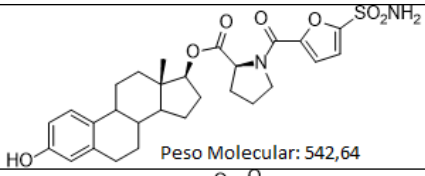
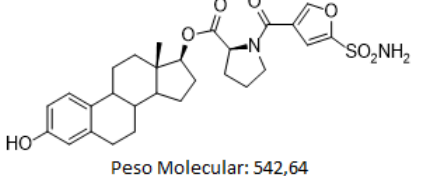
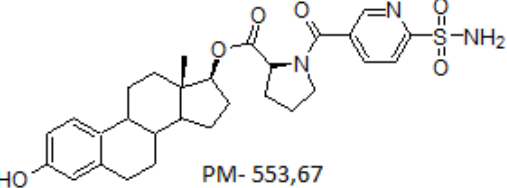
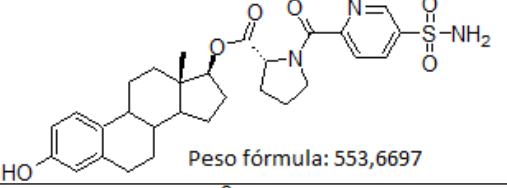
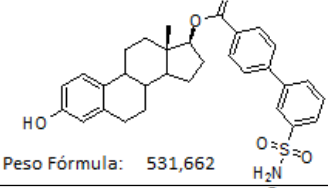
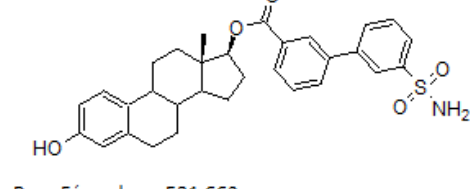
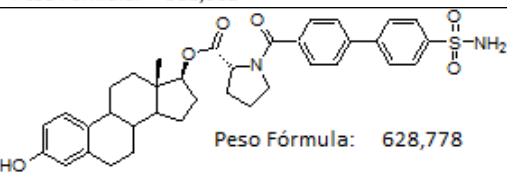


ACTIVIDAD BIOLÓGICA HETEROARILO - BIARILO

Tabla 1: Incremento del peso uterino después de la dosificación del profármaco oral en ratas hembras ovariectomizadas.

Estructura química	Incremento del Peso Uterino Seco 1,0 µg (%)	Incremento del Peso Uterino Seco 10 µg (%)	Incremento del Peso Uterino Seco 100 µg (%)	hCA II Cl ₅₀ nM
 Peso Molecular: 542,64	233	311 327	346	250
 Peso Molecular: 542,64	248	314 313	338	7
 PM- 553,67	151	259		250
 Peso fórmula: 553,6697		268		5000
 Peso Fórmula: 531,662				10000
 Peso Fórmula: 531,662	134	291 271	325	255
 Peso Fórmula: 628,778	114	321 298	335	290

