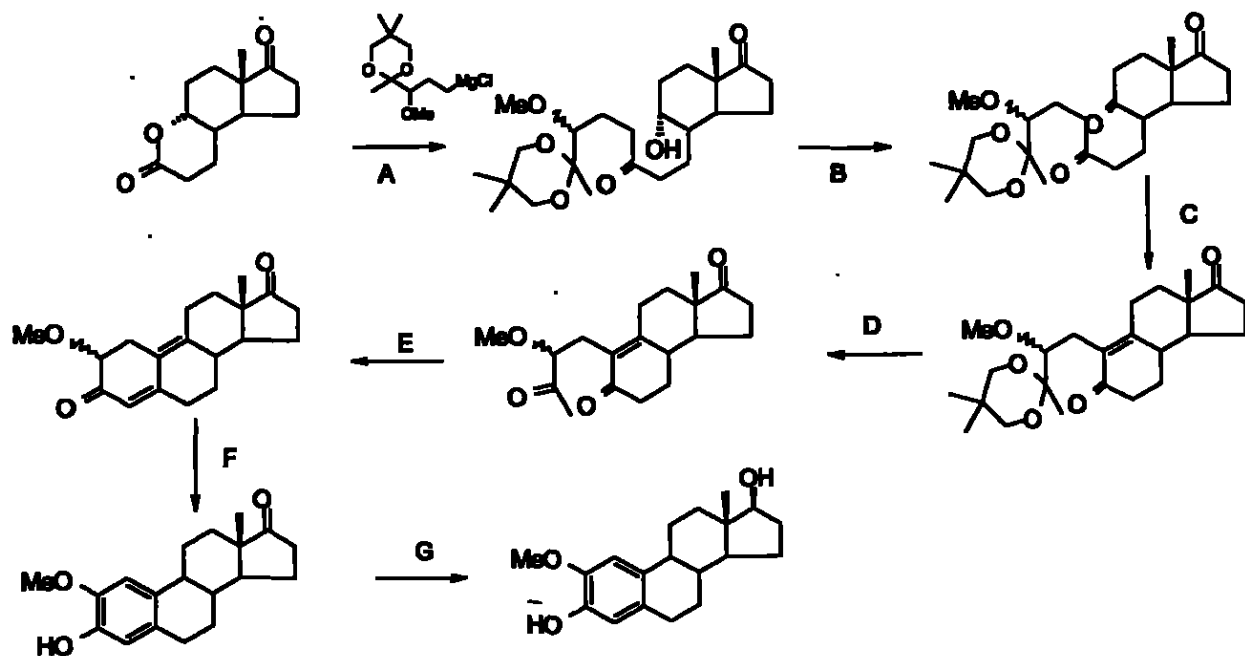


Figure 2



PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS 2-SUSTITUIDOS DE
ESTRONA Y ESTRADIOL

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se relaciona con un proceso para la preparación de derivados 2-sustituidos de estrona y estradiol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El valor terapéutico de los 17-seto esteroides o de los 17-hidroxi esteroides tales como estrona y estradiol son bien conocidos. Además de los esteroides mismos, también los derivados de estrona y estradiol se ha encontrado que tienen un valor terapéutico. A este respecto especialmente los derivados 2-alcoxi de estrona y estradiol, tales como el 2-metoxi-estradiol, necesitan ser mencionados.

El 2-metoxi-estradiol, 1, 3, 5 (10)-estratrien-2, 3, 17b-triol-2-metil-éter (2-ME2) es un metabolito endógeno de estradiol. El 2-ME2 tiene baja actividad estrogénica, pero se ha encontrado que tiene otros efectos biológicos importantes, tales como actividad anticancerígena, como se describe aquí adelante.

Las patentes US No. 5,504,074, 5,66,143 y 5,892,069 describen métodos para tratar enfermedades en mamíferos caracterizadas por la mitosis celular anormal utilizando 2-ME2. Además la WO-A-02/42319 describe 2-ME2 para el tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por angiogénesis anormal.

La mitosis celular indeseable es característica de muchas enfermedades, incluyendo, pero no limitado a, cáncer, aterosclerosis, proliferación de tumores sólidos, malfunciones vasculares, endometriosis, retinopatías, artropatías, y curación de heridas anormal. Además, la mitosis celular es importante en una amplia variedad de funciones biológicas, que incluyen pero no están limitadas al desarrollo normal del embrión, formación del corpus luteum, proliferación cíclica del endometrio uterino, curación de heridas y respuestas inflamatoria e inmune.

La patente US No. 5,521,168 describe el uso de 2-ME2 para disminuir la presión intraocular. El 2-ME2 también inhibe la angiogénesis tumoral de la pituitaria inducida por estrógeno y suprimir el crecimiento tumoral en las ratas Fisher 344 como se reportó en Banerjee, S.K. et al., Proc. Amer. Assoc. Cáncer Res. 39, March 1998.

Cualquier uso terapéutico del 2-ME2 en humanos requiere que el 2-ME2 tenga un alto nivel de pureza. En particular, en razón a que el 2-ME2 tiene efectos que son contrarestados por el estradiol y otros metabolitos estrogénicos, es deseable tener una preparación de 2-ME2 sustancialmente libre de tales contaminantes. Los efectos que se pueden ver de la contaminación de estradiol, estrona y 2-hidroxtiestradiol incluyen efectos estrogénicos tales como feminización, proliferación endometrial, riesgo creciente de cáncer uterino y de mama, efectos de desarrollo sobre los órganos sexuales, inhibición de leucopoiesis y efectos sobre las células hematopoyéticas. Además, el 4-hidroxiestradiol, 4-metoxiestradiol y estradiol son conocidos por ser al menos probables carcinógenos.

Estos hallazgos nos han impulsado a investigar nuevos procedimientos sintéticos para la preparación de derivados 2-alcoxi de estrona y estradiol tales como 2-metoxiestradiol.

Los procesos para la preparación de 2-ME2 son conocidos en la técnica. Por ejemplo, el artículo titulado "Síntesis de 2-metoxiestrógenos" de J. Fishman, publicado en J. Am. Chem. Soc., 5 March 1958, páginas 1213-1216, describe la preparación de 2-metoxi-estradiol que parten del estradiol. También la patente US No. 6,051,726 describe la preparación de 2-alcoxiestradiolos que parten del estradiol. Una desventaja de tales procesos que parten del estradiol, sin embargo, es el riesgo de que el producto final 2-ME2, se contaminará con compuestos estrogénicamente activos no deseados, tales como el compuesto de partida estradiol y/o cualquiera intermedios estrogénicos. Como se explicó anteriormente, tales impurezas estrogénicas son altamente indeseables.

La EP-A-0776904 se relaciona con el campo técnico completamente diferente para la preparación de derivados de alquilcetales de 3-seto-5(10), 9(11)-gonadieno. En sus ejemplos se describe la preparación de tal derivado de gonadieno que parte de la estra-4,9-dieno-3,17 -diona. El compuesto de estra-4,9-dieno-3,17 -diona se prepara al condensar (+) 5 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-2,3,3 α ,4,5,6,7,7 α -octahidro-1H-inden-1-ona-4 α -(3-ácido propionico)-lacton con cloruro de 2-pentanona-neopentilacetal-5-magnesio; oxidando el grupo 5 α -hidroxi; el cierre del anillo del primer anillo (B); el clivaje setal; y el cierre del anillo del segundo anillo (A). La EP-A-0776904 no describe ni sugiere la preparación de derivados 2-sustituídos de estra-4,9-dieno-3,17 -diona.

Adicionalmente H.Ali et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, página 2485-2491 describe la posibilidad de una ruta que utiliza 19-noresteroides con un enlace doble localizado adecuado, seguido por la introducción selectiva de un grupo funcional en la posición C2 o C4 y la subsecuente aromatización del anillo A en estradiol 2- o 4- sustituido. No se da ningún ejemplo específico de tal 2-sustitución de acuerdo con esta ruta.

Otras preparaciones de estradiol 2-sustituidas se describen en P.W. Le Quesne et al, Steroids, vol. 53/6, June 1989, página 649-661; L.R. Axelrod et al, Chem. & Ind., Noviembre 1959, página 1454-1455; y M. Mihailovic, Tetrahedron, vol. 33, 1977, página 235-237.

