

CAVELIER

ABOGADOS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: caveller@cavelier.com

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

Radicación : 00090980 00000003
Fecha (AMD): 2003-08-27 16:46:08
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 538 PETICION

Folios: 2
-3611
-4995

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

TRÁMITE : 002

EVENTO : 001

ACTUACIÓN : 538

Referencia : Expediente No. 00-090.980
Asunto : Solicitud de patente para: DERIVADOS DE 3
METILENO ESTEROIDES
Solicitante : AKZO NOBEL N.V.
Fecha de solicitud : 28 de noviembre de 2000
Publicada en : la Gaceta No. 525 del 28 de febrero de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 03-59,889 por valor de \$335.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 41687 del 24 de diciembre de 2002.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 27 AGO. 2003
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

 COLO 11214 801 021 1
JBP/JFR/ID-000229/WPC11214 NIT. 860.041.367-3

93
89

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00090900 00000003 Folios: 2
Fecha (AMB): 2003-08-27 16:46:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,889
FECHA : AGOSTO 25 DE 2003

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534375	25/08/2003	72,770,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL :	335,000.00

SOM: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

C/o 11214-801-021-1

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00- 90980

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE PUBLICADO

EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 525, DE FECHA 28 DE FEBRERO DE 2003,

EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 29 DE MAYO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

⑫

EUROPEAN PATENT APPLICATION

⑮ Application number: 90200574.3

⑯ Int. Cl.⁴: A61K 31/585, C07J 1/00

⑰ Date of filing: 12.03.90

0-90970

⑱ Priority: 12.03.89 NL 8900873

⑲ Date of publication of application:
28.08.90 Bulletin 90/39

⑳ Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE

㉑ Applicant: AKZO N.V.
Velperweg 76
NL-6824 BM Arnhem(NL)

㉒ Inventor: Sas, G. A. J. M. T.
Sibbeliuslaan 18
NL-6343 Oss(NL)
Inventor: van Doornum, E. M.
Peellaan 61
NL-6345 NB Oss(NL)

㉓ Representative: Hermans, Franciscus G.M. et
al
Patent Department AKZO N.V. Pharma
Division P.O. Box 20
NL-6340 BH Oss(NL)

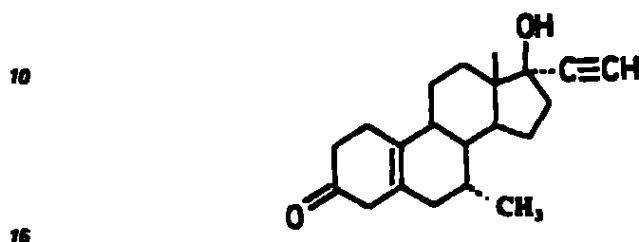
㉔ Pharmaceutical composition which contains a pharmaceutically suitable carrier and the compound having the structure (7 α , 17 α)-17-hydroxy-7-methyl-18-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one.

㉕ A pharmaceutical composition which contains a pharmaceutically suitable carrier and the compound having the structure (7 α , 17 α)-17-hydroxy-7-methyl-18-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one, characterized in that the said compound is crystalline pure and completely or virtually completely free from the other crystalline form.

Pharmaceutical composition which contains a pharmaceutically suitable carrier and the compound having the structure (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one

The invention relates to a pharmaceutical composition which contains a pharmaceutically suitable carrier and the compound having the structure (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one and also to a method for the preparation of this compound for use in the pharmaceutical composition.

6 The compound (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one having the structural formula 1:



is known, for example from American Patent 3,340,279 and American Patent 4,701,450. The method described in these patents leads to a compound having combined oestrogenic, progestagenic and androgenic characteristics. This compound is used in medicaments having gonadomimetic, ovulation-inhibiting or immuno-modulating action.

Surprisingly, it has now been found that the compound having the formula 1, prepared in accordance with the method described in the abovementioned patents, is polymorphous and consists of two crystalline pure forms.

