



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

21 EXPEDIENTE No

07-23405

54 TÍTULO

ESTEROIDES 15B-SUSTITUIDOS QUE TIENEN ACTIVIDAD
ESTROGENICA SELECTIVA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/56 // A61P5/00

71 SOLICITANTE

N V ORGANON

DOMICILIO

OSS, HOLANDA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO
C C 438 039 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C ,

08/03/2007

1 V 08 04 2007
Publicación

(FORMA P 10)





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-023405-00000-0000
Fee 2007-03-08 18:24:56 Dep 2020 NUECREACIONES 3ción
Tra 11 PATENTEYU
Eve 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 58

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 LICITANTE (71)	Nombre NV ORGANON sociedad constituida y existente bajo las leyes de Holanda		IDENTIFICACIÓN
	Dirección Kloosterstraat 6 5349 AB Oss Holanda	CC ☐	NIT ☐
	Domicilio Oss Holanda	CE ☐	Otro ☐
			Cual _____
		Numero _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO		IDENTIFICACIÓN
	Dirección Carrera 4 No 72-35	CC ☒	NIT ☐
	Teléfono 347 38 11	CE ☐	Otro ☐
	Fax 211 88 50		Cual _____
	E-mail clientes@camyp.com		
	Domicilio Bogotá Colombia	Numero 438 019	T P 31 929
4 INVENTOR (ES) (72)	1 Hubert Jan Jozef LOOZEN NV Organon P O Box 20 5340 BH Oss Holanda		
	2 Antonius Gerardus Hendrikus EDERVEEN NV Organon P O Box 20 5340 BH Oss Holanda		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No PCT/EP2005/054368 Fecha Septiembre 05 de 2005		
	Publicación Internacional No WO 2006/027347 A1 Fecha Marzo 16 de 2006		
6 Título (54)	ESTEROIDES 15B-SUSTITUIDOS QUE TIENEN ACTIVIDAD ESTROGÉNICA SELECTIVA		
7 Clasificación Internacional (51)	C07J 1/00 A61K31/56 // A61P5/00		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	8 de Septiembre de 2004	60/608.501
	EP	8 de Septiembre de 2004	04104334 0
9	Comprobante de pago No 07 17074		Fecha 27 de Febrero de 2007

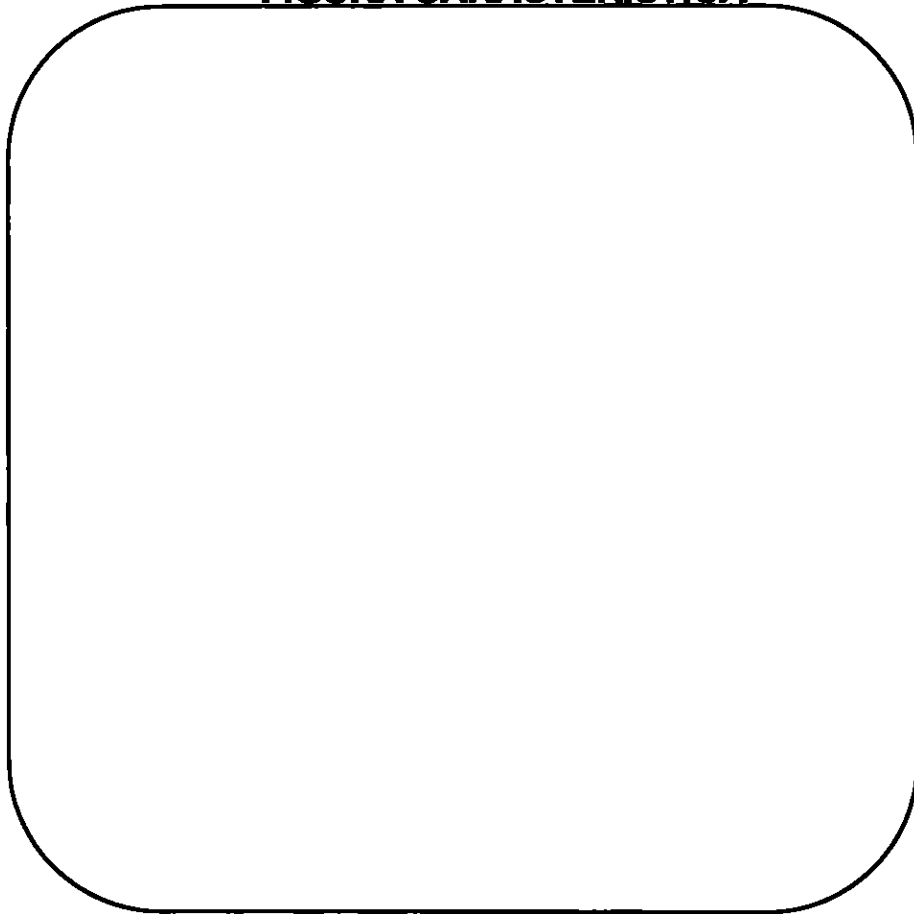
10

Anex s

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$482 000 oo
- ☐ 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

MGT

D cument s anexos

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2006/027347 A1**
Paginas en el idioma original 15
Páginas en español 21
Reivindicaciones Numero (s) 10
Figuras Numero (s)
- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**
- 3 ☒ **Forma PCT/IB/306 Notificación del cambio de solicitante de **AKZO NOBEL**
N V a N V ORGANON**
- 4 ☒ **Extracto de publicación**
- 5 ☒ **Forma PCT/ISA/237 Opinión escrita de la autoridad de la Búsqueda
Internacional**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

For patents designs trademarks service marks
commercial names ensigns

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

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) abajo firmado(s)
N V Organon
domiciliado(s) en Kloosterstraat 6, 5349
AB OSS, Países Bajos

por el presente conferimos poder a GERMAN
CAVELIER GONZALO PERDOMO y ERNESTO
CAVELIER domiciliados en Carrera 4a No
72 35, Bogotá, Colombia, para

y para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia
desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
apoderados para que me(nos) represente(n) ante
cualesquiera autoridades o personas ejerzan o no
jurisdicción, respectivamente ante las del orden
administrativo contencioso-administrativo y ju
dicial en todo lo concerniente a los siguientes
asuntos a) Obtención de patentes de invención
modelos y dibujos industriales el registro de
marcas de fábrica colectivas defensivas y de
servicio el depósito de nombres comerciales y
enseñas su renovación traspaso cambio de
nombre o domicilio cancelación voluntaria y el
registro de licencias de uso de esos derechos
b) las acciones de oposición cancelación nul
dad, medidas cautelares, concesión de licencias
y en general los procesos civiles penales, admi
nistrativos o contencioso-administrativos rela
cionados con estos derechos acciones y procesos
que promovamos o se nos promuevan; y c) para
que en todos los asuntos arriba determinados
puedan sustituir este poder transigir desistir
cancelar recibir renunciar aceptar notificacio
nes nombrar apoderados judiciales y extraju
diciales y ratificar los actos de agentes oficiosos

Dado y firmado hoy 5 de noviembre de
1986

en Arnhem

I (we) the undersigned
N V Organon

of Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS,
the Netherlands

hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZA
LO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER do
micated at Carrera 4a No 72-35 Bogotá Cólom
bia, Power of Attorney to

and to obtain the protection of my (our) indus
trial property and against unfair competition
for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent us before any authorities
or persons with or without jurisdiction special
ly those administrative administrative cont
entious and judicial in all matters concerning
the following a) Obtainment of patents models
and designs the registration of trademarks
collective defensive and service marks the de
posit of commercial names and ensigns its
renewal assignment change of name or domic
ile voluntary cancellation and the registration
of licenses of use of the above rights b) actions
of opposition cancellation nullity infringement
granting of licenses and in general the civil
penal and administrative suits relating to those
rights actions and suits instituted by me (us)
or against me (us) and that in all the above
matters we hereby ratify this Power of
Attorney continuing to be valid and effective
renounce to appoint attorneys
in fact prior to 10-11-1986 and ratify the acts
made by agents without power of attorney

Given and signed this 5th day of
November 1986
NOTARIO E. BARAJAS

in Arnhem

N V Organon

Werkman, A. J. H. de Carpentier Wolf

TRANSMISSION OF CIAL N. 1
AL C. G. GROOY
INTERPRETE ORK AL
JUDICIAL DE JUSTICIA

LEGALIZATION

1 NOV 1986
KINGDOM OF THE NETHERLANDS
Legislation in force
Section 69 Code of Commerce
1 Pierre Henri Marie Keesom



Notary Public
Appeal in Amsterdam,
do hereby certify

the signatures in retro to be
of Mr. Jan ~~Werkman~~ and Mr.
Jan Hilbrand Hendrik de
CARPENTIER WOLF procurators of
"Organon"

281/86
AL C. O. J.
INTERPRETE OFICIAL
RECORD ON No. 17 1986
DEL TRIBUNAL EN ODE J. S. G. A.

CONSULADO DE COLOMBIA

FECHA 11 NOV. 1986

No 1594

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en LA HAYA-HOLANDA

CERTIFICA

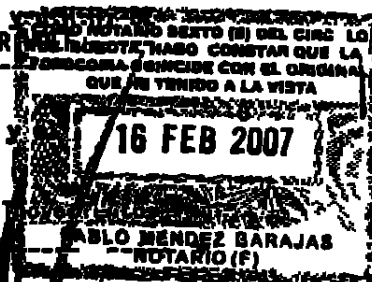
1º Que el señor PIERRE HENRI MARIE KEESOM-
quien autoriza el documento anterior ejercía legalmente en la fecha
allí indicada las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES ANTE LA CORTE
DE APELACION DE HOLANDA---

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

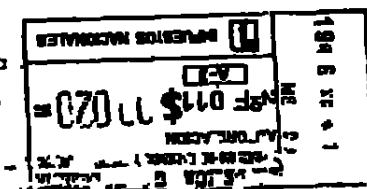
2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía N V ORGANON
existe legalmente

que actualmente ejerce su objeto social y que el señor J. Werkman
en su carácter de representantes oficiales
está autorizado para representarla en este acto
Este certificado se relaciona con la parte formal del documento y
suscrito no asume responsabilidad alguna por su contenido

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



La Haya



CAJETERA ASOCIADOS

121108

281/86
AL C. O. J.
INTERPRETE OFICIAL
RECORD ON No. 17 1986
DEL TRIBUNAL EN ODE J. S. G. A.

Consular legalization is necessary

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del Código de Comercio de la República de Colombia, el poder que se confiere a la persona que figura en el presente documento, debe ser otorgado por el representante legal de la sociedad que figura en el presente documento, y debe ser otorgado en la forma prescrita en el artículo 65 del Código de Comercio de la República de Colombia.

COMO NOTARIO SEXTO (S) EL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA QUE ME TIENEN A VISTA COINCIDE CON LA ORIGINAL

16 FEB 2007

PABLO MENDEZ ARAJAS
NOTARIO

781/86

TRADUCCION OFICIAL No. 781/86

ALICIA ONDOT
INTERPRETE OFICIAL

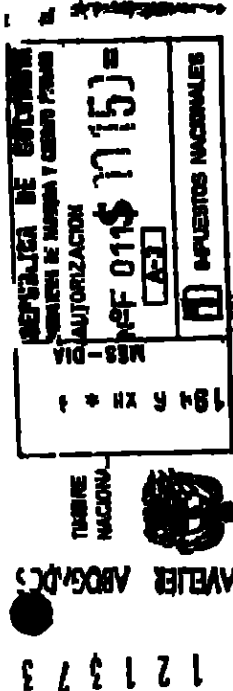
BOGOTA, D.C. 20 DE DICIEMBRE DE 1986

BOGOTA, D.C. 2 DIC 1986

HAYE CONSTAR 184600

Yo, el señor Pablo Menendez Arajas,
cuya firma aparece al pie del
documento desamparado en las
funciones allí indicadas.

JOSE M. PERA FLORES
Notario



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)

J Werkman

Apoderados

Al dorso, dice

(firmado) (firma ilegible)

J H H de Carpentier Wolf

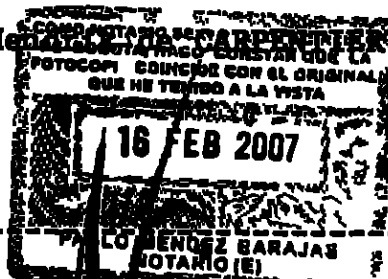
LEGALIZACION

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 Hendrikus 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 N 281/86
AUTORIA G. J. J.
INTERPRETE OFICIAL AL
RESOLUCION N 135 A N L 17 1986
DEL M N S F E N O DE JUST CIA

REPUBLICA DE COLOMBIA MINISTERIO DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO AUTORIZACION NSF 011\$ 11150 IMPUESTOS NACIONALES
1986 MAR 9

IMPORTE NACIONAL



CABALLER ABGAD

Adherida y debidamente anulada, estampilla del Servicio Exterior de Colombia, por un valor de Cinco pesos (\$5 oo)
Pagado el Impuesto de Timbre, por máquina registradora, por un valor de Veinte pesos (\$20 oo)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA del documento en referencia
Bogotá, Diciembre 3 de 1986

AG/c

Alicia Groot

REPUBLICA DE COLOMBIA MINISTERIO DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO AUTORIZACION NSF 011\$ 11020 IMPUESTOS NACIONALES
1986 MAR 9

IMPORTE NACIONAL



CABALLER ABGAD

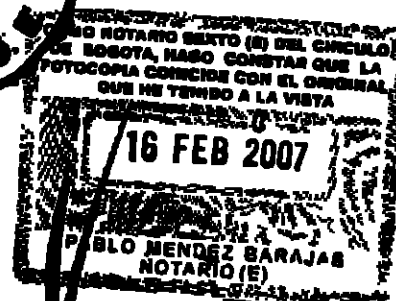
TRADUCCION OF C A L N 281/86
AL CIR G 001
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION N 235 A R L 17 1986
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

... REPUBLICA DE COLOMBIA
... EL FIAN QUE LA FIRMA QUE
... FUELE ESTE DOCUMENTO Y QUE
... *Alicia Groot*

ES AUTENTICA

BOGOTA, D.C.