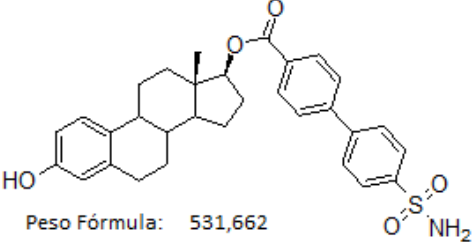
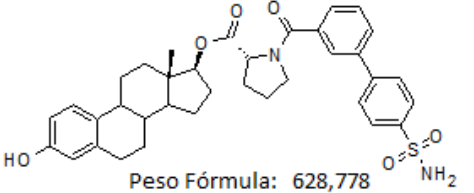
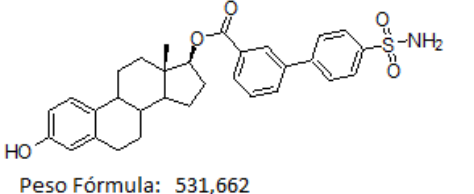
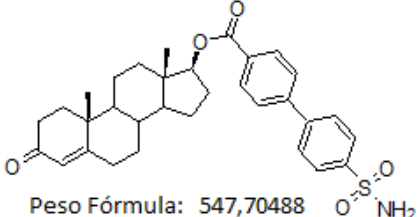
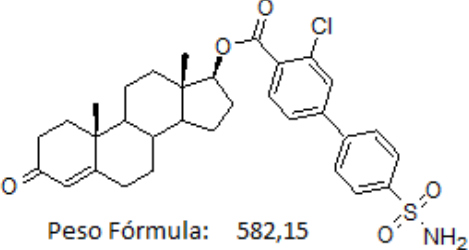
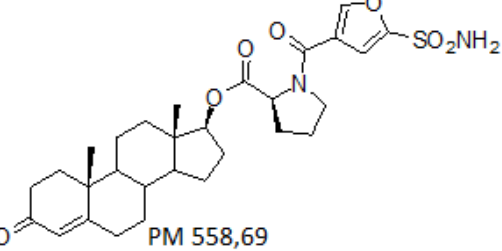
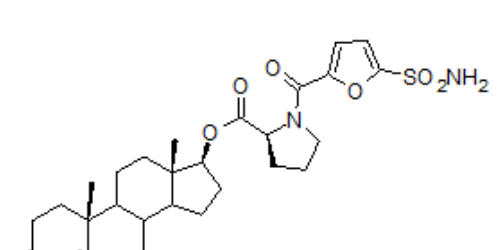
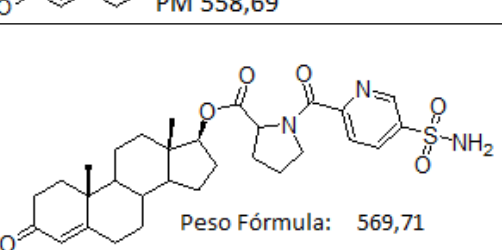
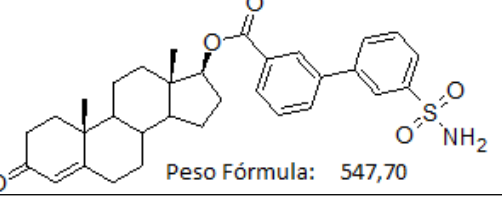
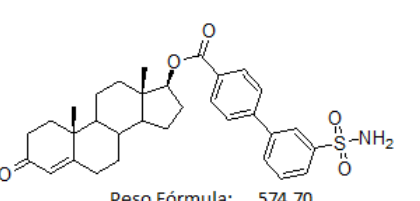
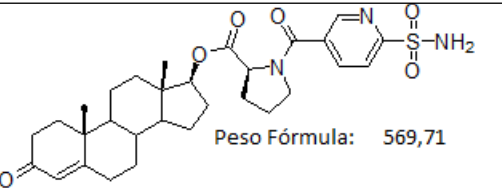
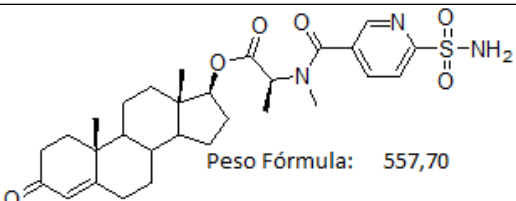
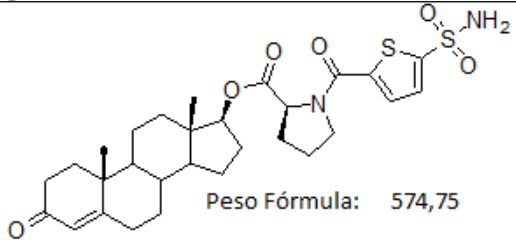
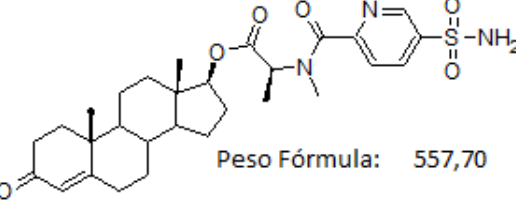
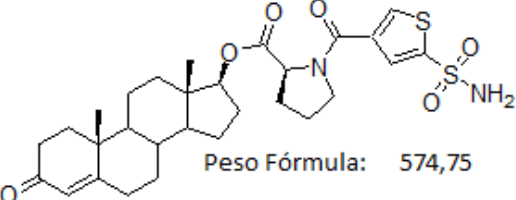
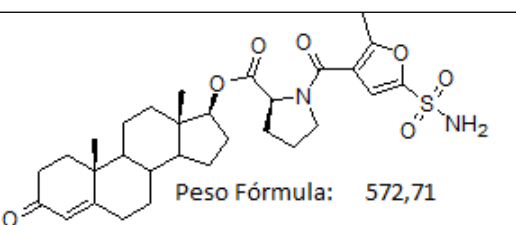
 Peso Fórmula: 531,662		103		110
 Peso Fórmula: 628,778		153		120
 Peso Fórmula: 531,662		128		245

Tabla 2: Incremento del peso prostático después la dosificación del profármaco oral en ratas macho castrados.