It may be expected of polymorphous compounds that their biological activity is comparable or identical to the biological activities of the crystalline pure forms of which the polymorphous compound consists. Nevertheless, if the polymorphous compound is used as a medicament great drawbacks are associated therewith compared with its crystalline pure components. The differences in crystal structure can lead to a difference in physico-chemical parameters such as stability, rate of dissolution, melting point, analytical data and the like, which frequently are strongly influenced by the crystal forms in the polymorphous compound. This is all the more obvious since in practice it is virtually impossible to make each batch of a polymorphous compound exactly identical in respect of composition. As a consequence of these differences, it is frequently regarded as undesirable to incorporate polymorphous compounds in medicaments and it is sometimes demanded that only one of the crystalline pure components of the polymorphous compound is used.

The aim of the present invention is, therefore, to obtain a pharmaceutical composition which contains a crystalline pure form according to the formula 1, which is completely or virtually completely free from the other crystalline form.

The term "crystalline pure form which is virtually completely free from the other crystalline form" denotes a form which contains less than 10% and preferably less than 5% of the other crystalline form.

It has now been found that by using specific crystallization techniques two crystalline pure forms, which here are designated form I and form II respectively, can be obtained from the polymorphous compound 1.

It has moreover been found that form I is chemically appreciably more stable than the already known polymorphous compound 1. This improvement in stability yields great advantages in respect of the shelf-life of the pharmaceutical product in which form I is incorporated.

The invention therefore relates to a pharmaceutical composition which contains a pharmaceutically suitable carrier and the compound having the structure (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one, characterized in that the said compound is a crystalline pure or virtually pure form which is completely or virtually completely free from the other crystalline form.

A pharmaceutical composition of this type has the advantage that the reproducibility is appreciably increased and that the physical data, within acceptable limits, are always identical.

The pure crystalline compounds, and in particular the compound with form I, are suitable for treating menopausal complaints or for modulating the immune system, and also for combating osteoporosis.

Form I is obtained by crystallizing the polymorphous compound 1 from a selected polar solvent. A

the lactose and the ascorbyl palmitate and then mixing this mixture with the lactose, starch and starch slurry. The mixture was dried, finely mixed with magnesium stearate and tableted.

Example 8

A capsule having the following composition was prepared:

form II (obtained in accordance with example 5)	2.5 mg
starch	10 mg
ascorbyl palmitate	0.2 mg
magnesium stearate	0.5 mg
Avicel	to make up to 100 mg

The components were mixed with one another in the manner described in Example 6, granulated and filled into gelatin capsules.

Example 9

From samples of forms I and II structural data were determined on an Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer using $\text{CuK}\alpha$. The structure was determined by direct methods of SHELX88. The following data were obtained:

Form I

monoclinic $P2_1$, $a=6.5298$, $b=41.205$, $c=6.6702$ Å, $\beta=101.528^\circ$, $V=1758$ Å³, $Z=4$, $D_x=1.180$ gcm⁻³, $\mu=5$ cm⁻¹, $F(000)=680$, room temperature, $R=0.060$ for 1831 reflections with $I \geq 2.5\sigma(I)$. The symmetric unit contains two independent molecules. The A ring of molecule 1 is a $2\alpha,3\alpha$ half-chair and of molecule 2 a $2\alpha,3\beta$ half-chair. The B rings of both molecules adopt a $7\alpha,8\beta$ half-chair conformation. The C rings are both slightly distorted chairs and the D rings have a distorted 13β envelope conformation.

Form II

triclinic $P1$, $a=6.5242$, $b=6.6773$, $c=10.267$ Å, $\alpha=87.05$, $\beta=80.06$, $\gamma=78.17$, $V=434.7$ Å³, $Z=1$, $D_x=1.184$ gcm⁻³, $\mu=5.1$ cm⁻¹, $F(000)=170$, room temperature, $R=0.066$ for 1495 reflections with $I \geq 2.5\sigma(I)$. The A ring has a $2\alpha,3\beta$ half-chair conformation, the B ring a $7\alpha,8\beta$ half-chair conformation, and the C rings adopts a slightly distorted chair conformation. The D ring is a distorted 13β envelope.