05 DIC 1986



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1986 MAR 9 A 11 49
DEFE DE LA LEY
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
221719
1986 MAR 9 A 11 49
UNAS INDICADAS
LA LEY APARECE EL
MINISTERIO DESEMPENA
UNAS INDICADAS

121385

8

CAVELIER

ABOGADOS

•

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

WEB SITE www.caveller-abogados.com
E MAIL caveller@colomnet.net.co

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

NIT 860.041.367-3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECIBO DE ENTREGA Y ENTREGA PERSONAL

Señalada de Año 1998

A la 1.ª de Junio del 2007

Me presento al Sr. D. C. BOGOTA

Con el fin de personalmente

10 JUN 1998

[Handwritten signature]

que se le entregó

2877924

438019

y la Libreta(s) de

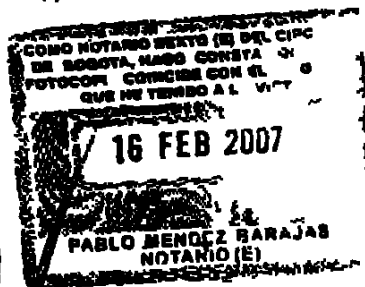
882 = 832
31424

d. Libreta(s) de

de la

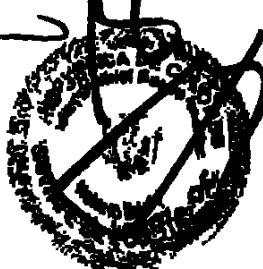
de la

En la



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 4a N° 7235
BOGOTÁ, COLOMBIA

374

2004.847 CO

CESSION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) bajo firmado (s)

I (we), the undersigned

LOOZEN
Hubert, Jan Jozef

EDERVEEN
Antonius Gerardus Hendrikus

DIJCKS
Fredericus Antonius

domiciliado(s) en

of

Il residing at

N V Organon
P O Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

declaro(amos) bajo juramento ser el/los(a) y verdadero(a) inventor(es) de la
invención

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

15 BETA-SUBSTITUTED STEROIDS HAVING SELECTIVE ESTROGENIC ACTIVITY

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), en
l totalidad, favor de la sociedad

state as well that assign, without reservations or limitations in favour of

N V Organon

originada y existente de conformidad con las leyes de

operation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciliada en

Kloosterstraat 6
5349 AB OSS
The Netherlands

domiciled in

Todos los derechos herentes a dicha invención y que la citada compañía queda
facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
enabled to apply in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed th

en/ on

Firma

Signature

LOOZEN
Hubert, Jan Jozef

EDERVEEN
Antonius Gerardus Hendrikus

DIJCKS
Fredericus Antonius

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de
200____ ante mí, Notario Público de _____
compareció(aron) personalmente _____

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

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 30th day of January, 2007
before me, a Notary Public of The Hague
personally appeared _____

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

Notario Público / Notary Public Mr. RA Gallas



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country -----
- Thus public document
- 2 has been signed by
- 3 acting in the capacity of
- 4 bears the seal/stamp of

Certified

- 5 at
- 6 the
- 7 by
- 8 No.
- 9 Seal/stamp
- 10. Signature

Kantoren Stichtage
Koningin Julianaplein 10
2595 AA Den Haag

Postbus 11756
2502 AT Den Haag
telefoon (070) 515 30 00
www.pelsrijcken.nl

**Pels Rijcken
& Droogleever
Fortuijn *advocaten*
*en notarissen***

F123/F123/G058/30008088

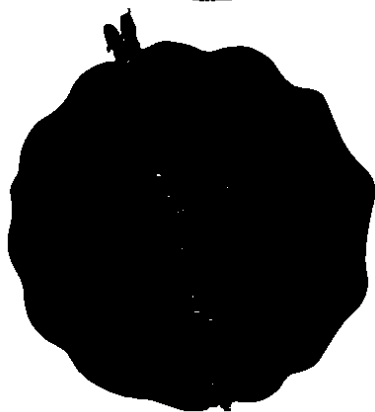
Seen by me **mr Robbert Alexander Gallas**, civil law notary practising in The Hague for the authentication of the signatures on the attached document of

Mr Hubert Jan Jozef Loozen born on the twenty fourth of August nineteenhundred forty-eight in Heerlen The Netherlands residing at Uden The Netherlands holder of a Dutch driving licence number 3150181361

Mr Antonius Gerardus Hendrikus Ederveen born on the twenty-eight day of May nineteenhundred sixty in Geldrop The Netherlands holder of a Dutch passport, number NH0022217 and

Mr Fredericus Antonius Dijkss born on the thirteenth day of October nineteenhundred sixty one in Beverwijk, The Netherlands residing at Oss The Netherlands holder of a Dutch driving licence number 3150418320

The Hague the thirtieth 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

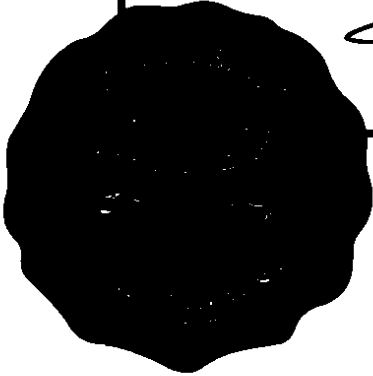
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country THE NETHERLANDS
- This public document
- 2 has been signed by mr R A Gallas
- 3 acting in the capacity of notary at Gravenhage
- 4 bearing the seal/stamp of the said notary

C o n t e n t s

- 5 at The Hague 6 on 31 januari 2007
- 7 by the clerk of the court (Rechtbank)
- 8 no 2007 518/3
- 9 Seal/ stamp
- 10 Signature

V.O. Timmerman



TRADUCCIÓN OFICIAL 050/2007 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO **HUBERT JAN JOZEF LOOZEN ANTONIUS GERARDUS HENDRIKUS EDERVEEN Y FREDERICUS ANTONIUS DIJCKS** DOMICILIADOS TODOS EN **N V ORGANON P O BOX 20 5340 BH OSS PAISES BAJOS** DECLARAN QUE CEDEN Y TRANSFIEREN SIN LIMITACIÓN EL INVENTO SIGUIENTE **15 BETA ESTEROIDES SUSTITUIDOS CON ACTIVIDAD ESTRÓGENO SELECTIVA** ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE **N V ORGANON** UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE (DATO EN BLANCO) DOMICILIADA EN **KLOOSTERSTRAAT 6 5349 AB OSS PAISES BAJOS** TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA DADO Y FIRMADO POR **HUBERT JAN JOZEF LOOZEN ANTONIUS GERARDUS HENDRIKUS EDERVEEN y FREDERICUS ANTONIUS DIJCKS** 25 DE ENERO DE 2007

AUTENTICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE FECHA 30 DE ENERO DE 2007 PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE LA PERSONA QUE FIRMÓ EL DOCUMENTO Y QUE TIENE CAPACIDAD LEGAL PARA FIRMARLO FIRMADO R A GALLAS NOTARIO DE GRAVENHAGE

Visto por mí Robbert Alexander Gallas notario de ley civil practicante en la Haya para la autenticación de las firmas que aparecen en el documento adjunto y que corresponden a Hubert Jan Jozef Loozen nacido el 24 de agosto de 1948 en Heerlen Países Bajos residente en Uden Países Bajos portador de una licencia de conducción holandesa número 3150181361

13

Antonius Gerardus Hendrikus Ederveen nacido el 28 de mayo de mil novecientos sesenta en Geldrop Países Bajos portador de un pasaporte holandés número NH0022217 y

Fredericus Antonius Dijcks nacido el 30 de octubre de mil novecientos sesenta y uno en Beverwijk Países Bajos residente en Oss Países Bajos portador de una licencia de conducción holandesa numero 3150418320

La Haya 30 de enero de 2007

Firmado Robbert Alexander Gallas

Sello R A Gallas notario

Todas las instrucciones se realizan con base en un acuerdo de conformidad con la Sección 400 del Libro 7 del Código de Ley Civil por Peels Rijck & Droogleever Fortuijn N V una compañía de responsabilidad limitada Dicha empresa de responsabilidad limitada usa además de su nombre legal el nombre PELS RIJCKEN El convenio está sujeto a los términos de negocios registrados ante la corte de distrito de La Haya Una limitación de responsabilidad se incluye en estos términos de negocios Dichos términos y condiciones de negocios se suministrarán si así se solicita También pueden consultarse en www.pelsrijcken.nl
Notarios de cuenta designados 21 30 13 495

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1 PAÍS PAÍSES BAJOS

Este documento público

2 ha sido firmado por R A GALLAS

3 quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA HAYA

4 lleva el sello/estampilla de dicho notario

CERTIFICADO

5 en LA HAYA 6 el 31 de enero de 2007

7 por el oficial de la corte

14

8 2007-518/3
9 Sello/estampilla (ilegible)
10 Firma V O TIMMERMAN
COLO-13549-841-049-1
WPCL002G ID 8594
Bogotá 26 de febrero de 2007

Eduardo Calado
Eduardo Calado Riquelme
TRADUCTOR OFICIAL
ENLLE ESPAÑOL
Aca 541 Febrero de 2006

23K012A114231
J U A I O 2007
84 518 3 1005
21539
1 571211111
1 100711111

COMO NOTARIO SECO... CIRCULO 0° S...
 B.C.C.I.A. HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Edgardo León Calvo Roquera
 COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTA FE DE BOGOTÁ
 27 FEB 2003



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 FEB 28 A 12:48

Jose
 OFICINA DE LEGITIMACIONES
 BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

572367
Edgardo Calvo
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 March 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/027347 A1(51) International Patent Classification
C07J 1/00 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)(74) Agent VAN DEN BROEK, Ludovicus, A., G., M. P.O.
Box 0, NL-5340 BH Oss (NL)(21) International Application Number
PCT/EP2005/054368(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, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, 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(22) International Filing Date
5 September 2005 (05.09.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/608,501 8 September 2004 (08.09.2004) US
04104334.0 8 September 2004 (08.09.2004) EP(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).(71) Applicant (for all designated States except US) AKZO
NOBEL N.V. [NL/NL] Velperweg 76, NL-6824 BM Am
hem (NL).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) LOOZEN, Hubert,
Jan, Josef [NL/NL] N.V. Organon P.O. Box 20, NL-5340
BH Oss (NL) EDERVEEN, Antonius, Gerardus, Hen-
drikus [NL/NL] N.V. Organon, P.O. Box 0, NL-5340 BH
Oss (NL) DIJCKS, Fredericus, Antonius [NL/NL] N.V.
Organon P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL)

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the *Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations* appearing at the begin-
ning of each regular issue of the *PCT Gazette*.(54) Title 15 β -SUBSTITUTED STEROIDS HAVING SELECTIVE ESTROGENIC ACTIVITY(57) Abstract. The invention provides 15 β -substituted steroidal compounds having selective estrogen receptor activity according to Formula (I) wherein, R¹ is H, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₁₂ acyl, di-(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonyl, (C₁₋₃ alkyl)oxycarbonyl or sulfamoyl, R² is H, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen, R³ is C₁₋₃ alkyl, ethenyl or ethynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen, and R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl.