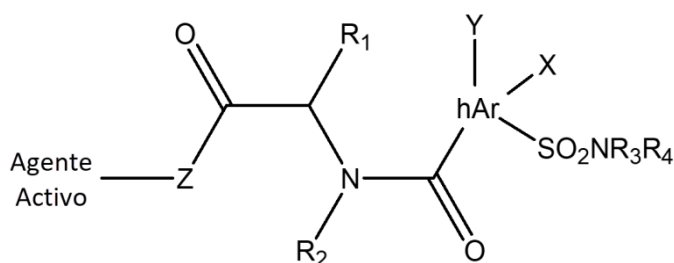
Control (no fármaco)	11	
	19,8	510

 Peso Fórmula: 547,70488		
 Peso Fórmula: 582,15	13,6	515
 PM 558,69	25,9	74
 PM 558,69	17,7	255
 Peso Fórmula: 569,71	24,4	125
 Peso Fórmula: 547,70	19,2	
 Peso Fórmula: 574,70	10,9	
 Peso Fórmula: 569,71	23	257

 Peso Fórmula: 557,70	19	230
 Peso Fórmula: 574,75	15	259
 Peso Fórmula: 557,70	28	262
 Peso Fórmula: 574,75	23	245
 Peso Fórmula: 572,71	13	175

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto amino derivado que tienen la siguiente fórmula general (I):



R₁ es H, C₁ – C₁₂ alquilo, C₃ – C₁₂ cicloalquilo, fenilo, o halógeno;

hAr es C₆-C₁₀ arilo o un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R₂ es H o C₁-C₁₂ alquilo;

R₁ y R₂ se pueden unir para formar un anillo de 3-7 miembros con hasta un heteroátomo;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H o C₁-C₁₂ alquilo;

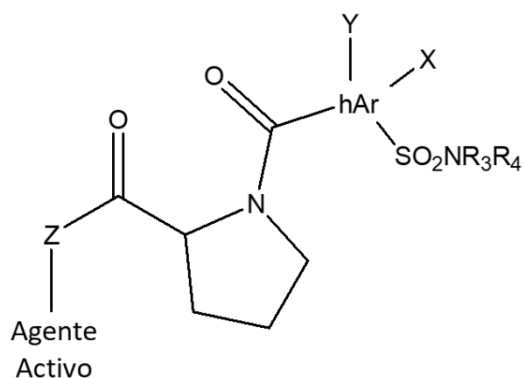
X e Y son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, C₁-C₁₂ alquilo;

Z es O o NR₁;

O = C-(CH)_n-R₁ está en configuración R o S; y

Agente Activo es un andrógeno, un estrógeno o una progestina.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura:



3. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es C_1 - C_{12} alquilo.
4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R_1 es isopropilo.
5. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde R_1 es metilo.
6. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde hAr es tiofeno, piridina, isoxazol, ftalamida, pirazol, indol, o furano.
7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde hAr es piridina o furano.
8. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde hAr es bifenilo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones 1-8 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 16026067

Asunto: Solicitud de patente para: PROFÁRMACOS DE FORMACIÓN DE
COMPUESTOS DERIVADOS DE SULFONAMIDA ESTEROIDALES

Solicitante: EVESTRA, INC.

Fecha de solicitud: 04 de febrero de 2016

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 6538, notificado por fijación en lista el 30 de mayo de 2018, estando en el plazo establecido para esto toda vez que solicité prórroga el 27 de agosto de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminó la referencia a los subíndices n, m y L de la Reivindicación 1, así como los sustituyentes de R_1 : “alquilo, cicloalquilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo”; los sustituyentes de hAr: “arilo, heteroarilo, alquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo”; así como los sustituyentes de X y Y: “arilo, heteroarilo”.
- Se incluyó en la Reivindicación 1 la expresión “ R_1 es H C_1-C_{12} alquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, fenilo, o halógeno; hAr es C_6-C_{10} arilo o un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S”, con base en

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

las enseñanzas de las páginas 7, líneas 15 – 16; 8, líneas 4 – 5 y 18 – 22; y, 9, líneas 14 – 19.