FIGURAS

Las siguientes figuras se han incluido para ilustrar la siguiente invención:

Fig. 1: Esquema de reacción para la preparación de 2-(3-cloro-1-metoxipropil)-2,5,5-trimetil-[1,3]dioxano.

Fig. 2: Esquema de reacción para la preparación de 2-metoxiestradiol.

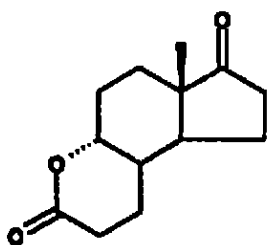
RESUMEN DE LA INVENCION

Ventajosamente una nueva ruta para preparar derivados 2-alcoxi de estrona y estradiol se han encontrado ahora. Además, este proceso también se puede utilizar para la preparación de otros derivados de estradiol y estrona.

En la ruta recientemente encontrada, la aromatización del anillo A es llevada a cabo en la última etapa de la síntesis. Como resultado, se prepara un producto final esencialmente libre de intermediarios estrogénicos. Ventajosamente la ruta recientemente encontrada se puede iniciar de sitolactona o un derivado de éstos. La sitolactona es relativamente poco costosa haciendo tal ruta económicamente más atractiva que por ejemplo la ruta descrita por J. Fishman.

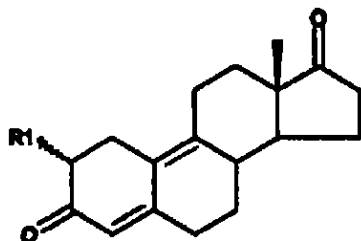
De acuerdo con esta invención ~~suministra un proceso~~ para la preparación de derivados 2-sustituídos de estrona y estradiol que comprenden

i) la preparación de un compuesto de fórmula general (II) al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I)



(I)

En una o más etapas de un compuesto de fórmula general II



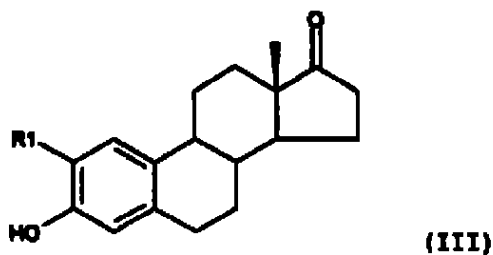
(II)

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH, en donde R2 es un grupo alquilo o

30/3/07

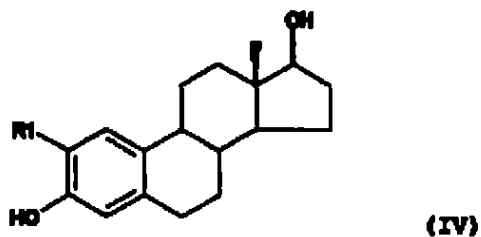
alquileo que tiene 1-6 átomos de C; y el enlace entre los átomos 9 y 10 es un enlace simple o doble.

ii) la aromatización del compuesto de fórmula general II a un compuesto de fórmula general III



En donde R1 y R2 tienen los significados anteriormente definidos; y

(iii) opcionalmente, la reducción del compuesto de fórmula general III a un compuesto de fórmula general IV



En donde R1 y R2 tienen los significados anteriormente definidos.

Adicionalmente esta invención suministra varios compuestos novedosos, que pueden ser intermedios en el proceso anterior, y los procesos para preparar estos compuestos novedosos.

Adicionalmente, como se explicó anteriormente, el proceso de la invención se puede utilizar para preparar 2-alcoxi-estrona o 2-alcoxi-estradiol, o mezclas de éstos, que no contienen esencialmente intermedios estrogénicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se indicó anteriormente esta invención suministra un proceso para la preparación de estrona, derivados de estrona, estradiol y/o derivados de estradiol. El proceso es, sin embargo, especialmente ventajoso para la preparación de derivados 2-alcoxi de estrona y/o estradiol. En una modalidad específica, por lo tanto, la presente invención suministra un proceso como se describió anteriormente para la preparación de derivados 2-alcoxi de estrona y/o estradiol, es decir, estrona y/o estradiol, sustituidos en la posición 2 con un grupo alcoxi. Más aún, la presente invención suministra tal proceso para la preparación de 2-metoxi-estrona y/o 2-metoxi-estradiol. Como se explicó anteriormente tal proceso es especialmente ventajoso en razón de la minimización de cualquiera intermedios estrogénicos en el producto final.

R1 en las fórmulas II, III y IV puede ser un grupo alquilo ramificado o recto que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo o neo-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo. En una modalidad específica donde R1 es un grupo alquilo, R1 es un grupo metilo o etilo. Ejemplos de grupos donde R1 es un grupo alquenilo que incluye etenilo, propenilo, iso-propenilo, butenilo y pentenilo. Ejemplos de grupos donde R1 es un grupo arilo incluyen fenilo, bencilo y tolilo.

En una modalidad específica de la invención R1 en la fórmula II, III y IV es –OH; o un grupo –OR2, en donde R2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad adicional R1 es un grupo alcoxi C1-C6, es decir un grupo –OR2, en donde R2 es un grupo alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, butiloxi-, pentiloxi-, hexiloxi-. En una modalidad aún adicional R1 en las fórmulas II, III y IV es un grupo metoxi o etoxi, y en una modalidad adicional R1 es un grupo metoxi.

Cuando R1 es un grupo alcoxi, la invención suministra un proceso para la preparación de 2-alcoxi estrona y/o 2-alcoxi estradiol. Al reducir la 2-alcoxi-estrona, preparada de acuerdo con la etapa ii) del proceso, se puede obtener 2-alcoxi-estradiol.

La unión entre los átomos 9 y 10 en la fórmula II puede ser un enlace simple o uno doble. En una modalidad específica de esta invención, sin embargo, la unión entre los átomos 9 y 10 es un enlace doble.

La aromatización en la etapa ii) del compuesto de fórmula general II al compuesto de fórmula general III, se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida a la persona experta por ser adecuada para el proceso. Ejemplos de tales métodos de aromatización incluyen el uso de un agente de aromatización tal como terc-pentóxido de potasio, y anhídrido acético; y el uso de enzimas tales como aromatasa.

En una modalidad específica la aromatización es llevada a cabo mediante pentóxido de potasio.

41 40

En otra modalidad específica la aromatización es llevada a cabo utilizando litio en etileno diamina.

Cuando la unión entre los átomos 9 y 10 es la fórmula II es un enlace doble, la aromatización puede resultar en dos isómeros del compuesto de fórmula general III, un isómero 9-alfa-H- y uno 9-beta-H-. De éstos, se prefiere la preparación del existente naturalmente en el cuerpo humano el isómero 9-alfa-H. Ventajosamente la aromatización de un compuesto de fórmula general II, en donde la unión entre los átomos 9 y 10 es un doble enlace, con litio en etileno diamina da como resultado una mezcla de isómeros que comprenden una mayoría del isómero 9-alfa-H.

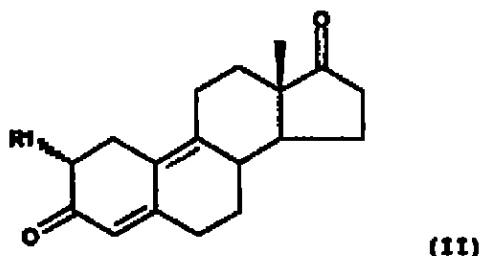
En una modalidad adicional, la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. Ejemplos de los solventes adecuados incluyen dietil amina, tetrahidrofurano; y mezclas de éstos. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 0° a 60°C. En una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (20-25°C).

En aún una modalidad adicional la mezcla es subsecuentemente apagada con una solución básica para remover el material de partida residual de la mezcla por vía de una extracción ácido-base.