Claims

1. A pharmaceutical composition which contains a pharmaceutically suitable carrier and the compound having the structure (7 $\alpha,17\alpha$)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one, characterized in that the said compound is crystalline pure and completely or virtually completely free from the other crystalline form.

2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, characterized in that the crystalline pure compound is a compound defined by a powder X-ray diffraction spectrum which largely corresponds to the spectrum given in Fig. 1.

3. The pharmaceutical composition according to Claim 1, characterized in that the crystalline pure compound is a compound defined by a powder X-ray diffraction spectrum which largely corresponds to the spectrum given in Fig. 2.

4. The pharmaceutical composition according to Claims 1-3, characterized in that the crystalline purity of the compound is greater than 95%.

5. A method for the preparation of a crystalline pure compound for use in a pharmaceutical composition according to Claim 2, characterized in that the polymorphous compound is crystallized from a polar solvent.

6. A method for the preparation of a crystalline pure compound for use in a pharmaceutical composition according to Claim 3, characterized in that the polymorphous compound is crystallized from an apolar



EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: 8400423.9

Int. Cl.: A 61 K 31/565

Date of filing: 20.03.84

Priority: 21.03.84 NL 8400886	⑦ Applicant: AKZO N.V., Velperweg 76, NL-6524 BN Arnhem (NL)
⑥ Date of publication of application: 28.10.85 Bulletin 85/44	⑧ Inventor: Kelder, Jan, Beethovenlaan 87, NL-5344 CD Oss (NL) Inventor: Verheul, Hermanus Antonius Maria, Van Sonbeekstraat 10, NL-5344 JB Oss (NL)
Designated Contracting States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE	⑨ Representative: van 't Hof, Hendrik et al, Postbus 20, NL-5340 BH Oss (NL)

② Steroids for use as immunomodulators.

③ The invention relates to a group of Δ^4 and $\Delta^{5,14}$ -steroids derivatives having an allyl(1-4 C) substituent in position 6 or 7, an oxy substituent in position 17 β and optionally an oxo- or oxy-substituent in position 3 and a hydrocarbyl(1-4 C) group in position 17 α , for use as immunomodulator. The compounds are in particular suitable for therapeutic use in the treatment of auto-immune diseases.

EP 159 739 A1

A difficulty of the NZB/W model is that the tests in this model require such a long time (1 to 1½ years). For screening a large number of compounds, the Bursa model is to be preferred.

5 The results of the tests in the Bursa model are summarised in the following table.

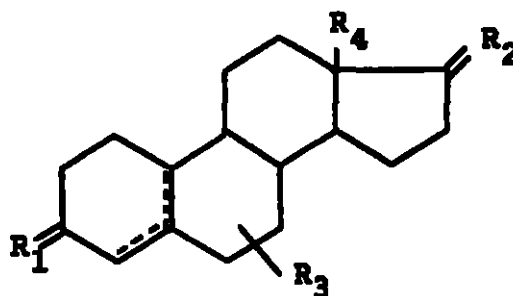
	Compound	P
10	7 α -methyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -oestren-3-one	250
	7 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -oestren-3-one	660
	7 α -methyl-17 α -ethinyl- $\Delta^{5(10)}$ -oestrene-3 α ,17 β -diol	20
15	7 α -methyl-17 α -ethinyl- $\Delta^{5(10)}$ -oestrene-3 β ,17 β -diol	26
	7 α -methyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestren-3-one	120
20	6 α -methyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -oestren-3-one	60
	6 α -methyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestren-3-one	25
	6 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestren-3-one	150
25	6 α -methyl-17 α -ethinyl- Δ^4 -oestren-17 β -ol	89
	6 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestren-3-one	15
	nandrolone (reference)	1

30 Column P indicates the potency of the compound in comparison with that of nandrolone. The values found appear not to correlate with the endocrinological activities of these compounds.

1.