- Así mismo, se modificó el sustituyente "*alquilo*" a "C₁-C₁₂ *alquilo*" en el Capítulo Reivindicatorio, con base en la página 7, líneas 15 – 16 del Capítulo Descriptivo.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

El Examinador considera que la Reivindicación 1 no es clara debido a que hace referencia a los subíndices n, m y L.

En relación con este señalamiento, solicito amablemente que se tenga esta objeción como superada, teniendo en cuenta que toda referencia a dichos subíndices ha sido completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio, como lo detallé en el numeral I de este memorial.

Adicionalmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones 1 y 3 no son concisas y carecen de sustento, argumentando que los sustituyentes tales como "*alquilo, cicloalquilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo, alquilheteroarilo*" conlleva a un número indefinido de compuestos.

Sobre este particular, me permito indicar que el alcance de la Reivindicación 1 ha sido limitado como se detalla en el numeral I de este memorial, toda vez que los sustituyentes objetados por el Examinador fueron eliminados de la Reivindicación 1 y delimitados con base en las enseñanzas del Capítulo Descriptivo.

Finalmente, el Examinador señala que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 y 6 a 8 carece de sustento ya que los ejemplos de la solicitud no indican que exista una conservación de actividad cuando se propone intercambiar hAr por tiofeno, piridina, isoxazol, ftalamida, pirazol, indol, furano o bifenilo.

A este respecto me permito indicar que el Artículo 30 de la Decisión 486 señala que la materia reclamada debe tener debido soporte en el Capítulo Descriptivo de esta solicitud. En el presente caso, el compuesto amino derivado de las Reivindicaciones 1, 6 y 8 tienen debido soporte en las páginas 6, líneas 21 a 23; 9 y 10 del Capítulo Descriptivo. Ahora bien, con base en lo anterior, me permito indicar que las reivindicaciones referidas cumplen los requisitos estipulados en la Decisión 486, la cual no establece como requerimiento legal la presentación de evidencia experimental de la actividad biológica de todas las posibles realizaciones de la materia reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, con el fin de resaltar el efecto técnico de la presente invención, adjunto a este memorial presento 2 Informes Experimentales, en los cuales se evidencia el efecto bioquímico alcanzado por una variedad de sustituyentes heteroaril (hAr), así como la realización de diferentes modalidades preferidas del compuesto reclamado.

En conclusión, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

I. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un tercer examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

II. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones.
2. Recibo de pago en línea por concepto de Examen de Patentabilidad adicional.
3. Informe Experimental 1 titulado *“ACTIVIDAD BIOLÓGICA HETEROARILO - BIARILO”*.
4. Informe Experimental 2 titulado *“PROFÁRMACOS HETEROARILO – BIARILO”*.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

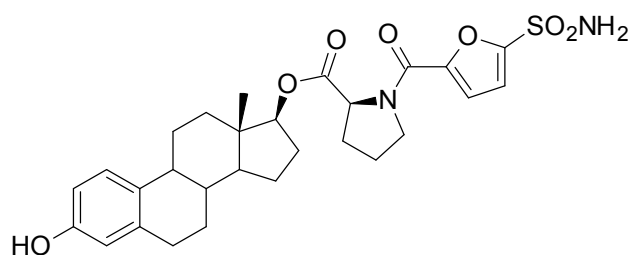
C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

PROFÁRMACOS HETEROARILO - BIARILO

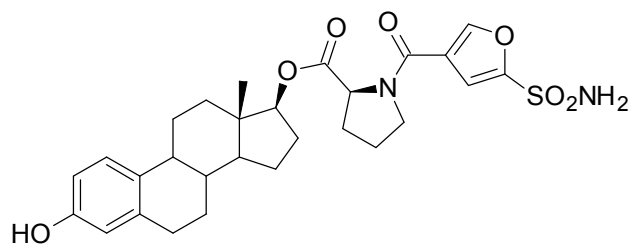
Los compuestos fueron preparados según el esquema general presentado en la patente de profármaco con materiales disponibles en el comercio. Los profármacos de estradiol fueron sometidos a prueba en ratas hembras ovariectomizadas y se monitoreó el incremento de peso de los ovarios después de la administración oral de los profármacos. Los profármacos de testosterona fueron sometidos a prueba en ratas macho castrados y se monitoreó el incremento de peso de las próstatas después de la administración oral de los profármacos.