La reducción en la etapa iii) del compuesto de fórmula general III al compuesto de fórmula general IV, se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta por ser adecuado para este propósito. En una

modalidad la reducción se lleva a cabo con la ayuda de un agente de reducción. Ejemplos de agentes de reducción adecuada incluyen NaBH_4 y LiAlH_4 . En una modalidad específica el NaBH_4 se utiliza como agente de reducción. En una modalidad adicional la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. Los Ejemplos de los solventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol y etanol; dietil amina; tetrahidrofurano; y mezclas de éstos. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción es llevada a cabo a una temperatura en el rango de 0° a 70°C . En una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente ($20\text{-}25^\circ\text{C}$).

Algunos de los compuestos de fórmula general II son considerados como novedosos. De esta manera, esta invención también suministra un compuesto de fórmula general II



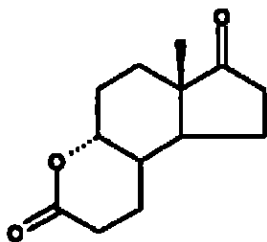
En donde R1 y R2 son como se especificó aquí anteriormente; y la unión entre los átomos 9 y 10 es un enlace simple o uno doble.

En una modalidad específica R1 es un grupo alcoxi C1-C6, es decir, un grupo $-\text{OR}_2$, en donde R2 es un grupo alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, butiloxi-, pentiloxi-, hexiloxi-. En aún una modalidad adicional R1 en las fórmulas II, III y IV es un grupo metoxi o etoxi, en una modalidad adicional R1 es un grupo metoxi.

Ventajosamente el compuesto de fórmula general II se prepara de un compuesto con fórmula I, también llamado sitolactona ((4aS-(4a α , 6a α , 9a β , 9b α))-decahidro-8a-metilciclo-penta (f) (1) benzopiran-3,7-diona).

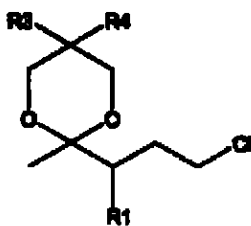
En una modalidad específica un compuesto con fórmula general II se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I



(I)

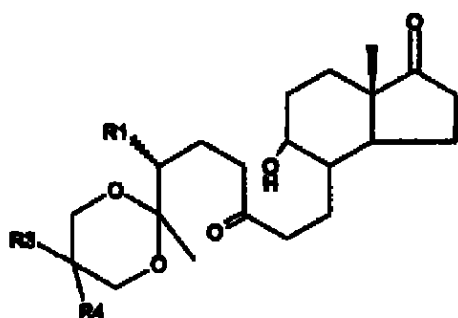
Con un compuesto de fórmula general V



(V)

En donde R1 y R2 tienen los significados anteriormente definidos; R3 y R4 independientemente son un grupo alquilo que comprende 1 a 6 átomos de carbono; y X es escogido de Cl o Br;

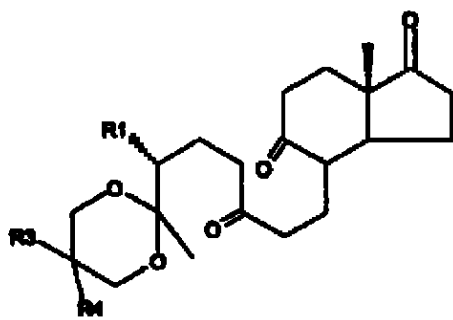
Para preparar un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

En donde R1, R2, R3 y R4, tienen los significados anteriormente definidos;

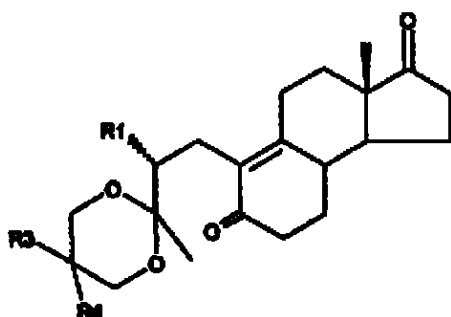
b) oxidar el grupo hidroxilo del compuesto de la fórmula general (VI) para generar un compuesto de fórmula general (VII).



(VII)

En donde R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente;

c) el cierre del anillo del anillo B del compuesto de fórmula general VII para preparar un compuesto con la fórmula general VIII

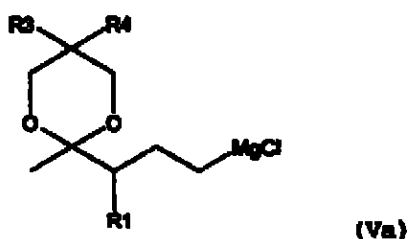


(VIII)

En donde R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente;

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII en una o más etapas de un compuesto de fórmula general II.

En una modalidad específica la reacción de acoplamiento en la etapa a) se lleva a cabo con la ayuda de una reacción de Grignard, en donde el compuesto de fórmula general V es primero convertido en un compuesto de fórmula general Va.



Los solventes adecuados para esta reacción incluyen dietil éter, tetrahidrofurano y mezclas de éstos.

En una modalidad específica se utiliza magnesio en polvo el cual es activado con dibromoetano, posteriormente el compuesto de fórmula general V se agrega para preparar el compuesto de fórmula general Va. El último se agrega en forma de porción en una solución o suspensión que comprende el compuesto de fórmula general I para generar un compuesto de fórmula general VI. En una modalidad adicional la reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo y a presión atmosférica (1 bar). Preferiblemente el producto obtenido se purifica mediante cristalización de una mezcla de 1:1 de heptano y etil acetato.

La oxidación del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general VI para generar un compuesto de fórmula general VII en la etapa b) se puede llevar a cabo mediante cualquier método de oxidación conocido por la persona experta por ser adecuado para este propósito. Ejemplos de métodos de oxidación adecuados incluyen el tratamiento con un agente de oxidación tal como ácido crómico, óxido

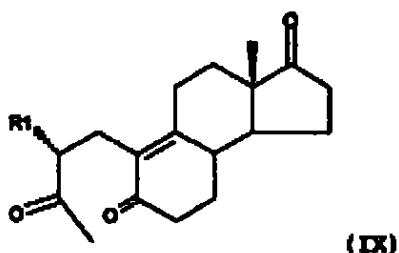
de cromo/piridina, cloruro/piridina, dicromato de calcio, cromatos de piridina y N-bromosuccinimida; y la oxidación Oppenauer. En una modalidad específica la oxidación se lleva a cabo mediante oxidación con ácido crómico en acetona. En una segunda modalidad la oxidación se lleva a cabo con tetra-n-propil amonio perrutenato (TPAP) y N-metilmofolino N-óxido (NMO). Como un solvente alternativo se puede utilizar diclorometano.

El cierre del anillo del anillo B del compuesto de fórmula general VII para preparar un compuesto con la fórmula general VIII en la etapa c) se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta para ser adecuada para este propósito. Por el anillo B se entiende aquellos átomos de carbono que forman el anillo B en el producto final derivado de estrona o estradiol. En una modalidad específica la etapa del cierre del anillo se lleva a cabo mediante una condensación aldol bajo condiciones alcalinas, cuya condensación es de una modalidad adicional seguida por la deshidratación del producto aldol. Ejemplos de bases adecuadas que se pueden utilizar incluyen terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La persona experta reconocerá adicionalmente que se pueden utilizar muchas más bases. En una modalidad adicional la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. Ejemplos de solventes adecuados incluyen tolueno; alcanos tales como metanol, etanol e isopropanol; tetrahidrofurano; y mezclas de éstos. En una modalidad específica se utiliza una mezcla de metanol, tolueno y agua como un solvente. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción se lleva a cabo a temperatura en el rango de 0° a 80°C. En una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (20°-25°C). En otra modalidad específica la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 55° a 75°C. En una modalidad adicional el compuesto obtenido de

fórmula general VIII se purifica mediante cristalización de un solvente adecuado tal como un alcohol. En una modalidad específica el compuesto de fórmula general VIII se purifica mediante cristalización en isopropanol.