CLAIMS

1. Steroids of the oestrane series, having the general formula:



wherein

R₁ = H₂, H(OR₅) or O;

R₂ = (αR₆)(βOR₇);

R₃ = alkyl(1-4 C) in position 6 or 7;

R₄ = alkyl(1-4 C);

R₅ = H or acyl(1-18 C);

R₆ = H or hydrocarbyl(1-4 C);

R₇ = H or acyl(1-18 C); and

the broken lines indicate the presence of a double bond in the 4,5- or 5,10-position,

407
97

1

3,301,880

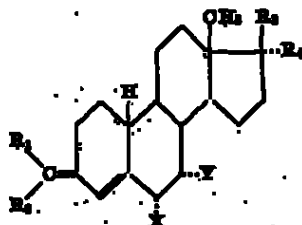
3,3-ALKYLIDENE-19-NOR-STEROIDS

Nicolaas Pieter van Vliet, Oss, Netherlands, assignor to Organon Inc., West Orange, N.J., a corporation of New Jersey

No Drawing. Filed Oct. 19, 1964, Ser. No. 404,924
Claims priority, application Netherlands, Oct. 23, 1963, 299,634

5 Claims. (Cl. 260-397.5)

The invention relates to a group of novel 3,3-alkylidene steroids and to a process for the preparation thereof. More particularly, it relates to novel 3,3-alkylidene-steroids of the formula:



wherein

R₁=hydrogen, methyl or ethyl,

R₂=hydrogen, methyl or ethyl,

R₃=a hydroxyl, acyloxy or alkoxy group,

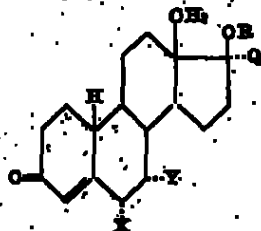
R₄=hydrogen or a saturated or unsaturated hydrocarbon radical with 1-4 carbon atoms, or

R₃+R₄=a keto group, and

X and Y=hydrogen or an alkyl group, in which X and Y are not simultaneously hydrogen nor simultaneously an alkyl group.

The above compounds have proved to be most valuable on account of their biological properties, which, although qualitatively generally like those of the corresponding 3-keto-steroids, have advantages over the latter because of lacking undesirable side-effects or to a much lesser degree. The present compounds are important especially on account of their anabolic and oestrogenic properties having no or only a very weak androgenic activity.

These new compounds are prepared by starting from a compound of the formula:



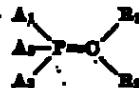
in which

R=hydrogen, an acyl or an alkyl group,

Q=hydrogen or a saturated or unsaturated hydrocarbon radical with 1-4 carbon atoms, and

X and Y having the meaning indicated above

and reacting this compound with a compound of the general formula:



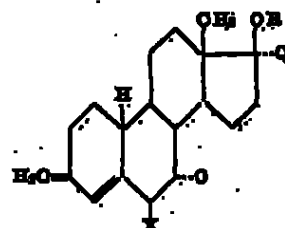
in which

A₁, A₂ and A₃ represent possibly substituted phenyl groups, and R₁ and R₂ have the meaning indicated above,

2

after which, if desired, the substituents indicated in 17-position are also introduced by any method known per se by etherification, esterification and/or 17-alkylation.

An important group of compounds prepared by the process of the present invention is the group of the general formula:



in which

X and Y=hydrogen or a methyl group, in which X is hydrogen if Y is a methyl group and vice versa, and

R=hydrogen or an acyl group derived from an organic carboxylic acid with 1-18 C atoms, and

Q=hydrogen or a saturated or unsaturated alkyl group with 1-4 C atoms.

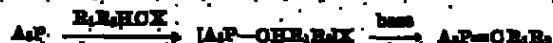
The in ring B alkylated Δ⁴-3-keto-19-nor-steroids to be 17-position have a hydroxyl, acyloxy or etherified hydroxyl group and also may have in 17-position a saturated or unsaturated hydrocarbon radical, are described i.a. in "Steroids," vol. 1, p. 317 (1963) by J. A. Campbell et al. as far as the 7-alkyl-derivatives are concerned and in so far as the 6-alkyl-derivatives are concerned i.a. in the British Patents 884,412 and 885,782.

The phosphine-alkylidene compound to be used as Wittig reagent is in general a triphenyl-phosphine-alkylidene compound possibly substituted in one or more of the phenyl groups.