Datos analíticos de los compuestos preparados:



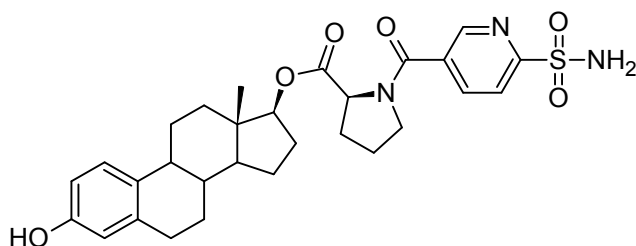
(2S)-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-il) 1-(5-sulfamoilfurano-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 7,96 (bs, 2H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H) 7,04-7,00 (m, 1H), 6,50 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,43 (bs, 1H), 4,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 0,73 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3252, 2917, 1721, 1611, 1494, 1418, 1351, 1217, 1171, 613. Rotación Óptica $[\alpha]_{\text{D}^{20}} +4$ MeOH.



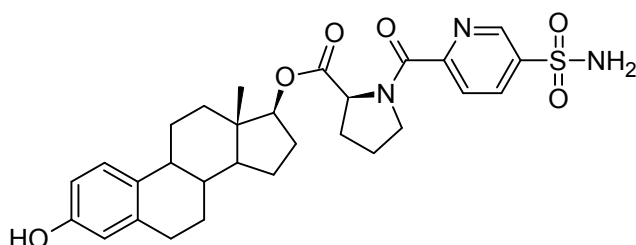
(2S)-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-il) 1-(5-sulfamoilfurano-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H) 7,94 (bs, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,66 (t, $J = 6,0\text{ Hz}$, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,89 (t, $J = 6,6\text{ Hz}$, 2H), 0,75 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3244, 2921, 1721, 1607, 1565, 1435, 1351, 1158, 1171, 747, 621. Rotación Óptica $[\alpha]_{\text{D}^{20}} +2$ acetona.



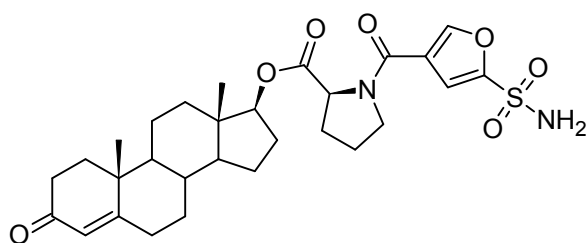
(8 ξ ,9 ξ ,14 ξ ,17 β)-3-hidroiestra-1(10),2,4-trien-17-il 1-[(6-sulfamoilpiridin-3-il)carbonil]-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 8,29 – 8,24 (m, 1H), 8,13 – 7,98 (m, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,07 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 1,8\text{ Hz}$, 1H), 4,78 – 4,72 (m, 1H) 4,63 - 4,54 (m, 1H), 0,86 - 0,71 (m, 3H). IR (cm^{-1}): 3248, 1729, 1616, 1435, 1347, 1171. Rotación Óptica $[\alpha]_{\text{D}^{20}} -20$ MeOH. Punto de Fusión: 169,5-172,3.



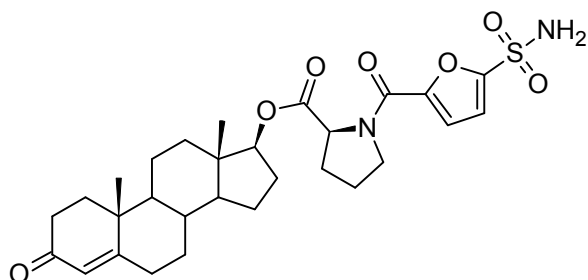
(8 ξ ,9 ξ ,14 ξ ,17 β)-3-hidroiestra-1(10),2,4-trien-17-il 1-[(5-sulfamoilpiridin-2-il)carbonil]-D-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,86 – 8,82 (m, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,11 – 7,93 (m, 1H), 7,75 (bs, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 6,54 – 6,45 (m, 2H), 5,09 – 4,98, 4,72 – 4,65 (doble pico, m, 1H) 4,58 - 4,50 (m, 1H), 3,83 – 3,62 (m, 2H), 0,89 - 0,70 (m, 3H). IR (cm^{-1}): 3236, 1721, 1616, 1435, 1343, 1280, 1209, 1171, 613. Rotación Óptica $\alpha_{\text{D}^{20}} -6$ MeOH. Punto de Fusión: 163,5-167,7.