15 β -SUBSTITUTED STEROIDS HAVING SELECTIVE ESTROGENIC ACTIVITY

The present invention relates to a 15 β -substituted steroidal compound having selective estrogenic activity a pharmaceutical composition comprising said compound said compound for use in therapy and to the use of said compound for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of estrogen receptor-related diseases or regulation or treatment or prevention of other estrogen receptor-related physiological conditions

Compounds with affinity for estrogen receptors have for many years found widespread use for the treatment of a range of medical conditions Since the tissue distribution of estrogen receptors is broad the therapeutic utility of estrogen receptor ligands is significant. In particular their use has been implicated in contraception and the prevention or treatment of

- climacteric complaints hot flushes sweating and mood swings
- bone loss due to osteoporosis osteoarthritis hypocalcemia hypercalcemia Paget's disease osteomalacia, osteomalacia, multiple myeloma
- bone fractures
- urinary incontinence urogenital atrophy vaginal and skin atrophy acne melanoma hirsutism
- benign breast disease breast cancer gynaecomastia and
- cardiovascular disease high cholesterol levels high LDL levels coagulation disease restenosis vascular smooth muscle cell proliferation

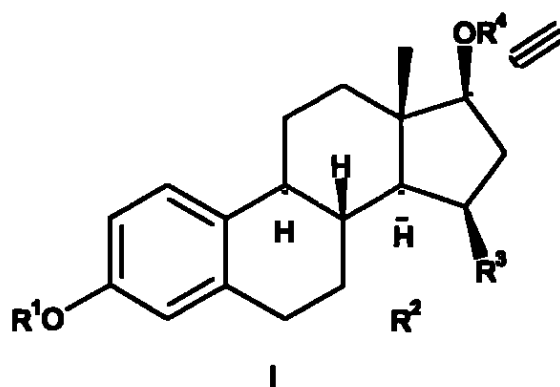
Despite the long availability however of compounds particularly steroids, which can be used to provide relief for such estrogen receptor-related conditions there still remains a need for new economic, effective and safe drug treatments

Compounds having estrogenic activity are presently used in women as a medicament for the treatment of peri- and/or post-menopausal (climacteric) complaints and osteoporosis For women with an intact uterus however these non-selective estrogens e.g. conjugated equine estrogens 17 β -estradiol and 17 α -ethynyl-17 β -estradiol cannot be prescribed for long-term therapy (> 3 months) since these compounds induce a high degree of endometrial proliferation (follicular phase-like changes) leading to bleeding endometrial hyperplasia and/or endometrial cancer General clinical practice is to combine these non-selective estrogens with a

progestagenic compound a procedure that is well-known to reduce the endometrial stimulation and shift the endometrium from a follicular phase-like to luteal phase-like and/or atrophic endometrium. Unfortunately, the addition of a progestagenic compound to this treatment increases the risk for breast cancer as was demonstrated in the recent Women's Health Initiative (WHI) studies (see Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from The Women's Health Initiative randomized controlled trial, JAMA 2002; 288:321-333).

Following the discovery of two distinct subtypes of estrogen receptors, denoted as ER α and ER β , there now exists the possibility to discover subtype-selective estrogen receptor ligands. Since the two subtypes have different distribution in human tissues, such subtype-selective compounds may provide effective treatment or prevention of estrogen receptor-related conditions with minimal side-effects.

It has now been found that a series of 15 β -substituted estradiol derivatives are potent steroids which possess good levels of functional selectivity for the estrogen receptor α -subtype. The present invention provides compounds of Formula I:



wherein

R¹ is H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₁₂ acyl, di-(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl, (C₁₋₆ alkyl)oxycarbonyl or sulfamoyl

R² is H, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen

R³ is C₁₋₂ alkyl, ethenyl or ethynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen, and

R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

The steroids wherein R¹ and/or R⁴ are/is not hydrogen are so-called prodrugs

The term C₁₋₅ alkyl as used in the definition of Formula I represents a branched or unbranched alkyl group having 1-5 carbon atoms. Examples of such groups are methyl, ethyl, isopropyl, tertiary butyl and pentyl. Similarly, the term C₁₋₃ alkyl and C₁₋₂ alkyl mean a(n) (branched or unbranched) alkyl group having 1-3 and 1-2 carbon atoms respectively.

The term C₂₋₃ alkenyl represents a branched or unbranched alkenyl group having 2-3 carbon atoms and one double bond. Examples of such groups include ethenyl and propen-2-yl.

The term C₂₋₃ alkynyl represents an alkynyl group having 2-3 carbon atoms and one triple bond. Examples of such groups include ethynyl and propynyl.

The term C₁₋₁₂ acyl represents an acyl group derived from a carboxylic acid having 1-12 carbon atoms. The acyl group can comprise a hydrocarbon which may be branched, unbranched, saturated or unsaturated. Examples of such groups include formyl, acetyl, propanoyl, propenoyl, pivaloyl, heptanoyl, decanoyl and undecanoyl. Also included within the definition of C₁₋₁₂ acyl are groups derived from dicarboxylic acids like hemi-maloyl, hemi-succinoyl and hemi-glutaroyl.

An example of a di-(C₁₋₅ alkyl)aminocarbonyl group is dimethylcarbamoyl.

An example of a (C₁₋₅ alkyl)oxycarbonyl group is ethoxycarbonyl.

A halogen may be one or more halogen atoms, such as one or more chlorine or fluorine atoms.

In one embodiment of the present invention, R² is C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen.

In another embodiment, R¹ and R⁴ are both H.

In another embodiment, R¹ is H, R² is H, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl, R³ is C₁₋₂ alkyl, ethenyl or ethynyl, and R⁴ is H.

In another embodiment, R¹ is H R² is H or C₁₋₃ alkyl optionally substituted with a halogen R³ is C₁₋₂ alkyl optionally substituted with a halogen and R⁴ is H

In another embodiment, R¹ is H R² is H or C₁₋₃ alkyl R³ is C₁₋₂ alkyl and R⁴ is H

5

In another embodiment, R¹ is H R² is H or C₁₋₂ alkyl R³ is methyl and R⁴ is H

In another embodiment the compound is 7 α -ethyl-15 β -methyl-19-nor 17 α -pregna-1,3 5(10)-trien-20-yne-3 17 β -diol

10

In another embodiment, R¹ is H C₁₋₆ alkyl or C₁₋₁₂ acyl R² is H or C₁₋₃ alkyl R³ is C₁₋₂ alkyl and R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

In another embodiment, R¹ is H C₁₋₆ alkyl or C₁₋₁₂ acyl R² is C₁₋₃ alkyl R³ is methyl and R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

15

In another embodiment, R¹ is H C₁₋₆ alkyl or C₁₋₁₂ acyl R² is ethyl R³ is methyl and R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

20

In another embodiment, R¹ is H or C₁₋₁₂ acyl R² is H or C₁₋₃ alkyl R³ is C₁₋₂ alkyl and R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

In another embodiment, R¹ is H or C₁₋₁₂ acyl R² is H or C₁₋₃ alkyl R³ is methyl and R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

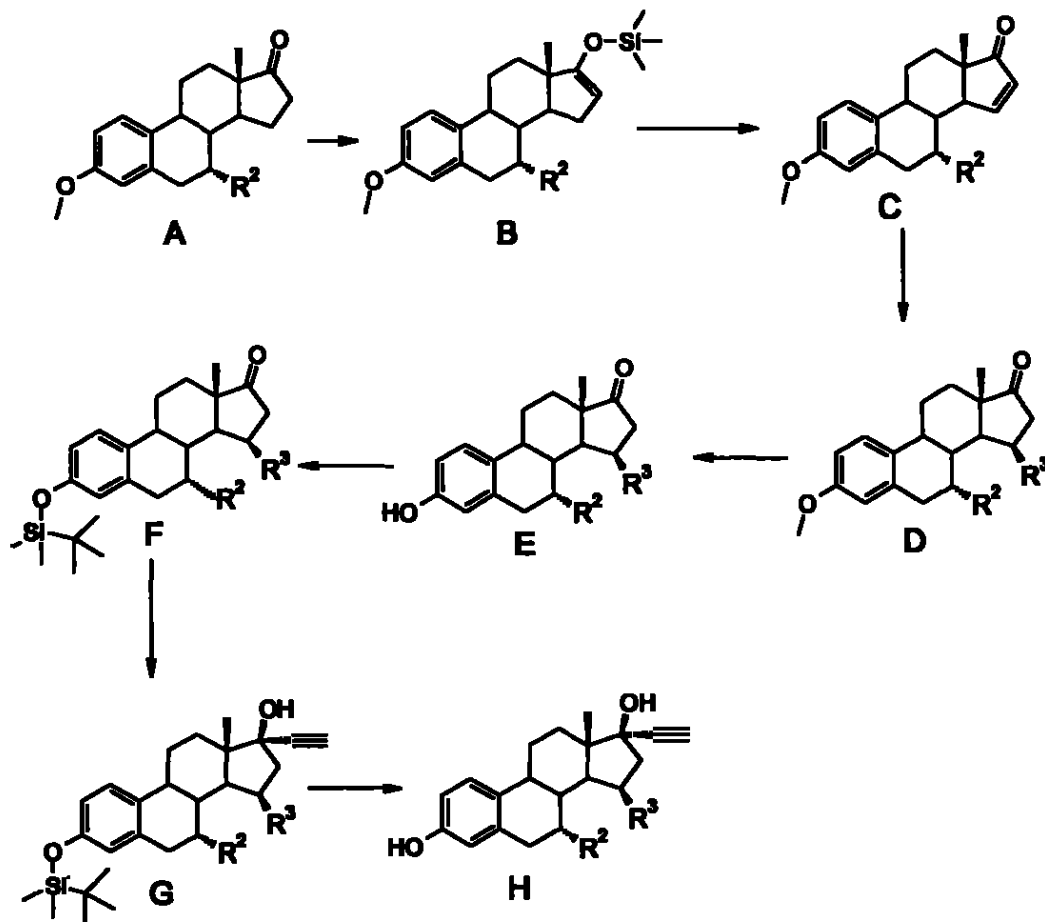
25

In another embodiment, R¹ is H or C₁₋₁₂ acyl R² is ethyl R³ is methyl and R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

The compounds of the present invention can be synthesised according to methods well known in the art of organic chemistry in general and especially in the art of steroid chemistry See for example Fried J and Edwards J.A. *Organic Reactions in Steroid Chemistry* Volumes I and II van Nostrand Reinhold Company New York, 1972 and C Djerassi *Steroid Reactions* Holden-Day Inc. San Francisco 1963 The general synthetic procedure used to prepare the compounds described in the examples below is depicted in Scheme I Variations to this scheme can easily be made by one skilled in the art.

30

35

Scheme I

Substrate A, the starting material for the synthetic procedure shown in Scheme I is synthesised in 4 steps. Firstly conjugate additions of organometallic species (e.g. cuprates) to C17-protected estr-4,6-dien-3-ones provide the required 7 α -substituted estr-4-en-3-ones. Minor amounts of 7 β -isomers formed can be readily removed either by chromatography or crystallisation at this stage of the synthesis or occasionally at later stages. The 7 α -substituted estranones are aromatised readily by using e.g. halogenation/dehalogenation procedures to 7 α -estrone which upon alkylation at C3 and deprotection at C17 provide substrate A.

The α,β -unsaturated ketone C is obtained upon oxidation of the silyl enol ether B using e.g. palladium diacetate. Michael addition to C using an organometallic species e.g. a dialkyl cuprate then provides the adduct D. The methyl estrone D upon deprotection using e.g. boron trifluoride dimethylsulphide complex then provides the phenol E which is reprotected as e.g. the silyl ether F. Addition of e.g. lithium acetylide to the ketone F to give the adduct G followed by removal of the

silyl ether protecting group using e.g. tetrabutyl ammonium fluoride can then provide the desired product H

(Prodrug) derivatives of the free hydroxy groups of compounds G or H are readily obtained from these compounds by procedures well known in the art, e.g. by acylation using a carboxylic acid chloride in the presence of base or by acylation using a carboxylic acid in the presence of a coupling reagent such as dicyclohexylcarbodiimide etc. followed by removal of the silyl ether protecting group in the case of compounds G

Compounds of Formula I having the groups as defined in claim 1 and wherein R^1 and R^4 are hydrogen were found to have a consistently better selectivity for the estrogen receptor α -subtype combined with a high estrogen α -receptor potency i.e. with a potency equal to or higher than 10% (relative to 17β -estradiol which has an EC_{50} of approximately 4×10^{-11} M and by definition a potency of 100%) Such a compound is an agonist at the estrogen α -receptor and is at least 10-fold less active at the estrogen β -receptor and/or is a partial agonist at the estrogen β -receptor with an efficacy equal to or less than 60% of the maximal activation as induced by 17β -estradiol. This results in high functional selectivity for the estrogen α -receptor i.e. selectively activating the estrogen α -receptor whilst not or only partially activating the estrogen β -receptor

The steroids of Formula I wherein R^1 and/or R^4 are/is not hydrogen are prodrugs which do not necessarily meet the above definitions. These prodrugs are converted by metabolic processes within the body into compounds wherein R^1 and R^4 are hydrogen which compounds do meet said definitions.