Usually the reaction is performed with a triphenyl-phosphine-alkylidene, also called alkylidene-triphenyl-phosphorane.

The compounds mentioned before are prepared by reacting the relative triphenyl-phosphine with an alkyl halide for the preparation of the corresponding phosphoniumhalide, after which this compound is converted into the desired triphenyl-phosphine-alkylidene under the influence of a base.

The reaction proceeds in accordance with the scheme:



The reaction according to the invention can now be performed in such a manner that the relative Δ⁴-3-keto-19-nor-steroid is added to the phosphine-alkylidene compound. As the latter compound is unstable, however, and is easily converted under the influence of air or moisture, it is to be preferred to prepare this compound fresh and not to isolate it.

Hence the reaction is usually performed by adding the steroid or a solution thereof to a mixture of the phosphonium-halide of the general formula given above [A₃P⁺-CH(R₁R₂)X⁻] together with a suitable base in the presence of a suitable organic solvent in the absence of oxygen, e.g. by working in nitrogen atmosphere.

As suitable bases may be mentioned alkali metal compounds of aliphatic, aromatic or aliphatic hydrocarbons, such as butyl lithium, phenyl lithium and triphenylmethyl sodium, alkyl magnesium halide, such as ethyl magnesium bromide, alkali metal amides and alkali metal alcoholates or with dimethyl sodium (reaction product of sodium hydride and dimethyl sulfoxide).

As solvents may be applied aliphatic ethers, such as dimethyl ether, diethyl ether, dioxane or tetrahydrofurane and aromatic hydrocarbons such as benzene or toluene.

Example 5

Of a 0.94 N solution of ethyl magnesium bromide in ether 26.8 ml. were added to 3.14 g. of 3,3-methylene-6 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone dissolved in 200 ml. of absolute ether. After 5 minutes 4.2 g. of β -phenyl-propionyl chloride were added. After standing for 16 hours at room temperature the reaction mixture was diluted with water and extracted with methylene chloride. The extract was washed with a saturated solution of sodium bicarbonate and next with water until neutral. After drying the solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was dissolved in benzene and filtered over aluminium oxide to obtain the 3,3-methylene-6 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -(β -phenyl propionyl-oxy)- Δ^4 -oestrone.

Example 6

Of a 1.30 N solution of butyl lithium in ether 45 ml. were added to a suspension of 23.1 g. of triphenyl methyl phosphonium bromide in 325 ml. of absolute ether in nitrogen atmosphere. After stirring for 4 hours at room temperature a solution was added of 4.25 g. of 3-keto-6 α -methyl-17 β -methoxy-17 α -ethyl- Δ^4 -oestrone in 80 ml. of absolute tetrahydrofuran and 200 ml. of absolute ether. (The 17-methoxy compound was obtained from the corresponding 17-hydroxy compound by the method described in German patent specification 1,062,698.) Stirring was continued for 16 hours, after which the ether was distilled off while adding THF dropwise. The mixture was boiled for 6 hours and after cooling processed as described in Example 1. After filtration in a benzenic solution over Al_2O_3 the residue was recrystallized from ether/petroleum ether to obtain the 3,3-methylene-6 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -methoxy- Δ^4 -oestrone.

Example 7

Twenty-two grams of triphenyl methyl phosphonium bromide were passed into 225 ml. of absolute benzene, after which 150 ml. of benzene were distilled off. Next 70 ml. of a 0.78 N solution of phenyl lithium in absolute ether were added while stirring vigorously in nitrogen atmosphere. After refluxing for 1.5 hours the mixture was cooled down, whereupon 3.5 g. of 3-keto-7 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone in 50 ml. of absolute benzene were added. After refluxing for 2.5 hours the mixture was cooled down, poured into ice water and extracted with ether. The extract was washed with water until neutral and dried. After evaporation of the solvent at reduced pressure a residue was obtained to which 250 ml. of 70% methanol were added. Next extraction took place with petroleum ether. After washing with water, drying and evaporation of the solvent this extract yielded 1.5 g. of the 3,3-methylene-7 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone.