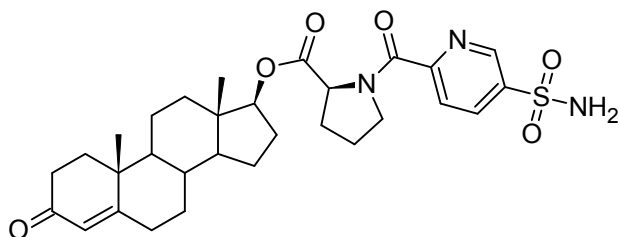
(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-oxoandrost-4-en-17-il 1-(5-sulfamoylfurano-3-carbonyl)-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,11(s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,58 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 8,4 Hz, 4,5 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,74 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3215, 2942, 1733, 1658, 1611, 1568, 1431, 1350, 1188, 1166, 751, 625. Rotación Óptica α_D^{20} +28 1,4-dioxanos. Punto de Fusión: 223-227.



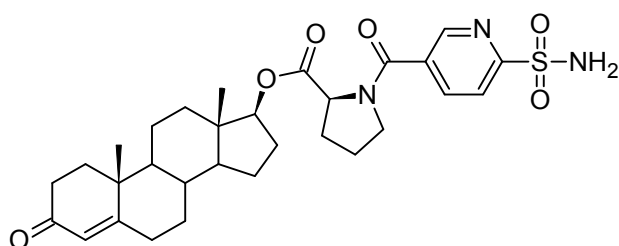
(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-oxoandrost-4-en-17-il 1-(5-sulfamoylfurano-2-carbonyl)-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ [7,98 (rotámero mayor, s, 1,5H), 7,86 (rotámero menor, s, 0,5H)], [7,22 (rotámero mayor, d, J = 3,6 Hz 0,8H), 7,02 (rotámero menor, d, J = 3,6 Hz, 0,2H)], 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,14 – 5,13 (rotámero menor, m, 0,25H), 4,60 – 4,42 (rotámero mayor, m, 1,75 H), 3,88 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 1,14 (s, 3H), 0,74 – 0,72 (m, 3H). IR (cm^{-1}): 3298, 2942, 1739, 1658, 1611, 1568, 1422, 1368, 1188, 1181, 747, 616. Rotación Óptica $[\alpha]_D^{20}$ +21, 1,4-dioxanos. Punto de Fusión: 236-239.



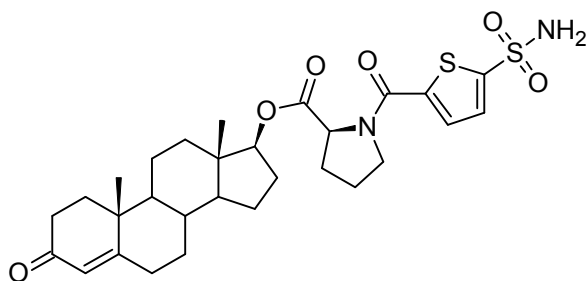
(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-oxoandrost-4-en-17-il 1-(5-sulfamoylpiridina-2-carbonyl)-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ [9,00 (rotámero, dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 0,5H), 8,81 (rotámero, dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz 0,5H)], 8,32 (td, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), [8,08 (rotámero, dd, $J = 8,4, 0,6$ Hz, 0,5H), 7,92 (rotámero, dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 0,5H)], 7,76 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,07 – 4,96 (rotámero menor, m, 0,5H), 4,63 – 4,42 (rotámero mayor, m, 1,5 H), 3,76 – 3,65 (m, 2 H), 1,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 3H). IR (cm $^{-1}$): 3358, 3237, 2942, 1732, 1631, 1557, 1429, 1368, 1172, 865, 693, 639, 605. Rotación Óptica $[\alpha]_D^{20} +2$, 1,4-dioxanos. Punto de Fusión: 187-190.