Furthermore the selective (estrogenic) ligands of the present invention surprisingly do not induce a high degree of endometrial proliferation (follicular phase-like changes) and can therefore be used as a medicament for (long-term) treatment and/or prevention of peri- and/or post-menopausal (climacteric) complaints and osteoporosis without addition of a progestagenic compound

The selective estrogen receptor activation profile of the compounds of the present invention makes them suitable for application in therapy

The present invention further relates to the use of a compound according to Formula I for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of estrogen receptor-related diseases or regulation or treatment or prevention of other estrogen receptor-related physiological conditions

5

In a further aspect, the invention relates to the use of a compound of Formula I for the manufacture of a medicament for hormone replacement therapy or hormone treatment. Such use is particularly suitable in women for the indications of peri- and/or post-menopausal (climacteric) complaints and osteoporosis

10

In a further aspect, the invention relates to the use of a compound of Formula I for the manufacture of a medicament for use in contraception. For this purpose a compound according to the invention may be administered as part of a treatment regime involving also administration of an appropriate amount of a progestagen

15 Such regimes are well known in the field of contraception

Administration of a compound according to the invention will be greatly aided by the manufacture of suitable dosage forms. The present invention therefore also relates to a pharmaceutical composition or dosage form comprising a compound according to the present invention mixed with (a) pharmaceutically acceptable excipient(s) such as the ones described in Gennaro *et al.* Remington *The Science and Practice of Pharmacy* 20th Edition Lippincott, Williams and Wilkins 2000 see

20

especially part 5 pharmaceutical manufacturing. Suitable excipients are described e.g. in the Handbook of Pharmaceutical Excipients 2nd Edition Editors A. Wade and P.J. Weller American Pharmaceutical Association Washington The Pharmaceutical Press London 1994. The mixtures of a compound according to the present

25

invention and (a) pharmaceutically acceptable excipient(s) may be compressed into solid dosage units such as tablets or be processed into capsules or suppositories. By means of pharmaceutically suitable liquids the compounds can also be applied as an injection preparation in the form of a solution, suspension, emulsion or as a spray e.g. a nasal or buccal spray. For making dosage units e.g. tablets the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like is contemplated. In general any pharmaceutically acceptable additive can be used.

30

The compounds of the invention may also be included in an implant, a vaginal ring, a patch, a gel or any other preparation for immediate and/or sustained release.

35

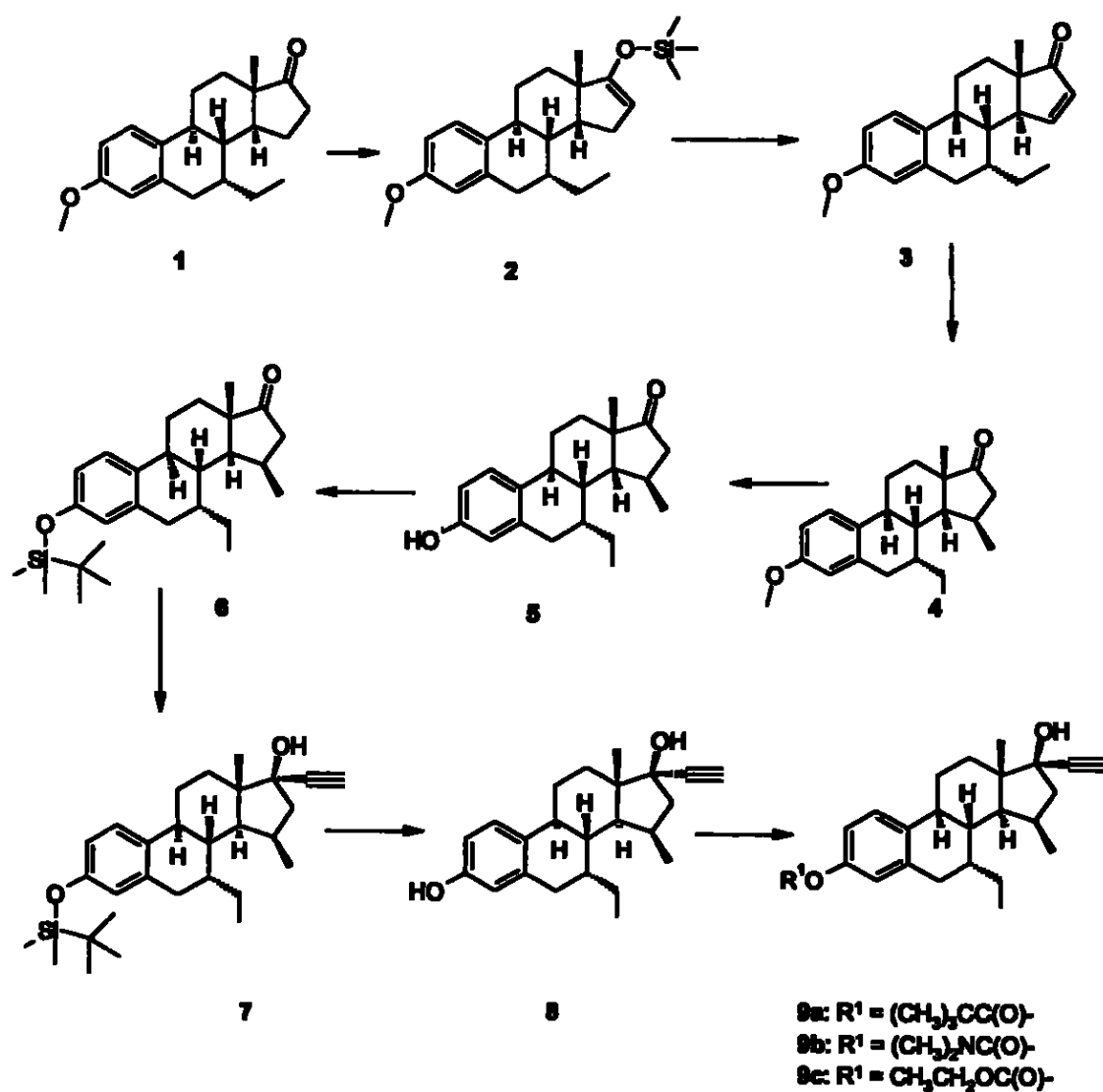
Suitable fillers with which the pharmaceutical compositions can be prepared and administered include lactose starch cellulose and derivatives thereof and the like or mixtures thereof used in suitable amounts

- 5 The dosage amounts of the present invention will be in the normal order for estrogenic compounds e.g. in the order of 0.01 to 100 mg more in particular 0.1 to 10 mg per administration

The present invention is illustrated in the following examples.

10

Scheme II



Example 1**Preparation of 7 α -ethyl-15 β -methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-one-3,17 β -diol (8) (see Scheme II)**

5

Preparation of 7 α -ethyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (3)

7 α -Ethyl-3-methoxyestrone 1 was prepared from 17 β -17-(acetyloxy)-estra-4,6-dien-3-one and ethylmagnesium bromide in analogy with the method described in EP

10 0869132 A1 (see Example I and Scheme I Compounds 1-5)

A solution of 7 α -ethyl-3-methoxyestrone 1 (1 g) in THF (3 ml) was added dropwise at -60 °C to a solution of LDA [prepared by addition of a 1.6 M solution of n-BuLi in heptane (4.7 ml) at -50 °C to diisopropylamine (2.1 ml) in THF (15 ml)] The mixture was stirred for ½ h at -60 °C and then treated with trimethylsilyl chloride (2 ml) The reaction mixture was warmed to 0 °C in a period of ½ hr and then poured into a 10% aq. NH₄Cl solution (100 ml) and extracted with ethyl acetate. Washing, drying (Na₂SO₄) followed by concentration provided crude silylenol ether 2 (1.1 g) which was used in the next stage without further purification.

To a solution of crude silylenol ether 2 (1.1 g) in acetonitrile (15 ml) was added

20 Pd(OAc)₂ (750 mg) The mixture was heated at reflux for 15 minutes. Then water and ethyl acetate were added, the organic mixture was filtered through Celite and the product extracted into ethyl acetate. The organic material thus isolated was purified by passing it through a short silica column, eluting with heptane/ethyl acetate to give compound 3 (710 mg) as a colourless oil. R_f (1) 0.47, R_f (2) 0.80, R_f (3) 0.48, eluent heptane/ethyl acetate 8/2. NMR (CDCl₃) δ 7.58 (1H), 7.21 (1H), 6.74 (1H), 6.66 (1H), 3.79 (3H, CH₃O), 1.11 (s, 3H, 18-CH₃), 1.00 (t, 3H, ethyl).

Preparation of 7 α -ethyl-15 β -methyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-one (4)

30 To a solution of 3 (300 mg) in dry THF (5 ml) was added anhydrous Cu(OAc)₂ (100 mg). The mixture was stirred for 2 min at -70 °C followed by dropwise addition of methylmagnesium chloride (1M in THF, 5 ml). The reaction was warmed in ½ hr to 0 °C and quenched by the addition of 10% aq. NH₄Cl solution. The product was extracted with ethyl acetate and then purified by chromatography over silica gel using heptane/ethyl acetate as elutant to provide 4 as a white solid (280 mg). m.p. 120-122 °C. NMR (CDCl₃) δ 7.22 (1H), 6.73 (1H), 6.65 (1H), 3.79 (1H), 1.20 (3H s, 18CH₃), 0.98, 0.96 (6H, 2t, 7 α and 15 β ethyl).

Preparation of 7 α -ethyl-15 β -methyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-17-one (6)

5

To a solution of 4 (270 mg) in dichloromethane (1 ml) was added BF₃ DMS complex (800 μ l). The mixture was stirred for 1.5 h and then poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The residue thus obtained was triturated with ether/heptane (1/1) to provide 5 (250 mg) as a light rose amorphous solid. R_f 0.27 (heptane/ethyl acetate 8/2). The material was dissolved in DMF (3 ml), imidazole (300 mg) was added followed by t-butyldimethylsilyl chloride. After stirring for 2 h at room temperature the silylation was completed. The reaction was quenched by addition of ice water followed by extraction of the product with ethyl acetate.

Chromatographic purification over a short silica column (heptane/ethyl acetate 9/1) gave 6 (220 mg) as a stiff colourless oil. R_f 0.60 (heptane/ethyl acetate 8/2). NMR (CDCl₃) δ 7.12 (1H), 6.62 (1H), 6.18 (1H), 1.03 (s, 3H 18-CH₃), 0.98 (s 9H tert-butylsilyl), 0.97-0.95 (2t, 6H 7 α and 15 β ethyl), 0.20 (s 6H CH₃-silyl ether).

Preparation of 7 α -ethyl-15 β -methyl-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17 β -diol (8)

A solution of Li-acetylide was generated by dropwise addition of n-butyllithium (1.6 M in hexane 5 ml) to 1,2-dibromoethane (300 μ l) in dry THF (6 ml) at -60 °C. After stirring for 20 minutes a solution of 6 (220 mg) in THF (2 ml) was added. The cooling device was removed and the reaction was stirred for 1 hr at 0 °C. Then 5% NH₄Cl (50 ml) was added followed by extraction with ethyl acetate. Upon passing of the crude product through a short silica column (eluting with heptane/ethyl acetate 8/2) compound 7 (180 mg) was obtained as a white foam in essentially pure form. R_f 0.28 (heptane/ethyl acetate 8/2). R_f starting material 0.48. NMR (CDCl₃) δ 7.14 (1H), 6.62 (1H), 6.57 (1H 2.60 acetylene), 0.99 (s, 12H 18-CH₃ and tert-butylsilyl), 0.95 and 0.86 (2d, 3H ethyl), 0.20 (s 6H dimethylsilyl).

To a solution of 7 (180 mg) in THF (1 ml) was added TBAF (1M in THF 0.7 ml). The mixture was stirred for 15 mins and then poured onto 10 % aq NH₄Cl (20 ml). The product was extracted with ethyl acetate and passed through a short silica column using heptane/ethyl acetate 7/3 as eluant to give 8 (120 mg) as amorphous material.

NMR (DMSO D6) δ 8.89 (s phenolic OH) 7.08 (1H) 6.5 (1H) 6.43 (1H) 5.34 (s 1H 17-OH), 0.84 (s 3H 18-CH₃) 0.80 and 0.90 (2x t, 6H 15 β and 7 α -ethyl).

Example 2

5

Preparation of 3-pivaloyloxy-7 α -ethyl 15 β -methyl-19-nor 17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-17 β -ol (9a)

Compound 8 (300 mg) was dissolved in pyridine (10 ml) Pivaloyl chloride (1.5 eq) was added dropwise. After 2 hours the reaction mixture was quenched with water. The reaction mixture was concentrated, redissolved in ethyl acetate and extracted with aq. sodium bicarbonate and water. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate (1:0 $\rightarrow$ 4:1) to give pure 9a (347 mg). NMR (CDCl₃) δ 1.35 (s 9H pivaloyl) 1.08 (d 3H 15 β -Me) 1.02 (s 3H 18-Me) 0.94 (t, 3H 7-ethyl). Compounds 9b (289 mg NMR (CDCl₃) δ 3.0 and 3.08 (2 x s 6H NMe₂) 1.08 (d 3H 15 β -Me), 1.02 (s 3H 18-Me) 0.93 (t, 3H 7-ethyl)) and 9c (283 mg NMR (CDCl₃) δ 4.32 (q 2H OCH₂CH₃) 1.38 (d 3H OCH₂CH₃) 1.08 (d 3H 15 β -Me) 1.02 (s 3H 18-Me) 0.93 (t, 3H 7-ethyl)) were prepared in a similar fashion but using *N,N*-dimethylcarbamoyl chloride and ethyloxycarbonyl chloride respectively.