La preparación de un compuesto general de fórmula II del compuesto de fórmula general VIII de acuerdo con la etapa d) se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta para ser adecuada para este propósito. En una modalidad específica la reacción de la etapa d) comprende

d1) hidrólisis de un compuesto de fórmula general VIII, en donde la unión entre los átomos 9 y 10 es un doble enlace, para obtener un compuesto de fórmula general IX,

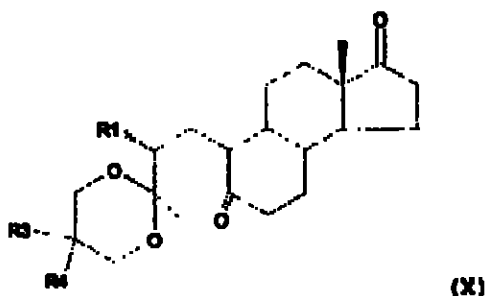


En donde R1 y R2 tienen los significados definidos anteriormente;

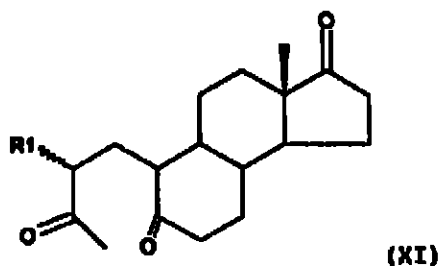
d2) el cierre del anillo del anillo A para obtener un compuesto de fórmula II, en donde la unión punteada entre los átomos 9 y 10 es un doble enlace, del compuesto de fórmula general IX.

En una modalidad alternativa la reacción de la etapa d) comprende

d3) hidrogenación del doble enlace entre los átomos 9 y 10 del compuesto de fórmula general VIII para obtener un compuesto de fórmula general X;



d4) hidrólisis del compuesto de fórmula general X para obtener un compuesto de fórmula general XI;



d5) cierre del anillo del anillo A en el compuesto de fórmula general IX, para obtener un compuesto de fórmula general II, en donde la unión punteada entre los átomos 9 y 10 es un enlace simple.

Por el anillo A se entiende aquellos átomos de carbono que forman el anillo A en el producto final derivado de estrona o estradiol.

La hidrólisis de la etapa d1) se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta por ser adecuada para este propósito. En una modalidad la hidrólisis se lleva a cabo bajo condiciones ácidas. Ejemplos de agentes de hidrólisis adecuados incluyen hidrohalógenos, ácidos fosfóricos, ácidos sulfónico y sulfúrico, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-tolueno sulfónico y ácido fosfórico. En una modalidad se utiliza ácido sulfúrico (H_2SO_4) como un agente de hidrólisis. Cualquier solvente conocido por la persona

experta por ser adecuado para este propósito se puede utilizar como solvente durante la reacción. Ejemplos de solventes adecuados incluyen alcoholes C1-C6, tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol. En una modalidad se utiliza etanol como un solvente. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 0° a 40°C, y en una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (20°-25°C).

El cierre del anillo del anillo A de la etapa d2) se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta por ser adecuada para este propósito. En una modalidad específica la etapa del cierre del anillo se lleva a cabo mediante condensación de aldol bajo condiciones alcalinas, cuya condensación es una modalidad adicional seguida por una deshidratación del producto aldol. Ejemplos de bases adecuadas que se pueden utilizar incluyen terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La persona experta reconocerá adicionalmente que se pueden utilizar muchas más bases. En una modalidad adicional la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. Ejemplos de solventes adecuados incluyen tolueno; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; tetrahidrofurano; y mezclas de éstos. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción se lleva a cabo a temperatura en el rango desde 0° a 80°C. En una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (20°-25°C).

La hidrogenación de la etapa d3) se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta por ser adecuado para este propósito. En una modalidad Pd/C e hidrógeno son utilizados para la hidrogenación. En una

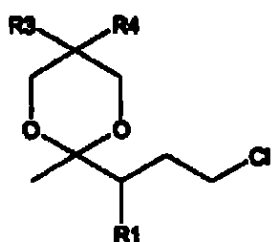
modalidad adicional la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. Ejemplos de solventes adecuados incluyen tetrahidrofurano; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; y mezclas de éstos. En una modalidad específica se utiliza etanol como solvente. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 0° a 80°C. En una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango desde 25° a 60°C.

La hidrólisis de la etapa d4) se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta por ser adecuada para este propósito. En una modalidad la hidrólisis se lleva a cabo bajo condiciones ácidas. Ejemplos de agentes de hidrólisis adecuados incluyen hidrohálgenos, ácidos fosfóricos, ácidos sulfónico y sulfúrico, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-tolueno sulfónico y ácido fosfórico. En una modalidad se utiliza ácido sulfúrico (H_2SO_4) como un agente de hidrólisis. Cualquier solvente conocido por la persona experta por ser adecuado para este propósito se puede utilizar como solvente durante la reacción. Ejemplos de solventes adecuados incluyen alcoholes C1-C6, tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol. En una modalidad se utiliza etanol como un solvente. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango desde 0° a 40°C, y en una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (20°-25°C).

El cierre del anillo del anillo A de la etapa d5) se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida por la persona experta por ser adecuada para este propósito. En una modalidad específica la etapa de cierre del anillo se lleva a cabo mediante una condensación aldol bajo condiciones alcalinas, cuya

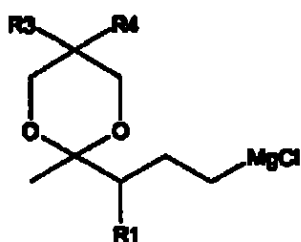
condensación es seguida en una modalidad adicional por la deshidratación del producto aldol. Ejemplos de bases adecuadas que se pueden utilizar incluyen terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La persona experta reconocerá además que se pueden utilizar muchas más bases. En una modalidad adicional la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. Ejemplos de solventes adecuados incluyen tolueno; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; tetrahidrofurano; y mezclas de éstos. La temperatura durante la reacción puede variar ampliamente. En una modalidad la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 0° a 80°C. En una modalidad específica la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (20°-25°C).

Un número de los intermedios anteriores mencionados se considera novedoso. De esta manera la presente invención también suministra un compuesto de fórmula general V



(V)

Y su contraparte activada Mg de la fórmula general Va

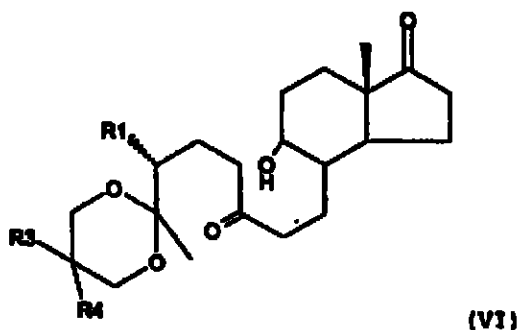


(Va)

En donde R1, R2, R3 y R4 tienen los significados anteriormente definidos y; X se escoge de Cl o Br. En una modalidad adicional R3 y R4 son independientemente los grupos metilo y etilo. En una modalidad específica R3 y R4 son grupos metilo y R1 es un grupo metoxi. Ejemplos de compuestos adecuados de acuerdo con la fórmula general V incluyen por ejemplo 2-(3-cloro-1-metoxi-propil)-2,5,5-trimetil-[1,3] dioxano y 2-(3-bromo-1-metoxi-propil)-2,5,5-trimetil-[1,3] dioxano. Ejemplos de compuestos adecuados con la fórmula general Va incluyen por ejemplo cloruro de 3-metoxi-2-pentanona-neopentilacetal-5-magnesio y bromuro de 3-metoxi-2-pentanona-neopentilacetal-5-magnesio.

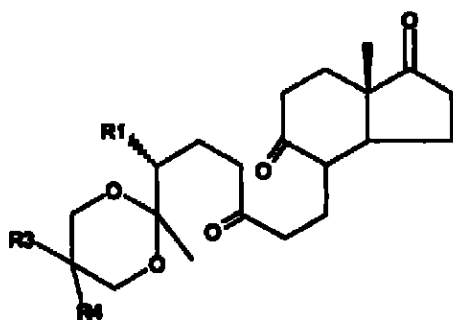
En los compuestos de fórmula general (V) pueden por ejemplo ser preparados mediante halogenación de un compuesto de propeno adecuadamente sustituido; la sustitución de un átomo de halógeno por un grupo nitrilo; la adición de un grupo metilo mediante una reacción de grignard y la conversión en el compuesto 5-cloropentan-2-ona sustituido en su posición 3 por un grupo apropiado; y la reacción con neopentilglicol bajo condiciones ácidas para obtener el compuesto de fórmula general (V). La preparación del 2-(3-cloro-1-metoxi-propil)-2,5,5-trimetil-[1,3] dioxano se ilustra en la figura 1.