The thus obtained steroid was dissolved in a mixture of 10 ml. of pyridine and 2 ml. of acetic anhydride and converted into the 3,3-methylene-7 α -methyl-17 β -acetoxy- Δ^4 -oestrone in the manner as indicated in Example 1.

In the same manner this compound was converted into the 17-esters of butyric acid, caprylic acid, stearic acid and β -phenyl propionic acid.

Example 8

Twenty-nine grams of triphenyl methyl phosphonium bromide were passed into 330 ml. of absolute benzene, after which 100 ml. of benzene were distilled off. Next 93 ml. of a 0.80 N solution of phenyl lithium in absolute ether were added in nitrogen atmosphere while stirring vigorously. After refluxing for 1.5 hours, the mixture was cooled down and added to a solution of 4.9 g. of 3-keto-7 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone in 50 ml. of absolute benzene. After refluxing again for 2.5 hours the solution was cooled down, poured into ice water and processed as indicated in Example 7. The crude steroid was taken up in benzene and filtered over 25 g. of Al_2O_3 to obtain the 3,3-methylene-7 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone in a yield of 1.5 g.

In the same way 3,3-methylene-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone was prepared. Elutrication of these compounds yielded the corresponding 17-esters derived from acetic acid, capric acid and β -phenyl propionic acid.

Example 9

In a mixture of 225 ml. of toluene and 27 ml. of cyclohexanone were dissolved 1.6 g. of 3,3-methylene-7 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone, after which 70 ml. of toluene were distilled off. Next a solution was added of 1.5 g. of aluminium isopropylate in 75 ml. of toluene, after which the mixture was refluxed for 1.5 hours in nitrogen atmosphere. After the addition of 100 ml. of water and 20 g. of Saignette salt the mixture was subjected to a steam distillation followed by extraction with ether. After washing until neutral and drying of the extract the solvent was evaporated. The residue was taken up in benzene and filtered over 20 g. of Al_2O_3 . Obtained after recrystallization from benzene, 0.85 g. of 3,3-methylene-7 α -methyl-17-keto- Δ^4 -oestrone.

Example 10

In a flask protected against atmospheric moisture a mixture of 1.3 g. of potassium, 7.5 ml. of absolute isopropanol and 20 ml. of absolute benzene was refluxed in nitrogen atmosphere till the potassium had dissolved. Next dry acetylene gas was bubbled through the mixture for 3 hours at 0° C. After that 2.0 g. of 3,3-methylene-7 α -methyl-17-keto- Δ^4 -oestrone dissolved in 15 ml. of absolute benzene and 10 ml. of absolute THF were added. The mixture was stirred again at room temperature for 6 hours while bubbling through acetylene gas. After that the mixture was processed as described in Example 4.

After filtration in a benzenic solution over Al_2O_3 the residue yielded the 3,3-methylene-7 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone.

Example 11

In 125 ml. of absolute ether were dissolved 1.58 g. of 3,3-methylene-7 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -oestrone. Next 14 ml. of a 0.89 N solution of ethyl magnesium bromide in ether were added. After 5 minutes 0.88 ml. of acetyl chloride was added. After standing overnight at room temperature the mixture was processed as described in Example 5. The residue was dissolved in benzene and filtered over Al_2O_3 to obtain the 3,3-methylene-7 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -acetoxy- Δ^4 -oestrone.

In the same manner the 17-esters have been prepared derived from capronic acid, capric acid and β -phenyl propionic acid.

Example 12

Of a 1.21 N solution of butyl lithium in ether 34 ml. were added to a suspension of 16.5 g. of triphenyl phosphonium bromide in 230 ml. of absolute ether in nitrogen atmosphere. After stirring for 4 hours at room temperature a solution was added of 3.0 g. of 3-keto-7 α -methyl-17 α -ethyl-17 β -methoxy- Δ^4 -oestrone in 60 ml. of absolute THF and 100 ml. of absolute ether. Stirring was continued for 16 hours, after which the ether was distilled off while adding THF dropwise. The mixture was boiled for 5 hours and after cooling processed as described in Example 1. After filtration in a benzenic solution over Al_2O_3 the residue yielded the 3,3-methylene-7 α -17 α -ethyl-17 β -methoxy- Δ^4 -oestrone.