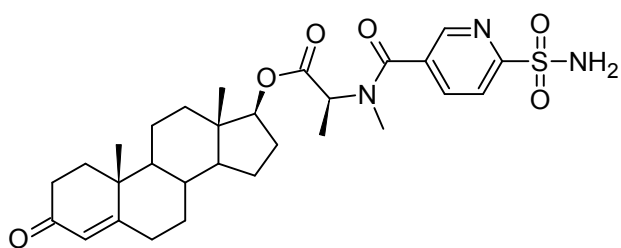
(8 ξ ,9 ξ ,14 ξ ,17 β)-3-oxoandrost-4-en-17-il 1-(6-sulfamoylpiridina-2-carbonyl)-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ [8,84 (rotámero mayor, d, $J = 1,5$ Hz, 0,8H), 8,72 (rotámero menor, d, $J = 1,2$ Hz 0,2H)], 8,22 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 2H) 3,57 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 1,14 (s, 3H), 0,78 (s, 3H). IR (cm $^{-1}$): 3241, 3080, 1732, 1628, 1430, 1343, 1177, 727, 612.



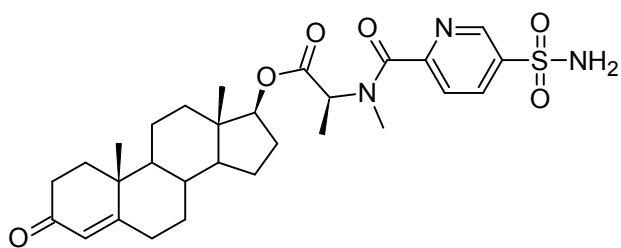
(8 ξ ,9 ξ ,14 ξ ,17 β)-3-oxoandrost-4-en-17-il 1-(5-sulfamoyltiofeno-2-carbonyl)-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (rotámero, d, $J = 9,0$ Hz, 0,33 H), 7,87 (s, 2H), 7,72 (rotámero, d, $J = 9,0$ Hz, 0,33 Hz), 7,60 (dd, $J = 30,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,53 – 7,34 (rotámero, m, 0,33H), 5,62 (s, 1H), 4,65 – 4,44 (m, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).



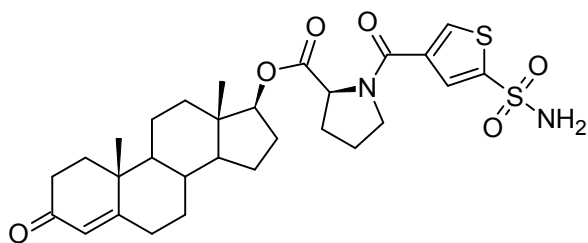
(8 ξ ,9 ξ ,14 ξ ,17 β)-3-oxoandrost-4-en-17-il *N*-metil-*N*-(6-sulfamoilpiridina-3-carbonil)-L-alaninato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, $J = 25,8$ Hz, 1H), 8,14 – 7,94 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,91 (rotámero, q, $J = 3,3$ Hz, 0,5 H), 4,62 – 4,40 (rotámero + 1, m, 1,5H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).



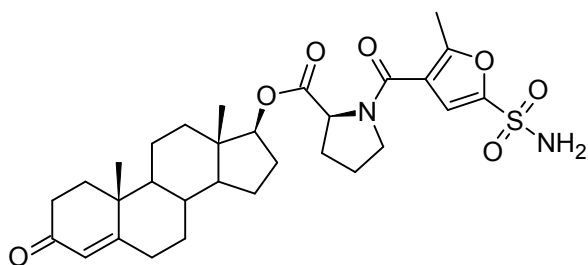
(8 ξ ,9 ξ ,14 ξ ,17 β)-3-oxoandrost-4-en-17-il *N*-metil-*N*-(5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-L-alaninato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (rotámero, dd, $J = 2,1, 0,9$ Hz, 0,5H), 8,89 (rotámero, dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 0,5H), 8,31 (ddd, $J = 14,1, 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 3H), 5,63 (s, 1H), 4,91 (rotámero, q, $J = 7,8$ Hz, 0,5H), 4,63 – 4,49 (rotámero + 1, m, 1,5H), 2,91 (d, $J = 9,3$ Hz, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,78 (d, $J = 13,5$ Hz, 3H).