Adicionalmente la invención suministra un compuesto de fórmula general (VI).



En donde R1, R2, R3 y R4, tienen los significados definidos anteriormente.

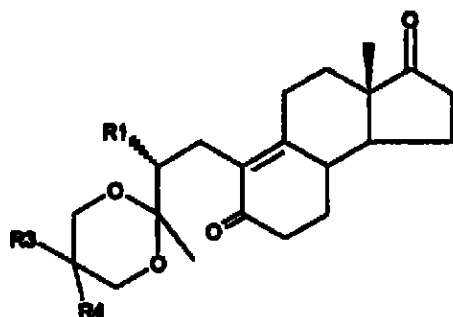
Aún adicionalmente la invención suministra un compuesto de fórmula general VII



(VII)

En donde R1, R2, R3 y R4, tienen los significados definidos anteriormente.

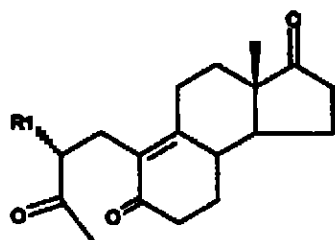
Aún la invención suministra adicionalmente un compuesto con la fórmula general VIII



(VIII)

En donde R1, R2, R3 y R4, tienen los significados definidos anteriormente.

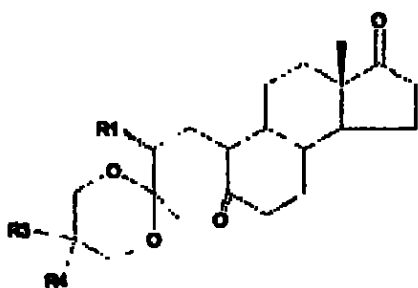
Aun adicionalmente la invención suministra un compuesto de fórmula general IX,



(IX)

En donde R1 y R2, tienen los significados definidos anteriormente.

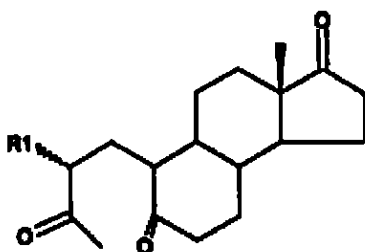
Aun adicionalmente la invención suministra un compuesto de fórmula general X,



(X)

En donde R1, R2, R3 y R4, son como se definió anteriormente.

Aun adicionalmente la invención suministra un compuesto de fórmula general XI



(XI)

En donde R1 y R2 son como se definió anteriormente.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitante y el esquema de reacción en la figura 2.

Ejemplo 1

Etapa A: preparación de (3 α ,4 α ,5 α ,7 α)5-hidroxi-7 α -metil-4[7-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-5-metoxi-3-oxohexil]-1H-inden-1-ona

Polvo de magnesio malla 50 (10 g) se suspendió entre tetrahidrofurano seco (70 ml). La suspensión se calentó hasta 50°C. Después de agregar dibromoetano (500 μ L), ocurrió una reacción vigorosa. Se agrega una porción inicial de 2-(3-cloro-1-metoxi-propil)-2,5,5-trimetil-[1,3] dioxano (2 g).

Después de agitar a reflujo durante 20 h la mezcla de reacción se enfrió a 20°C.

El magnesio no reaccionado se le permitió decantarse y la capa superior fue tomada en una jeringa y agregada a una suspensión de (4aS-(4a α ,6a α ,9a α ,9b α))-decahidro-6^a-metilciclo-penta (f) (1) benzopiran-3,7-diona (sitolactona, 28 g) en tetrahidrofuran (110 ml) a -35°C.

Después de agitar durante 4 h menos 30°C se incremento la temperatura a 20°C en 1 h.

Una solución de cloruro de amonio (10 g en 200 ml de agua) se agrego en forma de gota a la mezcla de reacción en 40 min.

La suspensión se agitó durante 1 h y se filtro sobre un filtro Dicalite®.

El filtro se lavó con diclorometano (2 x 100 ml). Después una destilación libre de solvente in vacuo a 30°C el residuo se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron in vacuo a 30°C.

Después de secar 51.6 g se obtuvo de (3a α ,4a α ,5a α ,7a α)5-hidroxi-7a-metil-4[7-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-5-metoxi-3-oxoexil]-1H-inden-1-ona crudo.

Ejemplo 2

Etapas B: preparación de (3a α ,4a β ,5a α ,7a β)-5-oxo-7a-metil-4[6-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-5-metoxi-3-oxoexil]-1H-inden-1-ona, oxidación del grupo hidroxi.

A una solución de (3a α ,4a α ,5a α ,7a α)5-hidroxi-7a-metil-4[7-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-5-metoxi-3-oxoexil]-1H-inden-1-ona (85 g) en diclorometano (450 ml), se agrego N-metilmorfolino (35 g) en tetrapropil amonioperrutanato (2 g) a 20°C.

Después de agitar a 20°C durante 20 h se agrego sílice (50 g).

La mezcla de reacción se filtro sobre un filtro Dicalite® con sílice y el filtro se lavo con diclorometano (500 ml).

El filtrado se evaporó hasta secado a 30°C.

75.36 g de (3 α ,4 β ,5 α ,7 $\alpha\beta$)-5-oxo-7 α -metil-4[6-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-5-metoxi-3-oxoexil]-1H-inden-1-ona crudo se obtuvo el que contenía aproximadamente 10% de material de partida.

Ejemplo 3

Etapas C: preparación de (3 α ,9 α ,9 β)-4,5,8,9,9a,9b-hexahidro- 3 α -metil-6-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-metoxi-etil)-1H-benz(e)indeno-3,7(2H,3 α H)-diona, formación del anillo B

Se suspendió terc-butoxido de potasio (6.4 g) en tolueno (100 ml) y 2-propanol (32 ml) a 20°C.

Una solución de (3 α ,4 α ,5 α ,7 α)-5-oxo-7 α -metil-4[6-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-5-metoxi-3-oxoexil]-1H-inden-1-ona (80 g) en tolueno (400 ml) se agregaron a una mezcla de terc-butoxido de potasio/tolueno/2-propanol en 30 min.

Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 h a 20°C, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético (8 ml) a pH = 4.

Después de agregar agua (300 ml) y agitar durante 15 min a 20°C, las capas fueron separadas.

La capa de agua se extrajo con tolueno (3 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se extrajo con una solución de hidróxido de sodio (5 g) en agua (100 ml). La capa orgánica se evaporó hasta secado in vacuo a 50°C.

El residuo se disolvió en 2-propanol (300 ml) a 50°C y la solución se enfrió a 10°C.

5756

Después de agitar durante 2 h a 10°C se obtuvo el primer cultivo de cristales blancos (7.8 g).

El licor madre se evaporó hasta secado y se tomo el heptano (50 ml).

La solución se agitó a 70°C durante 30 min y luego se enfrió a 20°C.

Después de agitar la suspensión a 20°C durante 50 h, se obtuvo el segundo cultivo de cristales blancos (11.5 g).

Ejemplo 4:

Etapas B y C: preparación de (3 α ,9 α ,9b β)-4,5,8,9,9a,9b-hexahidro-3a-metil-6-(2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-metoxi-etil)-1H-benz(e)indeno-3,7(2H,3aH)-diona;
oxidación combinada y condensación de aldol.

Una solución de (3 α ,4 α ,5 α ,7 α)-5-hidroxi-7a-metil-4[7-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-5-metoxi-3-oxoetil]-1H-inden-1-ona (147 g) en una mezcla de tolueno (690 ml) y piridina (162 ml) se enfrió a -2°C.

Se condujo gas de cloro (42 g) a la mezcla de reacción durante 2 h. después de agitar la mezcla de reacción a -2°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución de sulfito de sodio (93 g) y carbonato de sodio (78 g) en agua (750 ml) a 10°C.

La mezcla se agitó a 20°C durante 30 min y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con tolueno (4 x 150 ml).