Example 13

In the manner as described in Example 10 3,3-methylene-7 α -methyl-17-keto- Δ^4 -oestrone was converted into the corresponding 17 β -hydroxy-17 α -allyl, and 17 β -hydroxy-17 α -methallyl compounds.

I claim:

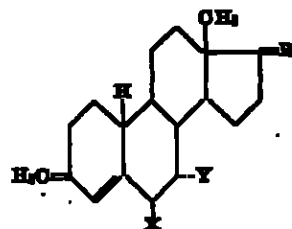
1. Δ^4 -3,3-methylene-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy-oestrone.
2. Δ^4 -3,3-methylene-7 α -methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethyl-oestrone.

402
98

7

3. Δ^4 -3,3-methylene-7 α -methyl-17 β -hydroxy-17 α -ethynyl-oestrone.

4. Steroids of the formula:



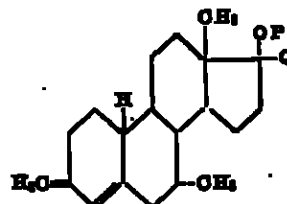
wherein R is selected from the group consisting of keto and R_3 (αR_4), in which R_3 is selected from the group consisting of hydroxy, acyloxy and alkyl, in which the acyl is derived from an organic carboxylic acid having 1-18 carbon atoms and R_4 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl and alkynyl each having 1-4 carbon atoms, and X and Y are selected from the group consisting of hydrogen and alkyl in which X and Y are not simultaneously hydrogen nor simultaneously alkyl.

8

5. Steroids of the formula:

8

10



wherein P is selected from the group consisting of hydrogen, acyl and alkyl, in which acyl is derived from an organic carboxylic acid having 1-18 carbon atoms, and Q is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, alkenyl and alkynyl each having 1-4 carbon atoms.

References Cited by the Examiner

Irmacher et al., "Jour. Med. Chem.," May 1964, No. 7, page 346 (relied on).

ELBERT L. ROBERTS, *Primary Examiner*.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00090980	3712
	Trámite	002	
	Evento	001	
	Actuación	430	
	Oficio	001	
	Folios	015	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 3 a 29) y las reivindicaciones 1 a 7 (Folios: 30 a 33).

La presente solicitud reivindica prioridad europea N° EP99204000.6 de 29 de noviembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de Invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de 3-metileno esteroides".

El objeto de la presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 3-metileno esteroides con efectos terapéuticos, y a la preparación de preparados farmacéuticos que comprenden un 3-alkilideno esteroide.

Según la descripción, los esteroides con sustituyentes metileno en la posición 3 del esqueleto del esteroide y dobles enlaces 1-2 o 4-5 son conocidos y reivindicados como útiles para el uso terapéutico. La supuesta indicación médica se debe a acciones anabólicas, estrogénicas y progestogénicas. Ninguno de estos compuestos ha cumplido con las expectativas para tal uso, y no había ninguna expectativa para su utilidad como medicamentos en otras áreas, a pesar de que muchas enfermedades todavía son tratadas en forma poco satisfactoria con los del sistema inmune, tales como artritis reumatoidea y enfermedades autoinmunes, necesitan de mejores fármacos. Los agentes corticosteroides son de alguna utilidad en el tratamiento de estas enfermedades, pero se necesitan mejoras, tanto con respecto a la eficacia como al número o severidad de los efectos secundarios.