Example 3

The agonistic activity of compounds on the estrogen receptors was determined in an *in vitro* bioassay with recombinant Chinese hamster ovary (CHO) cells stably co-transfected with the human estrogen receptor α (hER α) or β (hER β), the rat oxytocin promoter (RO) and the luciferase reporter gene (LUC). The potency of a test compound to stimulate the transactivation of the enzyme luciferase mediated via the estrogen receptors hER α or hER β / e estrogenic agonistic transactivation is expressed as percentage (%) relative to the EC₅₀ of the standard estrogen 17 β -estradiol (potency test compound = (EC₅₀ 17 β -estradiol / EC₅₀ test compound) $\times$ 100%). The efficacy / e the amount of maximal activation of the receptor by a compound is expressed as percentage (%) relative to the maximal activation as induced by the standard estrogen 17 β -estradiol (efficacy test compound = (maximal activation test compound / maximal activation 17 β -estradiol) $\times$ 100%). A more detailed description of the methodology can be found in De Gooyer M E Deckers

G H Schoonen W G E.J Verheul H.A.M and Kloosterboer H J *Steroids*, Vol 68
2003 pp 21-30

ER α /ER β selectivity is defined as the ratio ER α -potency/ER β -potency. Compounds
5 of the invention are agonistic at the estrogen α -receptor with a potency equal to or
higher than 1.0% (relative to 17 β -estradiol) and are at least 10-fold less active at the
estrogen β -receptor (ER α /ER β selectivity is equal to or higher than 10) and/or are
partial agonists at the estrogen β -receptor with an efficacy equal to or less than 60%
10 of the maximal activation as induced by 17 β -estradiol

Histopathological evaluation of Cynomolgus monkey uterine tissue was performed by
a pathologist after an 8 week oral treatment with the test compound in four animals
per treatment group. Comparative Compound X was dosed once daily at 40 μ g/kg
15 Comparative Compound Y at 200 μ g/kg and Compound 8 at 40 and 200 μ g/kg. The
following morphological characteristics were examined in H&E stained sections
based on the uterine phases of the normal menstrual cycle in Cynomolgus monkeys.

A. Follicular phase-like changes

loose endometrial stroma
20 straight endometrial glands
hypertrophy of endometrial epithelium
mitotic figures
hypertrophy of myometrium
early angiogenesis (sprouting or early proliferation)
25 basal secretion

B. Luteal phase-like changes

pseudodecidualy enlarged stromal cells
coiling of endometrial glands
late angiogenesis (spiral artery formation)
30 vacuolation of endometrial epithelium
luminal secretion

C. Ovariectomized or non-stimulated (atrophic) endometrium

compact endometrial stroma
atrophy of endometrial epithelium
35 atrophy of endometrial glands
atrophy of myometrium

The severity of each of these above-mentioned findings was scored using a scale of grading

- 5
- grade 0 finding not present

grade 1 minimal very few very small

grade 2 slight, few small

grade 3 moderate moderate number moderate size

grade 4 marked many large

grade 5 massive extensive number extensive size

For each animal this grading was done Then the average score per treatment group was calculated for each characteristic. Finally an average score per category atrophic, follicular or luteal phase-like was calculated from the average individual characteristics A favourable endometrial safety profile for a compound is characterized by less compound-induced follicular phase-like activity combined with more luteal phase-like characteristics and/or atrophic endometrium

The data for Compound 8 and for the Comparative Compounds X (17 α -ethynyl 17 β -estradiol Formula I wherein R¹ R⁴ are all H) and Y (17 β -estradiol) are presented in Table 1 (in vitro cellular data) and Table 2 (in vivo data)

Table 1

Compound	ER α -potency (%)	ER β -potency (%)	ER β -efficacy (%)	ER α /ER β -selectivity (potency)
8	23.45	1.54	40	15.2
X	102.8	20 70	104	5.0
Y	100.0	100.0	100	1 0

The results shown in Table 1 demonstrate that compounds of the invention have a consistently better functional selectivity for the estrogen receptor α -subtype combined with a high estrogen α -receptor potency i.e selectively activating the estrogen α -receptor whilst not or only partially activating the estrogen β -receptor Compound 8 shows an estrogen α -receptor potency of 23.45% and is 15.2-fold selective for the estrogen α -receptor over the estrogen β -receptor and is a partial agonist at the estrogen β -receptor with an efficacy of 40% The closely related

compounds 17 α -ethynyl-17 β -estradiol (Compound X) and 17 β -estradiol (Compound Y) show equal preference for both estrogen receptor subtypes and are full agonists at the estrogen β -receptor

5 Table 2

Compound	Monkey Endometrial profile (scores)		
	Follicular	Luteal	Atrophic
8. 40 μ g/kg	0.0	0.0	3.0
8. 200 μ g/kg	0.5	0.2	2.3
X 40 μ g/kg	2.8	0.4	0
Y 200 μ g/kg	3.6	0.2	0

10 The favourable endometrial safety profile of compounds of the invention is surprising since the closely related compounds 17 α -ethynyl-17 β -estradiol and 17 β -estradiol both stimulate the endometrium as is demonstrated in Table 2 by clear signs of follicular phase-like activity with only marginal luteal phase-like activity and therefore no atrophic endometrium

15

Example 4

Rat female sexual behavior is hormone dependent. In estrogen-primed female rats progesterone clearly enhances female sexual or lordosis behavior. However
20 progesterone is not effective in inducing lordosis in ovariectomised females that have not received estrogen (see also J.B. Becker, S.M. Breedlove and D. Crews (Eds.) Behavioral Endocrinology 1992 pp. 82-84)

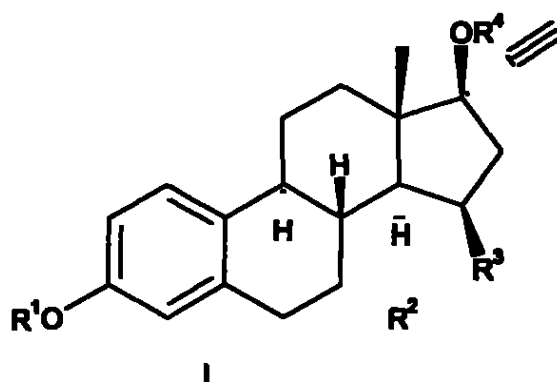
The capacity of test compounds to facilitate progesterone-induced lordosis behavior
25 in female ovariectomised rats was used to demonstrate in vivo estrogenic activity upon oral dosing of such compounds. Females were pre-treated for three days with test compound followed by treatment with a progestagen on the fourth day. Four hours after progesterone treatment sexual behavior of the female rat was measured

In the presence of a male rat by counting the number of lordosis responses during 10 minutes.

- 5 Prodrugs of Compound 8 wherein R¹ is pivaloyl (Compound 9a) R¹ is dimethyl carbamoyl (Compound 9b) or R¹ is ethoxycarbonyl (Compound 9c) all demonstrated to be active estrogenic compounds upon oral dosing at 1 mg/kg day

CLAIMS

1 A 15 β -substituted steroidal compound of Formula I



wherein

R¹ is H, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ acyl, di-(C₁₋₈ alkyl)aminocarbonyl, (C₁₋₈ alkyl)oxycarbonyl or sulfamoyl

R² is H, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen

R³ is C₁₋₂ alkyl, ethenyl or ethynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen, and

R⁴ is H or C₁₋₁₂ acyl

2 A compound according to claim 1, characterised in that R² is C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl, each of which may be optionally substituted with a halogen

3 A compound according to claim 1 or 2, characterised in that R¹ and R⁴ are both H

4 A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-3 and a pharmaceutically acceptable excipient.

5 A compound according to any one of claims 1-3 for use in therapy

6 Use of a compound according to any one of claims 1-3 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of estrogen receptor-related diseases or regulation or treatment or prevention of other estrogen receptor related physiological conditions.

7 Use according to claim 6 for the manufacture of a medicament for hormone treatment.

5 8 Use according to claim 7 characterised in that the hormone treatment is for climacteric complaints

9 Use according to claim 7 characterised in that the hormone treatment is for osteoporosis

10

10 Use according to claim 6 for the manufacture of a medicament for use in contraception

15

20

(25

30

35

ESTEROIDES 15 β -SUSTITUIDOS QUE TIENEN ACTIVIDAD ESTROGÉNICA
SELECTIVA

La presente invención se relaciona con un compuesto de esteroide 15 β -sustituido que tiene actividad estrogénica selectiva una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto dicho compuesto para uso en terapia y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con receptor de estrógeno o regulación o tratamiento o prevención de otras condiciones fisiológicas relacionadas con receptor de estrógeno

Los compuestos con afinidad para receptores de estrógeno han encontrado durante muchos años uso de forma general para el tratamiento de un rango de condiciones médicas Ya que la distribución de los receptores de estrógeno es amplia la utilidad terapéutica de los ligandos de receptor de estrógeno es significativa En particular su uso se ha implicado en contracepción y prevención o tratamiento de

- complicaciones climaténicas sofocos de calor exudación y alteración del estado de ánimo
- pérdida ósea debido a osteoporosis osteoartritis hipocalcemia hipercalcemia enfermedad de Paget osteomalacia osteohalístéresis mieloma múltiple
- fracturas óseas

- incontinencia urinaria atrofia urogenital atrofia vaginal y de piel acné melanoma hirsutismo
- enfermedad benigna de mama cáncer de mama ginecomastia y
- enfermedades cardiovasculares niveles de colesterol alto niveles LDL altos enfermedad de coagulación restenosis proliferación celular de músculo liso vascular

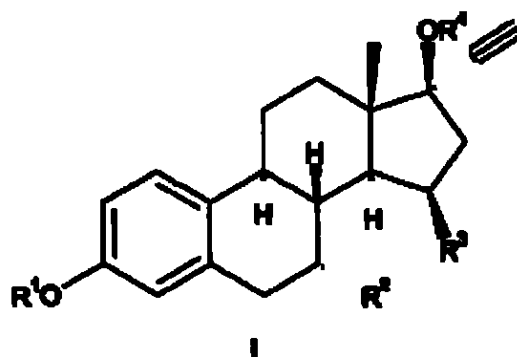
Sin embargo a pesar de la gran disponibilidad de compuestos esteroides particulares que pueden ser usados para suministrar alivio para tales condiciones relacionadas con receptor de estrógeno todavía subsiste la necesidad para nuevos tratamientos de drogas económicos efectivos y seguros

Los compuestos que tienen actividad estrogénica actualmente se utilizan en mujeres como un medicamento para el tratamiento de complicaciones pre y/o post menopáusicas (climaterio) y osteoporosis Para mujeres con útero intacto sin embargo estos estrógenos no selectivos por ejemplo estrógenos equinos conjugados 17β -estradiol y 17α etinil- 17β -estradiol no se pueden prescribir para terapia de largo plazo (> 3 meses) ya que estos compuestos inducen un grado alto de proliferación endometrial (cambios similares a fase folicular) llevando a sangrado hiperplasia endometrial y/o cáncer endometrial La práctica clínica general deberá combinar estos estrógenos no selectivos con un compuesto progestagénico un procedimiento que es bien conocido para reducir la estimulación endometrial y cambiar el endometrio de una fase folicular similar a una fase luteal similar y/o endometrio atrófico Infortunadamente la adición de un compuesto progestagénico a este tratamiento incrementa al riesgo de cáncer de

mama como se demostró en estudios recientes de Women's Health Initiative (WHI) (ver Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators Riesgos y Beneficios de estrógeno y progestina en mujeres postmenopausales saludables resultados principales de ensayos controlados aleatorizados de The Women's Health Initiative JAMA 2002 288 321-333)

El siguiente descubrimiento de dos subtipos distintos de receptores de estrógeno denotados como $ER\alpha$ y $ER\beta$ ahora existe la posibilidad de descubrir ligandos de receptor de estrógeno. Ya que los dos subtipos tienen diferente distribución en tejidos humanos tales compuestos selectivos-subtipo pueden suministrar tratamiento efectivo o prevención de condiciones relacionadas con receptor de estrógeno con efectos secundarios mínimos.

Ahora se ha encontrado que una serie de derivados de estradiol 15 β -sustituido son esteroides potentes que poseen buenos niveles de selectividad funcional para el receptor de estrógeno α -subtipo. La presente invención suministra compuestos de la Fórmula I



en donde

R^1 es H, alquilo C_{1-5} , acilo, di-(alquilo C_{1-5})aminocarbonilo, (alquilo C_{1-5})oxycarbonilo o sulfamilo.