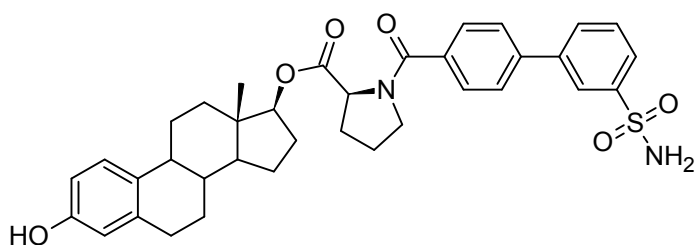
(8 ξ ,9 ξ ,14 ξ ,17 β)-3-oxoandrost-4-en-17-il 1-(5-sulfamoiltiofeno-3-carbonil)-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 3H), 5,63 (s, 1H), 4,59 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,44 (q, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,77 – 3,65 (m, 2H), 1,16 – 1,07 (m, 3H), 0,77 – 0,70 (m, 3H).



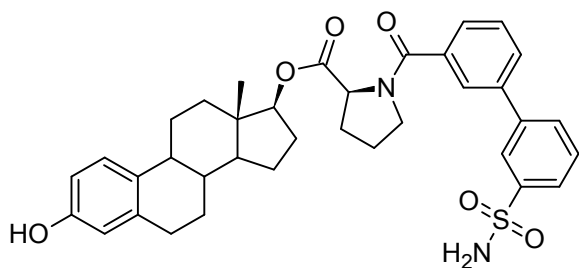
(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-oxoandrost-4-en-17-il 1-(2-metil-5-sulfamoilfurano-3-carbonil)-L-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 11,4 Hz, 1H), 3,67 – 3,52 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).



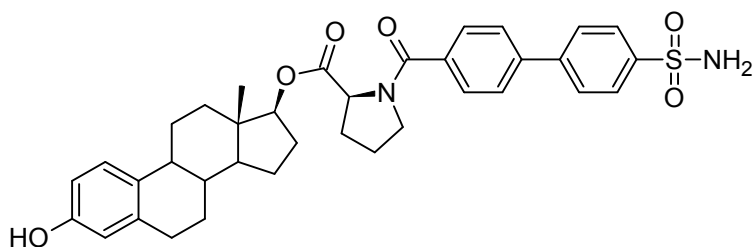
(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-il-1-[(3'-sulfamoilbifenil-4-il)carbonil]-D-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,68 – 8,10 (m, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,73 -7,63 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (bs, 2H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 9,0 Hz, 1H) 4,58 - 4,47 (m, 1H), 0,78 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3257, 1725, 1607, 1435, 1339, 1284,1158, 764, 688, 592. Rotación Óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2 MeOH. Punto de Fusión: 177,5-182,7.



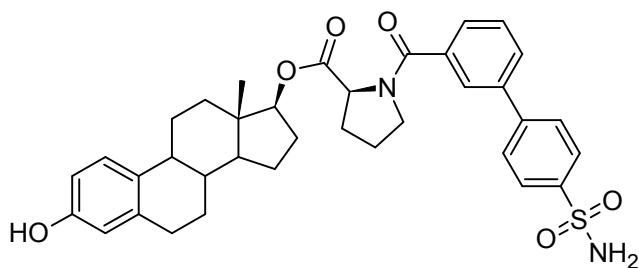
(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-il-1-[(3'-sulfamoilbifenil-3-il)carbonil]-D-prolinato

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 3H), 7,71 -7,54 (m, 3H), 7,43 (bs, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 1H) 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 9,0 Hz, 1H) 4,58 - 4,47 (m, 1H), 0,78 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3257, 1729, 1616, 1444, 1339, 1158, 688, 592. Rotación Óptica $[\alpha]_D^{20}$ -14 MeOH. Punto de Fusión: 169,5-173,7.



(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-il 1-[(4'-sulfamoilbifenyl-4-il)carbonil]-D-prolinate

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 1H), 7,94 – 7,89 (bs, 6H) 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (bs, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,53 (dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,61 – 4,41 (m, 1H), 0,88 – 0,80 (m, 3H). IR (cm^{-1}): 1742, 1607, 1444, 1188, 1162, 1120. Rotación Óptica $[\alpha]_D^{20}$ +4, 1,4-dioxanos. Punto de Fusión: 201,5-205,0.



(8ξ,9ξ,14ξ,17β)-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-il 1-[(4'-sulfamoilbifenyl-3-il)carbonil]-D-prolinate

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 7,98 – 7,80 (m, 6H) 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (bs, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,53 (dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 0,80 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 1725, 1611, 1444, 1343, 1196, 1162, 688. Rotación Óptica $[\alpha]_D^{20}$ +7 1,4-dioxanos. Punto de Fusión: 254-257 (dec).