La capa orgánica combinada se evaporó hasta secado in vacuo a 50°C.

El residuo se disolvió en tolueno (660 ml).

Una solución de hidróxido de potasio (127,5 g) en agua (185 ml) y metanol (430 ml) se agregaron a la solución de tolueno.

Después de agitar a 65°C durante 45 min la mezcla de reacción se enfrió a 20°C.

Las capas se separaron y la capa orgánica se lavo con 50% de metanol (ac) (2 x 175 ml). Los extractos de metanol/agua combinados se lavaron con diclorometano (4 x 100 ml). La capa orgánica combinada se evaporó hasta secado in vacuo a 40°C y el residuo se suspendió en 2-propanol (250 ml) a 50°C.

Después de agitar a 50°C durante 15 min la suspensión se agitó durante 1 h a 10°C y los cristales filtraron y se levaron con 2-propanol (2 x 10 ml).

Después de secado se obtuvo 58.04 g del producto.

Ejemplo 5

Etapas D: preparación de 2-metoxi-(+)-4,5-seco-estr-9-en-3,5,17-triona, hidrólisis del cetol.

A una suspensión de (3 α ,9 α ,9 β)-4,5,8,9,9a,9b-hexahidro-3a-metil-6-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-metoxi-etil)-1H-benz(e)indeno-3,7(2H,3aH)-diona (16,2 g) en etanol (200 ml) se agrego ácido sulfúrico (2 ml) a una suspensión (pH = 2) a 20°C.

La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h.

Una solución de acetato de sodio (3.5 g) en agua (100 ml) se agrego a la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se enfrió a 20°C.

Después de agregar diclorometano (100 ml) y agua (100 ml) la mezcla se agitó durante 30 min a 20°C y las capas se separaron.

La capa de agua se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml).

Los extractos de diclorometano se combinaron y evaporaron hasta secado a 50°C, obteniendo 16.7 g de producto crudo.

Ejemplo 6

Etapa E: preparación y purificación de 2-metoxi-estra-4,9-dieno-3,17-diona, formación del anillo A

Una solución de 2-metoxi-(+)-4,5-seco-estr-9-en-3,5,17-triona, (10 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregaron durante 30 min en una suspensión de terc-butoxido de potasio (750 mg) en tetrahidrofurano (50 ml) a 20°C.

Después de agitar a 20°C durante 7 h la mezcla de reacción se neutralizo a pH = 6 con ácido sulfúrico 4,0 N.

La mezcla de reacción se concentro in vacuo a 35°C.

El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se extrajo con agua (2 x 50 ml).

La capa orgánica se evaporó hasta secado a 35°C y se obtuvieron 8.1 g de producto crudo.

Ejemplo 7

Etapa F: preparación de 2-metoxi-estrona, aromatización

Se agregó litio lentamente (0,58 g) a etileno diamina (100 ml) a 100°C.

60 89

Después de agitar la mezcla durante 30 min a 100°C se enfrió hasta 20°C.

Una solución de 2-metoxi-estra-4,9-dieno-3,17-diona (5 g) en etileno diamina (20 ml) se agrego en 30 min la reactivo a 20°C.

Después de agitar durante 3 h a 20°C la mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml).

Se acidificó con ácido sulfúrico hasta pH = 7.

Después de agitar durante 12 h a 20°C se obtuvieron cristales café claros y se filtraron.

El producto crudo (6 g) se filtro sobre sílice para remover las sales inorgánicas, produciendo 1.7 g del producto. La proporción del isómero 9 α -H formado al isómero 9 α -H formado fue de aproximadamente 7:1.

Ejemplo 8

Etapas F: preparación de 2-metoxi-estrona, aromatización

A 20°C se disolvió 2-metoxi-estra-4,9-dieno-3,17-diona en (500 mg, 1.66 mmol) en tetrahidrofurano (12.5 ml). Posteriormente se agrego una solución de 1.7 M de terc-pentóxido de potasio en tolueno (5 ml de tolueno, 8.5 mmol de terc-pentóxido de potasio). La reacción se apagó con 25 ml de una solución de hidróxido de sodio 1M (NaOH). La capa acuosa se separó y el pH se llevó a 4 con ácido sulfúrico 2M. Después de la extracción con tres porciones de diclorometano (15 ml), se obtuvieron 200 mg de producto crudo por vía de evaporación hasta secado de la capa orgánica.

La primer capa orgánica (tetrahidrofurano/tolueno) pareció contener una cantidad considerable del producto. Después de evaporación hasta secado se obtuvieron 250 mg del producto.

La proporción del isómero 9 α -H formado a isómero 9 α -H formado fue de aproximadamente 1:1.

Ejemplo 9

Etapas G: preparación de 2-metoxi-estradiol, reducción

A una solución de 2-metoxiestrona (2 g) en tetrahidrofurano (15 ml) hidróxido de sodio 33% (200 μ l) y agua (2 ml) se agregaron a 20°C.

Borohidruro de sodio (0.25 g) se agregaron lentamente a la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 20°C y se neutralizó con ácido acético hasta pH = 7.

Después de agitar durante 30 min las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml).

Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta secado a 35°C.

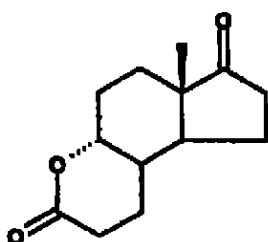
El residuo (2.1 g) se cromatografió sobre sílice (200 g) con una mezcla de tolueno y acetato de etilo (propulsión en volumen de tolueno a acetato de etilo 9:1).

Las cristalizaciones de acetona y etanol produjeron 400 mg 2-metoxiestradiol.

b2
61**REVINDICACIONES**

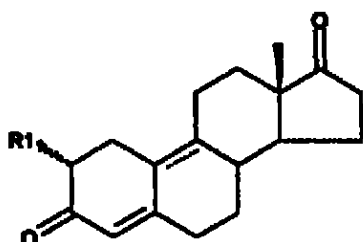
1. Proceso para la preparación de derivados 2-substituidos de estrona y estradiol que comprende

i) La preparación de un compuesto de fórmula general (II) al hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I)



(I)

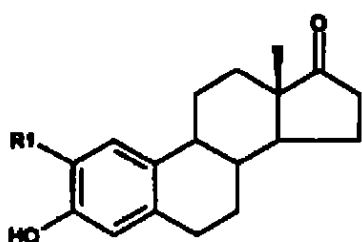
En una o mas etapas de un compuesto de fórmula II



(II)

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F; -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH, en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que tiene 1-6 átomos de C; y la unión entre los átomos 9 y 10 es un enlace simple doble.

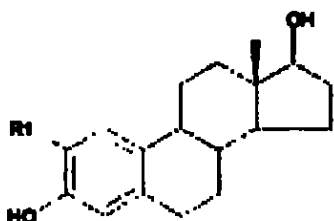
ii) la aromatización del compuesto de fórmula general II al compuesto de fórmula general III



(III)

En donde R1 y R2 tienen los significados definidos anteriormente; y

iii) opcionalmente, la reducción del compuesto de fórmula general III a un compuesto de fórmula general IV



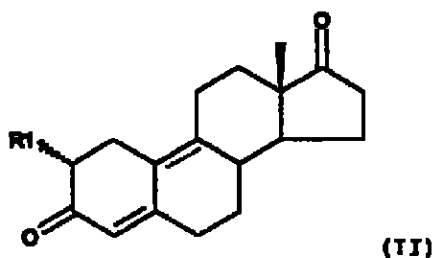
(IV)

En donde R1 y R2 tienen los significados anteriormente definidos.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos de las fórmulas generales II, III y IV R1 es un grupo -OR2, en donde R2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula general II de la unión entre átomos 9 y 10 es un enlace doble.
4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la aromatización en la etapa (II) se lleva a cabo con ayuda de litio en etileno diamina.