28

R² es H alquilo C₁₋₃ alqueno C₂₋₃ o alquino C₂₋₃ cada uno de los cuales puede ser sustituido con un halógeno

R³ es alquilo C₁₋₂ etenilo o etinilo cada uno de los cuales puede ser sustituido con un halógeno y

R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

Los esteroides en donde R¹ y/o R⁴ no es/son hidrógeno son las llamadas prodrogas

El término alquilo C₁₋₅ como se utiliza en la definición de la Fórmula I representa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metilo etilo isopropilo butilo terciario y pentilo. Similarmente el término alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₂ significa un (unos) grupo alquilo (ramificado o no ramificado) que tiene 1 a 3 1 a 2 átomos de carbono respectivamente

El término alqueno C₂₋₃ representa un grupo alqueno ramificado o no ramificado que tiene 2 a 3 átomos de carbono y un enlace doble. Ejemplos de tales grupos incluye etenilo y propenilo

El término alquino C₂₋₃ representa un grupo alquino que tiene 2 a 3 átomos de carbono y un enlace triple. Ejemplos de tales grupos incluye etinilo y propinilo

El término acilo C₁₋₁₂ representa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene 1 a 12 átomos de carbono. El grupo acilo puede comprender un hidrocarburo que puede ser ramificado no ramificado saturado o insaturado. Ejemplos de tales grupos incluye formilo acetilo propanoilo propenoilo pivaloilo

heptanoilo decanoilo y undecanoilo También se incluye dentro de la definición de grupos acilo C_{1-12} grupos derivados de ácidos dicarboxílicos similares hemimaloilo hemi-succinoilo y hemi-glutarilo

Un ejemplo de un grupo di (alquil C_{1-5})aminocarbonilo es dimetilcarbamoilo

Un ejemplo de un grupo (alquil C_{1-5})oxicarbonilo es etoxicarbonilo

Un halógeno puede ser uno o más átomos de halógeno tales como uno o más átomos de cloro o fluor

En una modalidad de la presente invención R^2 es alquilo C_{1-3} alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} cada uno de los cuales puede ser sustituido con un halógeno

En otra modalidad R^1 y R^4 son ambos H

En otra modalidad R^1 es H R^2 es H alquilo C_{1-3} alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} R^3 es alquilo C_{1-2} etenilo o etinilo y R^4 es H

En otra modalidad R^1 es H R^2 es H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un halógeno R^3 es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con un halógeno y R^4 es H

En otra modalidad R^1 es H R^2 es H o alquilo C_{1-3} R^3 es alquilo C_{1-2} y R^4 es H

En otra modalidad R^1 es H R^2 es H o alquilo C_{1-2} R^3 es metilo y R^4 es H

En otra modalidad el compuesto es 7 α -etil 15 β -metil 19-nor 17 α -pregna 1 3 5(10) tren 20-one-3 17 β -diol

En otra modalidad R¹ es H alquilo C₁₋₅ o acilo C₁₋₁₂ R² es H o alquilo C₁₋₃ R³ es alquilo C₁₋₂ y R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

En otra modalidad R¹ es H alquilo C₁₋₅ o acilo C₁₋₁₂ R² es alquilo C₁₋₃ R³ es metilo y R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

En otra modalidad R¹ es H alquilo C₁₋₅ o acilo C₁₋₁₂ R² es etilo R³ es metilo y R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

En otra modalidad R¹ es H o acilo C₁₋₁₂ R² es H o alquilo C₁₋₃ R³ es alquilo C₁₋₂ y R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

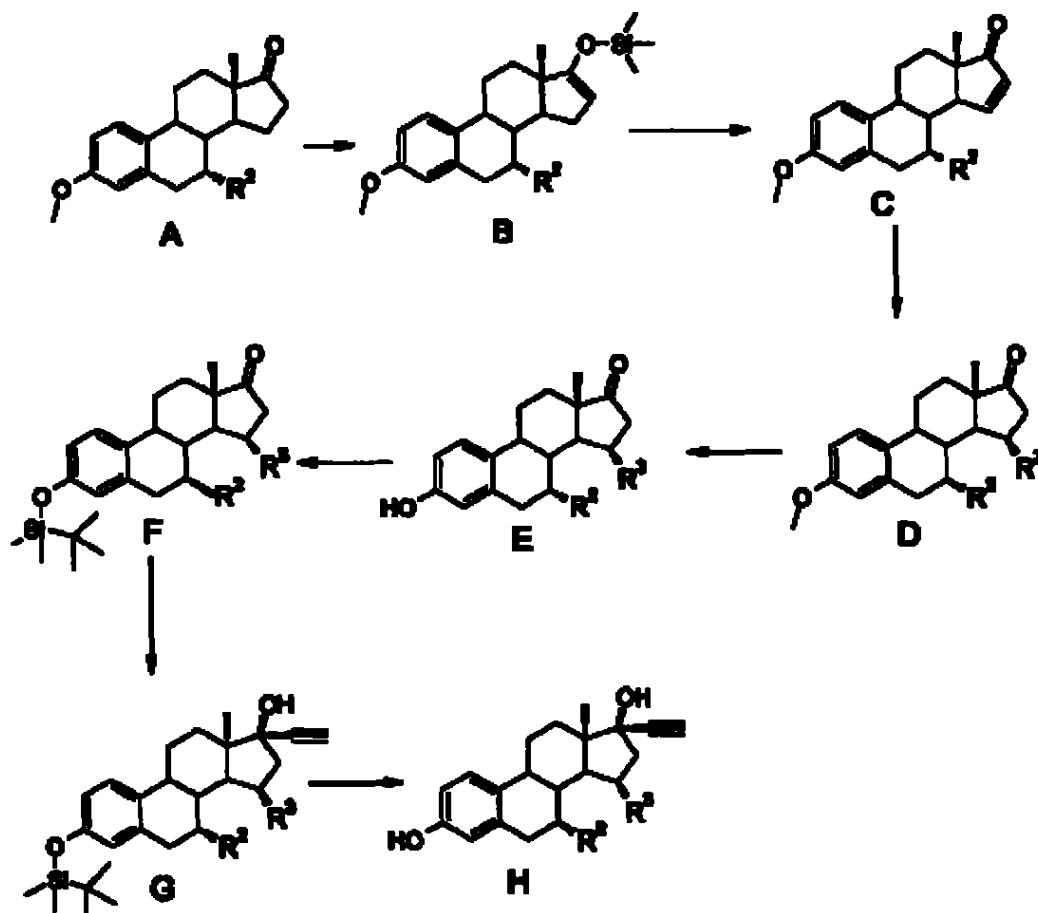
En otra modalidad R¹ es H o acilo C₁₋₁₂ R² es H o alquilo C₁₋₃ R³ es metilo y R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

En otra modalidad R¹ es H o acilo C₁₋₁₂ R² es etilo R³ es metilo y R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo a los métodos bien conocidos en la técnica de química orgánica en general y especialmente en la técnica de química de esteroides Ver por ejemplo Fried J y Edwards J A *Organic Reactions in Steroid Chemistry* Volumes I y II van Nostrand Reinhold Company New York 1972 y C Djerassi *Steroid Reactions* Holden Day Inc San Francisco 1963 El procedimiento sintético general utilizado

para preparar los compuestos descritos en los ejemplos de adelante se representan en el Esquema I. Las variaciones del esquema pueden fácilmente ser hechas por un experto en la técnica.

Esquema I



Sustrato A el material de partida para el procedimiento sintético que se muestra en el Esquema I se sintetiza en 4 etapas. Primero la adición conjugada de especies organometálicas (por ejemplo cupratos) a C17-estirato protegido-4,6-dien-3-onas suministra las 7 α -sustituídas estr-4-en-3-onas requeridas. Cantidades menores de 7 β -isómeros formados pueden ser removidos fácilmente por cromatografía o cristalización en esta etapa de la síntesis u ocasionalmente en etapas posteriores. Las estrenonas 7 α -sustituídas se aromatizan fácilmente al

utilizar por ejemplo procedimientos de halogenación/deshalogenación para 7 α estronas que luego de alquilación C3 y desprotección en C17 suministran el sustrato A

La cetona α β -insaturada C se obtiene luego de la oxidación del éter enol sililo B utilizando por ejemplo diacetato de paladio. La adición Michael a C utilizando una especie organometálica por ejemplo un cuprato dialquilo luego suministra el aducto D. La estrona metilo D luego de desprotección utilizando como por ejemplo complejo de dimetil sulfuro trifluoruro de boro y luego suministra el fenol E que se re protege como por ejemplo el éter sililo F. La adición de por ejemplo acetiluro de litio a la cetona F para dar el aducto G seguido por la remoción del grupo protector éter sililo utilizando por ejemplo fluoruro de amonio tetrabutilo puede luego suministrar el producto H deseado.

(Prodroga) derivados de los grupos hidroxilo libres de los compuestos G o H se obtienen fácilmente a partir de estos compuestos por procedimientos bien conocidos en la técnica por ejemplo por acilación utilizando cloruro de ácido carboxílico en la presencia de una base o por acilación utilizando ácido carboxílico en la presencia de un reactivo de acoplamiento tal como diciclohexilcarbodiimida etc seguido por la remoción del grupo protector éter sililo en el caso de los compuestos G.

Compuestos de la Fórmula I que tienen los grupos como se define en la reivindicación 1 y en donde R¹ y R⁴ son hidrógeno encontramos que tienen mejor selectividad consistentemente para el receptor estrógeno de α -subtipo combinado con una potencia de α receptor estrógeno es decir con una potencia igual a o mayor que 10% (con relación a 17 β -estradiol que tiene un EC₅₀ de

aproximadamente 4×10^{-11} M y por definición una potencia de 100%) Tal un compuesto es un agonista en el α receptor estrógeno y es al menos 10 veces menos activo en el β receptor de estrógeno y/o es un agonista parcial en el β receptor estrógeno con una eficacia igual a o menor del 60% de la activación máxima como se induce por el 17β - estradiol Esto resulta en alta selectividad funcional para el estrógeno α receptor es decir que activa selectivamente el α receptor estrógeno mientras que no o parcialmente solo activa el β receptor estrógeno

Los esteroides de la Fórmula I en donde R^1 y/o R^4 no es/son hidrógeno son prodrogas que no necesariamente cumplen las anteriores definiciones Estas prodrogas se convierten por procesos metabólicos dentro del cuerpo en compuestos en donde R^1 y R^4 son hidrógeno cuyos compuestos no cumplen dichas definiciones

Adicionalmente los ligandos selectivos (estrogénicos) de la presente invención sorprendentemente no inducen un alto un grado de proliferación endometrial (cambios similares a fase folicular) y pueden por lo tanto ser utilizados como un medicamento para tratamiento (largo plazo) y/o prevención de complicaciones (climaténicas) peri y/o postmenopáusicas y osteoporosis sin adición de un compuesto progestagénico El perfil de activación del receptor de estrógeno selectivo de los compuestos de la presente invención los hace adecuados para aplicación en terapia

La presente invención se relaciona adicionalmente con el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con receptor de

27
34

estrógeno o regulación o tratamiento o prevención de otras condiciones fisiológicas relacionadas con receptor de estrógeno

En un aspecto adicional la invención se relaciona con el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para terapia de reemplazo hormonal o tratamiento de hormonas. Tal uso es particularmente adecuado en mujeres para las indicaciones de complicaciones (climatéricas) pre y/o postmenopáusicas y osteoporosis.

En un aspecto adicional la invención se relaciona con el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para uso en contracepción. Para este propósito un compuesto de acuerdo con la invención se puede administrar como parte de un régimen de tratamiento que involucra también la administración de una cantidad apropiada de un progestágeno. Tales regímenes son bien conocidos en el campo de la contracepción.