De acuerdo con la presente solicitud el uso de los compuestos definidos por la fórmula I que se quieren proteger, es para la inmunomodulación en los mamíferos. Un compuesto de esta solicitud puede usarse en el tratamiento de enfermedades

artríticas tal como artritis reumatoidea (RA) y lupus eritematoso sistémico (SLE). También puede usarse profilácticamente para estas enfermedades. La presente solicitud también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto esteroide de acuerdo con la solicitud, mezclado con uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: un derivado de 3-metileno esteroide caracterizado porque tiene la fórmula general I (ver folio: 30).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/56.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, en las reivindicaciones aparecen términos muy generales que conllevan a ambigüedad y subjetividad, por ejemplo: "alquilo inferior", "opcionalmente halogenado", "profármacos", "solvato farmacéuticamente aceptable", entre otros. Tener en cuenta que todo lo que haya sido definido en la descripción y que se quiere proteger mediante patente, debe estar claramente especificado en las reivindicaciones.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 7 (Folio: 33), que se refiere(n) a método de tratamiento y/o prevención de enfermedades, no es (son) patentable(s).

Reivindicaciones de uso:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación (es) 4 y 6 (Folios: 31 y 32), que se refiere(n) a un uso de un derivado de 3-metileno esteroide de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, no se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad nombrado en el artículo 14.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 29/11/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 3307880	3,3-alkylidene-19-nor-steroids	31 de enero de 1967
2	EP 0389035	Pharmaceutical composition which contains a pharmaceutically suitable carrier and the compound having the structure (7-alpha, 17-alpha)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one	26 de septiembre de 1990
3	EP 0159739	Steroids for use as Immunomodulators	30 de octubre de 1985

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

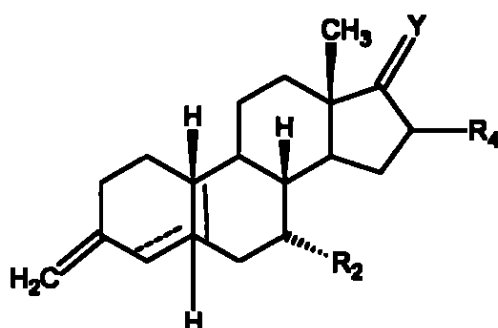
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00090980, se refiere a:

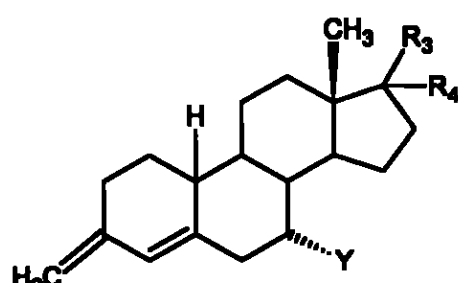
Derivados 3-metileno esterolde de fórmula I:



Donde:

- R_2 es alquilo C_{1-5} o CF_3 .
- R_4 es H
- Y es [H, H], [OH, H], =O, [OH, alquilo inferior], [OH, alqueno C_{2-5}], entre otros.

La anterioridad: US 3301880 (folios: 101 a 103), se relaciona con: 3,3-alquiliden-19-nor-esteroides de fórmula I:



Donde:

- R₃ es hidroxilo, aciloxi o alcoxi.
- R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ saturado o insaturado.
- Y es alquilo.

Al realizar los reemplazos respectivos de sustituyentes, se encuentra que hay compuestos en la anterioridad que están contemplados dentro del objeto reivindicado en la presente solicitud.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La anterioridad: EP 0389035 (folios: 95 a 97), se relaciona con: compuestos que tienen la estructura (7-alfa, 17-alfa)-17-hidroxi-7-metil-19-nor-17-pregn-5(19)-en-20-in-3-ona de fórmula I (ver folio: 96). Estos compuestos pueden emplearse para el tratamiento de enfermedades del sistema inmunológico.

El documento EP 0159739 (folios: 98 a 100) menciona esteroides empleados como inmunomoduladores, y tienen la fórmula del folio: 100.

Estos dos documentos le sugieren a una persona medianamente versada en la materia los compuestos de la actual solicitud de patente, debido a la gran similitud estructural que hay entre tales anterioridades y compuestos en estudio. La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades mencionadas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 3307880	1 a 3, 5	Novedad y Nivel Inventivo
2	EP 0389035	1 a 3, 5	Nivel Inventivo
3	EP 0159739	1 a 3, 5	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 30 MAR. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 446	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
------------------------------------	--	--

11/11/11