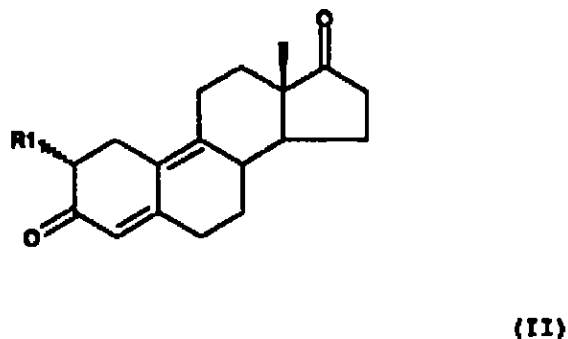
5. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la reducción en la etapa (III) es llevada a cabo utilizando NaBH_4 como un agente de reducción.

6. Compuesto de fórmula general II



En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo $-\text{OR}_2$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_2$ o $-\text{R}_2\text{-OH}$, en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que tiene 1-6 átomos de C; y el enlace entre los átomos 9-10 es un enlace simple o doble.

7. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general II,

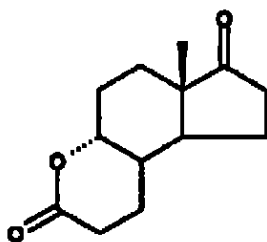


En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo $-\text{OR}_2$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_2$ o $-\text{R}_2\text{-OH}$, en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que tiene 1-6 átomos de C; y el enlace entre los átomos 9-10 es un enlace simple o doble;

Que comprende las etapas de

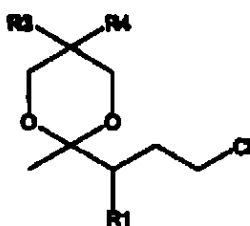
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I

65 6.47



(I)

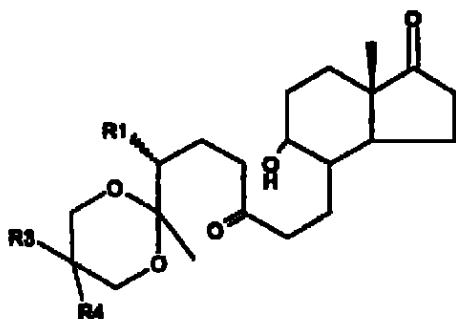
Con un compuesto de fórmula general V



(V)

En donde R1 y R2 tiene los significados definidos anteriormente; R3 y R4 independientemente son un grupo alquilo que comprende 1 a 6 átomos de carbono; y X se escoge de Cl o Br;

Para preparar un compuesto de fórmula general (VI)

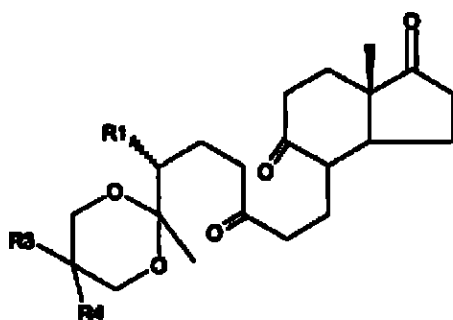


(VI)

En donde R1, R2, R3 y R4, tienen los significados definidos anteriormente;

b) oxidar el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general (VI) para generar un compuesto de fórmula general (VII)

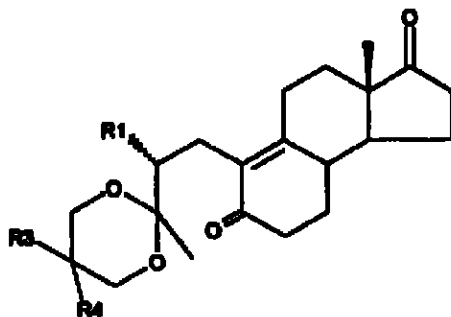
66 65



(VII)

En donde R1, R2, R3 y R4, tienen los significados definidos anteriormente.

c) el cierre del anillo del anillo B del compuesto de fórmula general VII para preparar un compuesto con la fórmula general VIII



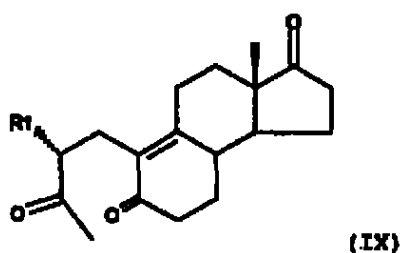
(VIII)

En donde R1, R2, R3 y R4, tienen los significados definidos anteriormente;

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general VIII en una o mas etapas de un compuesto de fórmula general II.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la reacción de la etapa d) comprende

d1) la hidrólisis de un compuesto de fórmula general VIII en donde el enlace entre los átomos 9 y 10 es un enlace doble, para obtener un compuesto de fórmula general IX,

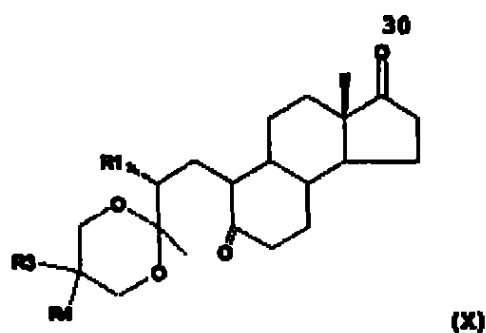


En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de C;

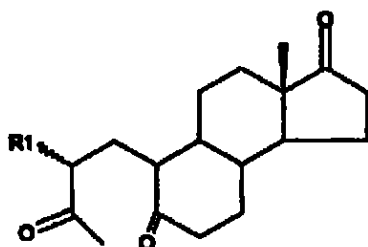
d2) el cierre del anillo del anillo A para obtener un compuesto de fórmula general II, en donde el enlace entre los átomos 9 y 10 es un enlace doble proveniente del compuesto de fórmula general IX.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la reacción de la etapa d) comprende

d3) la hidrogenación del enlace doble entre los átomos 9 y 10 del compuesto de fórmula general VIII para obtener un compuesto de fórmula general X;

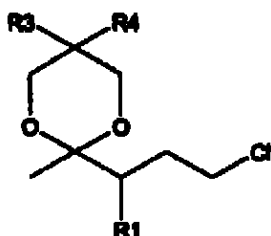


d4) la hidrólisis del compuesto de fórmula general X para obtener un compuesto de fórmula general XI;

68
68

d5) el cierre del anillo del anillo A del compuesto de fórmula general XI, para obtener un compuesto de fórmula general II, en donde el enlace entre los átomos 9 y 10 es un enlace simple.

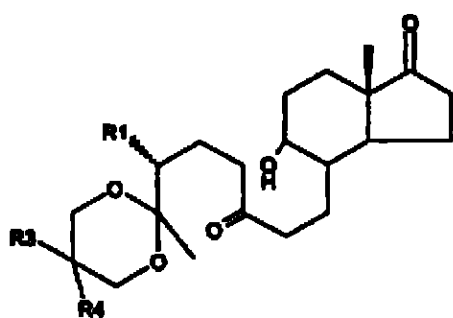
10. El compuesto de fórmula general V



(v)

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que comprende 1 a 6 átomos de Carbono; R3 y R4 independientemente son un grupo alquilo que comprende 1 a 6 átomos de carbono; y X escoge de Cl o Br;

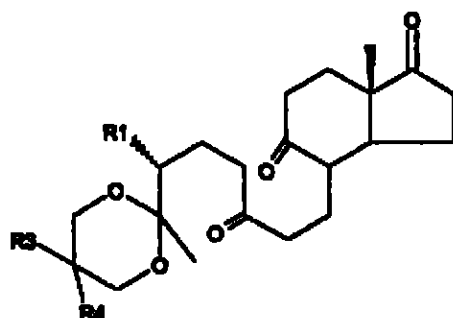
11. Un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que comprende 1 a 6 átomos de Carbono; R3 y R4 independientemente son un grupo alquilo que comprende 1 a 6 átomos de carbono.

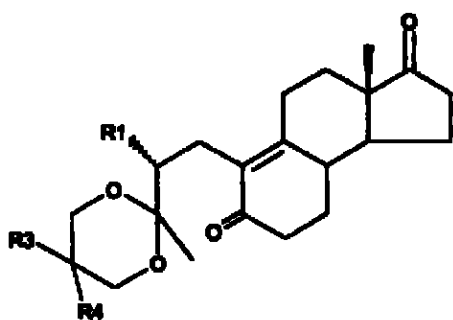
12. Compuesto de fórmula general (VII)



(VII)

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que comprende 1 a 6 átomos de Carbono; R3 y R4 independientemente son un grupo alquilo que comprende 1 a 6 átomos de carbono.