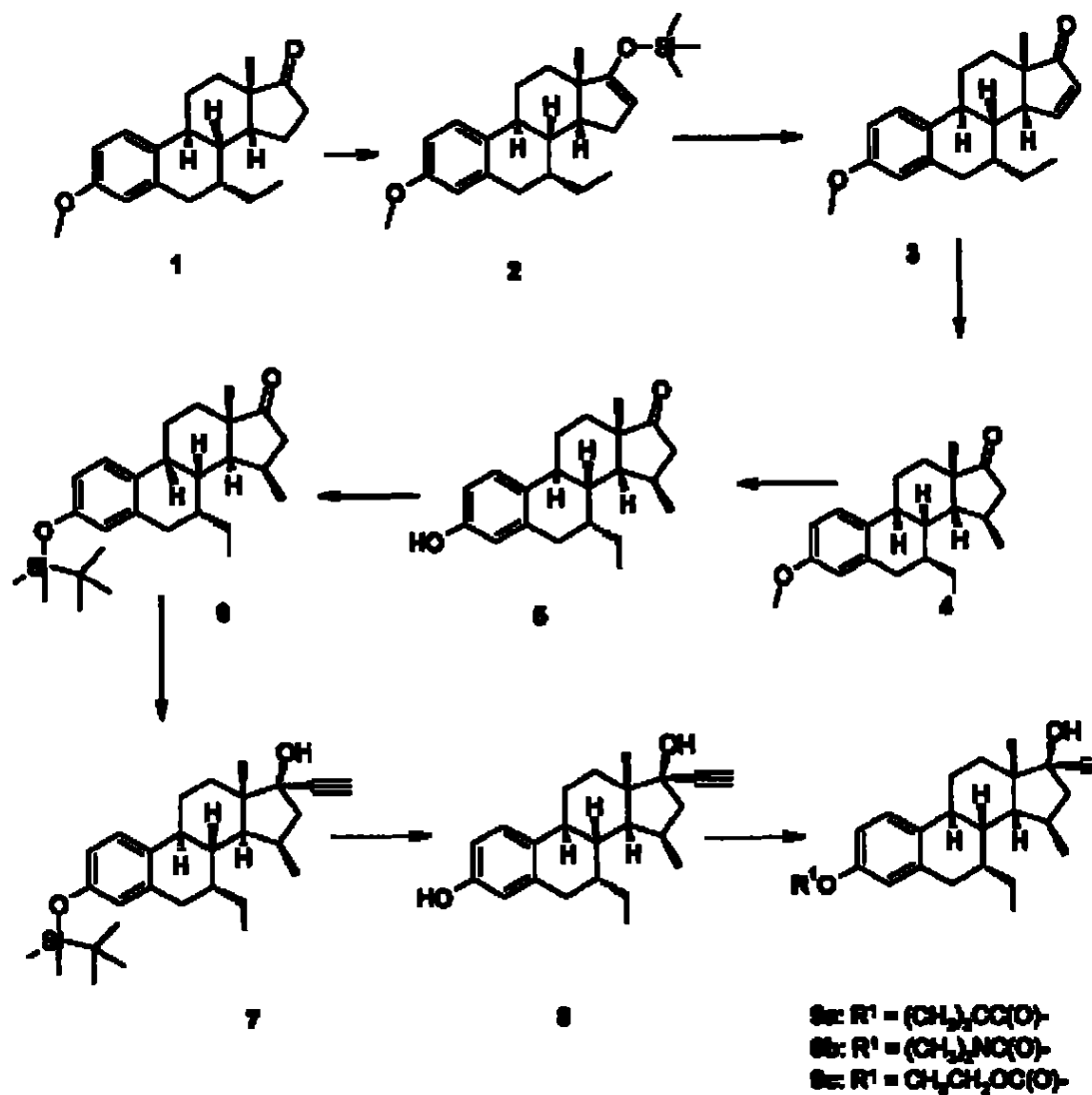
La administración de un compuesto de acuerdo con la invención será grandemente ayudado por la fabricación de formas de dosis adecuadas. La presente invención por lo tanto también se relaciona con una composición farmacéutica o forma de dosis que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención mezclado con (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como aquellos descritos en Gennaro et al. Remington *The Science and Practice of Pharmacy* 20^{ava} Edición Lippincott Williams y Wilkins 2000 ver especialmente parte 5 pharmaceutical manufacturing. Excipientes adecuados se describen por ejemplo en el Handbook of Pharmaceutical Excipients 2^a Edición Editors A. Wade and P. J. Weller American Pharmaceutical Association Washington The Pharmaceutical Press London 1994. Las mezclas de un

compuesto de acuerdo con la presente invención y (a) excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden comprimir en unidades de dosis sólidas tal como tabletas o se pueden procesar en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos compuestos también se pueden aplicar como una preparación de inyección en la forma de una solución suspensión emulsión o como un aerosol por ejemplo un aerosol nasal o bucal. Para hacer unidades de dosis por ejemplo tabletas el uso de aditivos convencionales. Tales como llenadores colorantes ligadores poliméricos y similares se contempla. En general cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable se puede utilizar. Los compuestos de la invención también se pueden incluir en un implante un anillo vaginal un parche en gel o cualquier otra preparación para liberación sostenida y/o inmediata.

Llenadores adecuados en el que las composiciones farmacéuticas se puede preparar y administrar incluyen lactosa almidón celulosa y derivados de estos y similares o mezclas de estos utilizados en cantidades adecuadas.

En cantidades de dosis de la presente invención estarán en el orden normal para los compuestos estrogénicos por ejemplo en el orden de 0.01 a 100 mg más en particular 0.1 a 10 mg por administración.

La presente invención se ilustra en los siguientes ejemplos.

Esquema II**Ejemplo 1**

Preparación de 7 α -etil 15 β -metil 19-nor 17 α preña 1,3,5(10)-trien 20-ine-3,17 β -diol (8) (ver Esquemali)

Preparación de 7 α -etil-3-metoxi-estra 1,3,5(10),15-tetraen 17-ona (3)

Se prepara 7 α Etil 3-metoxiestrona 1 de 17 β -17-(acetiloxi)-estra-4,6-dien-3-ona y bromuro de etilmagnesio en analogía con el método descrito en la EP 0869132 A1 (ver Ejemplo I y Esquema I Compuestos 1-5)

Se agrega en forma de gota una solución de 7 α -etil 3-metoxiestrona 1 (1 g) en THF (3 ml) a -60° C a una solución de LDA [preparada por adición de una solución 1.6 M de n BuLi en heptano (4.7 ml) a -50° C a diisopropilamina (2.1 ml) en THF (15 ml)] Se agita la mezcla durante 1/2 h a -60° C y luego se trata con cloruro de trimetilsililo (2 ml) Se calienta la mezcla de reacción a 0° C en un periodo de 1/2 hr y luego se vierte en a 10% de solución de NH₄Cl acuosa (100 ml) y se extrae con acetato de etilo. El lavado y secado (Na₂SO₄) seguido por concentración suministra sililenolato crudo 2 (1.1 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agrega a una solución de sililenoléter 2 (1.1 g) en acetonitrilo (15 ml) Pd(OAc)₂ (750 mg) Se calienta la mezcla a reflujo durante 15 minutos. Luego se agregan agua y acetato de etilo. la mezcla orgánica se filtra a través de Celita y se extrae el producto en acetato de etilo. El material orgánico así aislado se purifica al pasarlo a través de una columna de sílice pequeña. se eluye con heptano/acetato de etilo para dar el compuesto 3 (710 mg) como un aceite incoloro. R_f (1) 0.47 R_f(2) 0.80 R_f(3) 0.46 eluyente heptano /acetato de etilo 8/2 RMN (CDCl₃) δ 7.58 (1 H) 7.21 (1 H) 6.74 (1 H) 6.66 (1 H) 3.79 (3H CH₃O) 1.11 (s 3H 18-CH₃) 1.00 (t 3H etilo)

Preparación de 7 α -etil-15 β -metil 3-metoxi-estra 1,3,5(10) trien-17-ona (4)

Se agrega a una solución de 3 (300 mg) en THF seco (5 ml) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ anhidro (100 mg). Se agita la mezcla durante 2 min a 70°C seguido por adición en forma de gota de cloruro de metilmagnesio (1 M en THF 5 ml). Se calienta la reacción en 1/2 hr a 0°C y se apaga por la adición de 10% de solución de NH_4Cl acuosa. Se extrae el producto con acetato de etilo y luego se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo como eluyente para suministrar 4 como un sólido blanco (280 mg) p f $120-122^\circ\text{C}$ RMN (CDCl_3) δ 7.22 (1 H) 6.73 (1 H) 6.65 (1H) 3.79 (1 H) 1.20 (3H s 18CH₃) 0.98 0.96 (6H 2t 7 α y 15 β etilo)

Preparación de 7 α -etil 15 β -metil 3-r(trimetilsilil)oxil-estra 1,3,5(10) tren 17-ona

Se agrega a una solución de 4 (270 mg) en diclorometano (1 ml) complejo $\text{BF}_3\text{-DMS}$ (800 μl). Se agita la mezcla durante 1.5 h y luego se vierte en agua helada y se extrae con acetato de etilo. El residuo así obtenido se tritura con éter/heptano (1/1) para suministrar 5 (250 mg) como un sólido amorfo rosa claro R_f 0.27 (heptano/acetato de etilo 8/2). Se disuelve el material en DMF (3 ml) se agrega imidazol (300 mg) seguido por cloruro de t butildimetilsililo. Después de agitación durante 2 h a temperatura ambiente se completa la sililación. Se apaga la reacción por adición de agua helada seguido por extracción del producto con acetato de etilo. Purificación cromatográfica sobre una columna de sílice pequeña (heptano/acetato de etilo 9/1) da 6 (220 mg) como un aceite incoloro rígido R_f 0.60 (heptano/acetato de etilo 8/2) RMN (CDCl_3) δ 7.12(1H) 6.62 (1H) 6.18 (1H) 1.03 (s 3H 18 CH₃) 0.98 (s 9H terc butilsilil) 0.97 0.95 (2t 6H 7 α y 15 β etil) 0.20 (s 6H CH₃ sililéter)

Preparación de 7 α -etil 15 β metil 19-nor 17 α -pregna 1,3,5(10) tren-20 ine-3, 17 β -diol (8)

Una solución de Li-acetilida se genera por adición en forma de gota de n butillitio (1.6 M en hexano 5 ml) a 1,2-dibromoeteno (300 μ l) en THF seco (6 ml) a -80° C. Después de agitación durante 20 minutos se agrega una solución de 6 (220 mg) en THF (2 ml) se remueve el dispositivo de enfriamiento y se agita la reacción durante 1 hr a 0° C. Luego se agrega 5% de NH₄Cl (50 ml) seguido por extracción con acetato de etilo. Luego del paso del producto crudo a través de una columna de sílice pequeña (eluyendo con heptano/ acetato de etilo 8/2) compuesto 7 (180 mg) se obtiene como una espuma blanca en forma esencialmente pura. R_f 0.28 (heptano/acetato de etilo 8/2). R_f material de partida 0.48. RMN (CDCl₃) δ 7.14 (1 H), 6.62 (1 H), 6.57 (1 H), 2.60 (acetileno), 0.99 (s, 12H, 18-CH₃ y terc butilsilil), 0.95 y 0.86 (2xt, 3H etil), 0.20 (s, 6H dimetilsilil).

Se agrega a una solución de 7 (180 mg) en THF (1 ml) TBAF (1 M en THF 0.7 ml). Se agita la mezcla durante 15 mins y luego se vierte en 10 % de NH₄Cl acuoso (20 ml). Se extrae el producto con acetato de etilo y se pasa a través de una columna de sílice pequeña utilizando heptano/acetato de etilo 7/3 como eluyente para dar 8 (120 mg) como material amorfo. RMN (DMSO D₆) δ 8.89 (s, OH fenólico), 7.08 (1H), 6.5 (1H), 6.43 (1 H), 5.34 (s, 1H, 17-OH), 0.84 (s, 3H, 18-CH₃), 0.80 y 0.90 (2xt, 6H, 15 β y 7 α etil).

Ejemplo 2

Preparación de 3 pivaloiloxi 7 α -etil 15 β -metil 19 nor 17 α pregna 1,3,5(10)-tren-20-ine-17 β -ol (9a)

Se disuelve el compuesto **8** (300 mg) en pindina (10 ml). Se agrega en forma de gota cloruro de pivaloilo (1.5 eq). Después de 2 hrs se apaga la mezcla de reacción con agua. La mezcla de reacción se concentra, se redissuelve en acetato de etilo y se extrae con bicarbonato de sodio acuoso y agua. Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (heptano- acetato de etilo (1:0 $\rightarrow$ 4:1)) para dar **9a** puro (347 mg). RMN (CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H, pivaloilo), 1.08 (d, 3H, 15 β -Me), 1.02 (s, 3H, 18-Me), 0.94 (t, 3H, 7-etil).

Se preparan los compuestos **9b** (289 mg, RMN (CDCl_3) δ 3.0 y 3.08 (2 x s, 6H, NMe_2), 1.08 (d, 3H, 15 β -Me), 1.02 (s, 3H, 18-Me), 0.93 (t, 3H, 7-etil)) y **9c** (283 mg, RMN (CDCl_3) δ 4.32 (q, 2H, OCH_2CH_3), 1.38 (d, 3H, OCH_2CH_3), 1.08 (d, 3H, 15 β -Me), 1.02 (s, 3H, 18-Me), 0.93 (t, 3H, 7-etil)) en forma similar pero utilizando cloruro *N,N*-dimetilcarbamoilo y cloruro de etiloxycarbonilo respectivamente.

Ejemplo 3

La actividad agonística de los compuestos en receptores de estrógeno se determina en un bioensayo *in Vitro* con células de ovario de Hámster Chino recombinante (CHO) cotransfectadas con el receptor de estrógeno humano α (hER α) o β (hER β), el promotor de oxitocina de rata (RO) y el gen reportero luciferasa (LUC). La potencia del compuesto de ensayo para estimular la transactivación de la enzima luciferasa mediada por vía de los receptores de estrógeno hER α o hER β es decir la transactivación agonística estrogénica se expresa como porcentaje (%) con relación al EC_{50} del estrógeno estándar 17 β -estradiol (compuesto de ensayo de potencia = (17 β -estradiol EC_{50} / compuesto de

ensayo EC_{50}) x 100%) La eficacia es decir la cantidad de activación máxima del receptor por un compuesto se expresa como porcentaje (%) con relación a la activación máxima como se induce por el estrógeno estándar 17β -estradiol (eficacia del compuesto de ensayo = (compuesto de ensayo de activación máxima/activación 17β -estradiol) x 100%) Una descripción más detallada de la metodología se puede encontrar en De Gooyer M E Deckers G H Schoonen W G E J Verheul H A M y Kloosterboer H J *Steroids* Vol 68 2003 pp 21-30

La selectividad $ER\alpha/ER\beta$ se define como la proporción $ER\alpha$ potencia/ $ER\beta$ -potencia Los compuestos de la invención son agonísticos en el α receptor estrógeno con una potencia igual a o mayor que 1 0% (con relación a 17β -estradiol) y son al menos 10 veces menos activos en el β -receptor estrógeno (selectividad $ER\alpha/ER\beta$ es igual a o mayor que 10) y/o son agonistas parciales del β -receptor de estrógeno con una eficacia igual a o menor del 60% de la activación máxima como se induce por el 17β -estradiol

Evaluación histopatológica de tejido uterino de mono Cinomólogo se desarrolla por un patólogo después de un tratamiento oral de 8 semanas con el compuesto de ensayo en cuatro animales por grupo de tratamiento El Compuesto Comparativo X se dosifica una vez diariamente en 40 μ g/kg Compuesto Comparativo Y en 200 μ g/kg y Compuesto 8 en 40 y 200 μ g/kg Las siguientes características morfológicas se examinan en secciones teñidas H&E basado en fases uterinas del ciclo menstrual normal en monos Cinomólogos

A Cambios similares a fase folicular

- pérdida de estroma endometrial
- glándula endometrial recta

~~92~~
42

- hipertrofia de epitelio endometrial
- figuras mitóticas
- hipertrofia de miometrio
- angiogénesis temprana (brote o proliferación temprana)
- secreción basal

B Cambios similares a fase luteal

- células estromales alargadas pseudodecidualmente
- plegado de glándulas endometriales
- angiogénesis tardía (formación de arteria en espiral)
- vacuolación de epitelio endometrial
- secreción luminal

C Endometrio (atrófico) no estimulado u ovanectomizado

- estroma endometrial compacto
- atrofia de epitelio endometrial
- atrofia de glándulas endometriales
- atrofia de miometrio

La severidad de cada uno de estos hallazgos mencionados anteriormente se clasifica utilizando una escala de graduación

- grado 0 hallazgo no presente
- grado 1 mínimo muy poco muy pequeño
- grado 2 ligero poco pequeño
- grado 3 moderado número moderado tamaño moderado
- grado 4 marcado mucho grande

- grado 5 masivo número extensivo tamaño masivo

Para cada animal se hace esta graduación. Luego la clasificación promedio por grupo de tratamiento se calcula para cada característica. Finalmente una clasificación promedio por categoría atrófico folicular o similar a fase luteal se calcula del promedio de características individuales. Un perfil de seguridad endometrial favorable para un compuesto se caracteriza por menos actividad similar a fase folicular inducida por compuesto combinada con más características similares a fase luteal y/o endometrio atrófico.

Los datos para los compuestos 8 y para los Compuestos Comparativos X (17 α etinil-17 β - estradiol Fórmula I en donde R¹ R⁴ son todos H) e Y (17 β -estradiol) se presentan en la Tabla 1 (datos celulares in Vitro) y la Tabla 2 (datos in vivo)

Tabla 1

Compuesto	Potencia ER α (%)	Potencia ER β (%)	Eficacia ER α (%)	Eficacia ER β (%)
8	23 45	1 54	40	15 2
X	102 8	20 70	104	5 0
Y	100 0	100 0	100	1 0

Los resultados mostrados en la Tabla 1 demuestran que los compuestos de la invención tienen una selectividad funcional consistentemente mejor para el receptor de estrógeno del subtipo α combinado con una alta potencia del α receptor de estrógeno es decir que activa selectivamente el α receptor de estrógeno mientras que no activa o activa solo parcialmente el β -receptor estrógeno. El compuesto 8 muestra una potencia α receptor de estrógeno de

~~344~~
44

23 45% y es 15 2 veces selectivo para el α receptor de estrógeno sobre el β -receptor de estrógeno y es un agonista parcial en el β receptor de estrógeno con una eficacia del 40% Compuestos altamente relacionados 17 α -etnil 17 β -estradiol (Compuesto X) y 17 β -estradiol (Compuesto Y) muestran igual preferencia para ambos subtipos de receptor de estrógeno y son agonistas completos en el β -receptor de estrógeno

Tabla 2

Compuesto	Perfil endometrial de mono (clasificación)		
	Folicular	Luteal	Atrófico
8 40 μ g/kg	0 0	0 0	3 0
8 200 μ g/kg	0 5	0 2	2 3
X 40 μ g/kg	2 8	0 4	0
Y 200 μ g/kg	3 6	0 2	0

El perfil de seguridad endometrial favorable de los compuestos de la invención es sorprendente ya que los compuestos relacionados cercanamente 17 α -etnil 17 β -estradiol y 17 β -estradiol ambos estimulan el endometrio como se demuestra en la Tabla 2 por signos claros de actividad similar a fase folicular solo con actividad a fase luteal marginal y por lo tanto sin endometrio atrófico

Ejemplo 4

El comportamiento sexual en ratas hembras es dependiente de las hormonas En las ratas femeninas inicializadas con estrógeno la progesterona mejora claramente el comportamiento sexual femenino o lordosis Sin embargo la progesterona no es efectiva en inducir lordosis en hembras ovanectomizadas que no han recibido

~~45~~
45

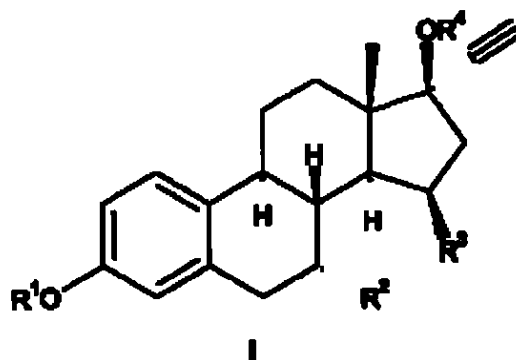
estrógeno (ver también J B Becker S M Breedlove y D Crews (Eds)
Behavioral Endocrinology 1992 pp 82 84)

La capacidad de los compuestos de ensayo para facilitar el comportamiento de lordosis inducida por progesterona en ratas ovariectomizadas femeninas se utiliza para demostrar la actividad estrogénica in vivo luego de dosis oral de tales compuestos. Las hembras se pretratan durante 3 días con compuestos de ensayo seguidos por tratamiento con un progestágeno en el cuarto día. Cuatro horas después de tratamiento con progesterona el comportamiento sexual de la rata hembra se mide en la presencia de una rata macho al contar el número de respuesta de lordosis durante 10 minutos.

Prodrogas de compuesto 8 en donde R¹ es pivaloilo (Compuesto 9a) R¹ es dimetil-carbamoylo (Compuesto 9b) o R¹ es etoxycarbonilo (Compuesto 9c) todos demuestran ser compuestos estrogénicos activos luego de dosificación oral en 1 mg/kg por día.

REIVINDICACIONES

- 1 Un compuesto de esteroide 15 β -sustituido de Fórmula I



en donde R¹ es H alquilo C¹ acilo di (alquil C₁₋₅)aminocarbonilo (alquil C₁₋₅)oxycarbonilo o sulfamoilo

R² es H alquilo C₁₋₃ alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃ cada uno de los cuales puede ser sustituido con un halógeno

R³ es alquilo C₁₋₂ etenilo o etinilo cada uno de los cuales puede ser sustituido con un halógeno y R⁴ es H o acilo C₁ C₁₂

- 2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado en que R² es alquilo C₁₋₃ alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃ cada uno de los cuales puede ser sustituido con un halógeno

- 3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 caracterizado en que R¹ y R⁴ son ambos H

- 4 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable

- 5 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 3 para uso en terapia
- 6 El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con receptor de estrógeno o regulación o tratamiento o prevención de otras condiciones fisiológicas relacionadas con receptores de estrógeno
- 7 El uso de acuerdo con la reivindicación 6 para la fabricación de un medicamento para tratamiento de hormona
- 8 El uso de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado en que el tratamiento de hormona es para complicaciones climatéricas
- 9 El uso de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado en que el tratamiento de hormona es para osteoporosis
- 10 El uso de acuerdo con la reivindicación 6 para la fabricación de un medicamento para uso en contracepción

ESTEROIDES 15 β -SUSTITUIDOS QUE TIENEN ACTIVIDAD ESTROGÉNICA
SELECTIVA

RESUMEN

La invención suministra compuestos de esteroides 15 β -sustituidos que tienen actividad de receptor de estrógeno selectiva de acuerdo con la Fórmula (I) en donde R¹ es H alquilo C₁₋₅ acilo C₁₋₁₂ di-(alquil C₁₋₅)aminocarbonilo (alquil C₁₋₅)oxycarbonilo o sulfamoylo R² es H alquilo C₁₋₃ alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃ cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con un halógeno R³ es alquilo C₁₋₂ etenilo o etinilo cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con un halógeno y R⁴ es H o acilo C₁₋₁₂

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2004 847 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/EP2005/054368	International filing date (day/month/year) 05/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/09/2004
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 3 sheets.

2.0

☒ 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 38.2(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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/054368

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07J1/00 A61K31/56 A61P5/00

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)
C07J

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

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

EPO-Internal CHEM ABS Data WPI Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 5 686 437 A (LABRIE ET AL) 11 November 1997 (1997-11-11) Scheme 3 example 11 compounds EM 138 EM 108	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

23 January 2006

Date of mailing of the international search report

02/02/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P B 5518 Patentplan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31 70) 340-3018

Authorized officer

Friebe1 F

51

International Application No.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5686437	A	11-11-1997	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To	01 FEB 2006
Behandelt door	LBQ
Adm. afgehandeld	0
Bekend d.d.	
afg.	
Wanneer d.d.	
Afgegeven	02

see form PCT/ISA/220

TK

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

Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/EP2005/054368	International filing date (day/month/year) 05 09 2005	Priority date (day/month/year) 08 09 2004	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07J1/00 A61K31/58 A61P5/00			
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 66 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/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date whichever expires later

For further options see Form PCT/ISA/220

3 For further details see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA	Authorized Officer
 European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 apmu d Fax +49 89 2399 4465	Friebel F Telephone No +49 89 2399-8552

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No
PCT/EP2005/054368

Box No 1 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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/EP2005/054368

**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 10
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1 10
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 10
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

31

55

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2005/054368

point V

The application claims 17 α pregna 1 3 5(10) tnen 20 yne denvatives which are substituted at C-15 of the steroid skeleton (in β -position) by methyl ethyl ethenyl or ethinyl (opt subst by halogen) Said steroids exhibit an affinity for estrogen receptors with a high selectivity for the estrogen receptor α subtype for compound 8 according to Tab 1 of the description the ER α /ER β selectivity is 15 2

C-20 α ethinylated estrogens with this substitution pattern are new and there is no hint to such compounds in the prior art The subject matter of Claims 1 to 10 is deemed to meet the requirements of Art 33(2) (3) PCT

2-1

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2006 (22 09 2006)	To KRAAK Hajo NV Organon P O Box 20 NL-5340 Bh Oss PAYS-BAS	11 OKT 2006 Behandeld door LBR Adm opgeleverd 7 Bericht d d aan Beantw d d Aflagen
Applicant's or agent's file reference 2004 847_WO	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2005/054368	International filing date (day/month/year) 05 September 2005 (05 09 2005)	

1 The following indications appeared on record concerning

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

Name and Address AKZO NOBEL NV Velperweg 76 NL-6824 BM Arnhem Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No +31 (0)412 686380	
	Facsimile No +31 (0)412 650 592	
	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 Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No. +31 (0)412 686380	
	Facsimile No +31 (0)412 650 592	
	Teleprinter No	

3 Further observations, if necessary

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 Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Saadallah Soumia Facsimile No +41 22 338 70 80 Telephone No. +41 22 338 84 21
--	---

58
57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 8001 6089

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 17,074
FECHA FEBRERO 7 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07 023405-00000-0000
Fee 2007-03-08 18:24:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTE/MI
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 58

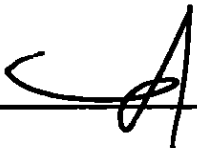
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Ir PAGO
JAVELER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 001 0-6	57674 6	27/02/ 007	49, 34 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	REN°IS°ICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5440	01-0	SOLICITUDES	
		TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	482,000 00
		TOTAL	\$ 482,000 00

SON CUA ROC ENTOS OCHEN A Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

COLO 06299 841 007 6

59
58



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-023405- -00000-0000
Feb. 2007-03-08 16:24:55 Dep 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTE/II
Evs 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios 58
REQ. - - - - -
PCT
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
ADMISSION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nery
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

59

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 60

2020
Bogotá D C

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

REFERENCIA	Radicación No	07 23405
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/054368
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	2980
	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

03 MAYO 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11