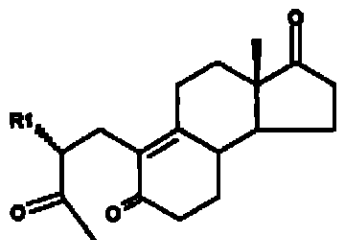
13. Compuesto de fórmula general VIII



(VIII)

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquilenos que comprende 1 a 6 átomos de Carbono; R3 y R4 independientemente son un grupo alquilo que comprende 1 a 6 átomos de carbono.

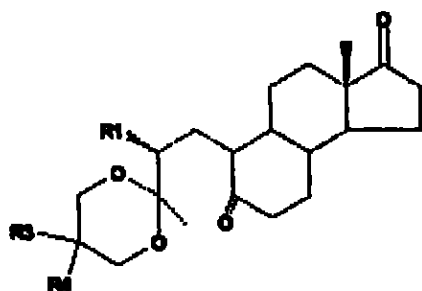
14. El compuesto de fórmula general IX,



(IX)

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquilenos que comprende 1 a 6 átomos de Carbono.

15. Compuesto de fórmula general X,

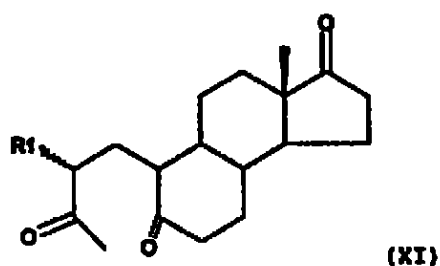


(X)

27/70

En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que comprende 1 a 6 átomos de Carbono; R3 y R4 independientemente son un grupo alquilo que comprende 1 a 6 átomos de carbono.

16. Compuesto de fórmula general XI,



En donde R1 es un grupo alquilo, alquenilo o arilo C1-C10; -Cl, -Br, -I, -F, -CN; -OH; o un grupo -OR2, -O(CO)R2 o -R2-OH en donde R2 es un grupo alquilo o alquileo que comprende 1 a 6 átomos de Carbono.

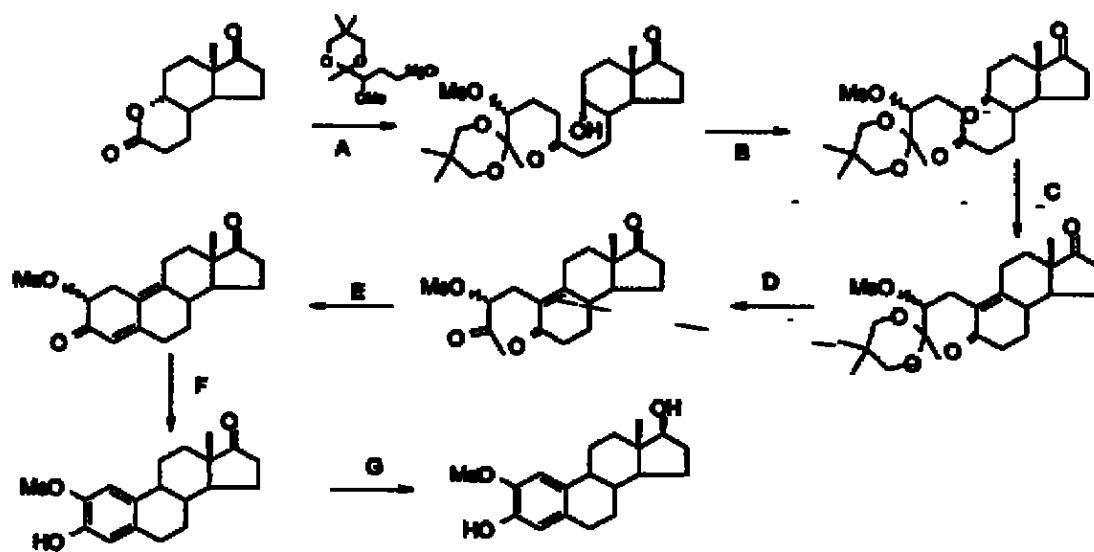
17. 2-alcoxi-estrone, 2-alcoxi-estradiol o mezclas de estos esencialmente libres de intermedios estrogenitos.

Figura 1



12

Figura 2



PCT

24 73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2004.844 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/053732	International filing date (day/month/year) 01/08/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/08/2004
Applicant AKZO NOBEL N.V.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07J75/00

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 776 904 A (AKZO NOBEL N.V) 4 June 1997 (1997-06-04) cited in the application claim 4	1,7
A	US 4 400 524 A (HUBER ET AL) 23 August 1983 (1983-08-23) compounds II-IV	1,7, 13-16
A	DE 32 08 432 A1 (THE UPJOHN CO) 15 September 1983 (1983-09-15) the whole document	1,7
A	BE 616 293 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 October 1962 (1962-10-11) the whole document	1

☐ 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

26 October 2005

Date of mailing of the international search report

04/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

FriebeI, F

75.
76

76
77

PCT

78
01

To:

see form PCT/ISA220

AK

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/053732

International filing date (day/month/year)
01.08.2005

Priority date (day/month/year)
04.08.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07J75/00

Applicant
AKZO NOBEL N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 65.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Frießel, F

Telephone No. +49 89 2399-8552



78
79

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ In written format
☐ In computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

79
80

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Item V:

The inventive idea resides in the use of a 3-substituted 2-pentanone-neopentyl-acetale-MgCl Grignard reagent to introduce the respective R¹ substituent into the 2-position of the final steroid. This is neither disclosed nor made obvious by the prior art.

The subject-matter of the process claims as well as the compound claims (intermediates, reagent) is deemed to meet the requirements of Art.33(2) (3) PCT.

Item VII:

It is questionable if the reagent can be obtained in case of R¹ = halogen, since it is highly probable that this halogen may interfere with the terminal halogen when preparing the Grignard reagent; Art. 5 PCT.

Item VIII:

Claims 7 and 10 do not meet the clarity requirement of Art.6 PCT: a radical X is defined as being Cl or Br, however, this radical does not appear in the respective formulae.

81
82

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KRAAK, H.
N.V. Organon
Global Patent Department
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
PAYS-BAS

Date of mailing (day/month/year)

05 October 2006 (05.10.2006)

Applicant's or agent's file reference

2004.844_WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2005/053732

International filing date (day/month/year)

01 August 2005 (01.08.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

AKZO NOBEL N.V.
Velperweg 76
NL-6824 BM Arnhem
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

N.V. ORGANON
Roosterstraat 8
NL-5349 AB Oss
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary: -

All future correspondence should be sent to the address indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

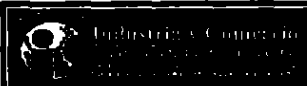
Authorized officer

Nissen Diana

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 80 54



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Sede: Calle 104 No. 104, P.O. Box 104

83

Expediente No		No de Follo
07007315		
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	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	✓
10	OTROS:	

Observaciones:
Arte final

84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

OPERANTE DE REGISTRO Y COMERCIO
Ind: 07-007315- -00000-0000
2007-01-25 16:57 29 Dep. 2007-01-25 16:57 29
3 11 PATENTE DE INVENTO
12 376 PATENTE DE INVENTO
01411 PRESENTACION FORO 64

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 4,252
FECHA : ENERO 15 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ARVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272334	15/01/2007	33,577,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 00299 841003 0

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN 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 se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
-Datos de Identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐

Firma Responsable:

Fecha:

Fdo B
25 - Ene - 2007

36

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 86

2020
Bogotá D.C.,

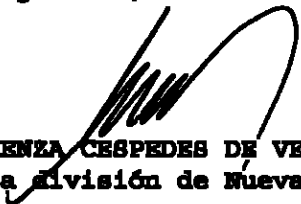
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V. ORGANON.

REFERENCIA	Radicación No.	07 7315
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/053732
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2713
	Folios	1

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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

27 FEB. 2007


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

lerazo