

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72 - 35

BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.caveller.com

E-MAIL: caveller@caveller.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611

TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01007295 00000005

Folios: 2

Fecha (AMB): 2004-09-22 17:40:29

Trámite : ONE PATENTES 0 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación: 538

Referencia : Expediente No. 01.087.295
Solicitante : PHARMACIA CORPORATION
Asunto : Solicitud de patente para: FORMA CRISTALINA DE
EPLERENONA
Publicada en : La Gaceta No. 538 Del 31 de marzo de 2004.

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 presente solicitud presentada de acuerdo con 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. 04 -28.007 por valor de \$353.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 37323 del 30 de diciembre de 2003.

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, 22 SET. 2004
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 12482 801 003 1
MRE/MRM/
ID-000102/WPC12482

350

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01067295 00000005 Folios: 1
Fecha (AMD): 2004-09-22 17:40:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 28,007
FECHA : ABRIL 5 DE 2004

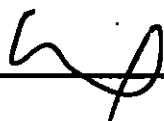
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22136876	05/04/2004	42,043,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	353,000.00
		TOTAL :	353,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2102
66 12482-801.003-1

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-87295

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 538, DE
FECHA 31 DE MARZO DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2004.**

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 ☒ ☐

[54] 20-SPIROXANES AND ANALOGUES
HAVING AN OPEN RING E, PROCESSES
FOR THEIR MANUFACTURE, AND
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
THEREOF

[75] Inventors: Jürgen Grob, Gläsenach; Jaroslav
Kavoda, Binningen, both of
Switzerland

[73] Assignee: Ciba Geigy Corporation, Ardsley,
N.Y.

[21] Appl. No.: 598,109

[22] Filed: Apr. 9, 1984

[30] Foreign Application Priority Data
Apr. 13, 1983 [CH] Switzerland 1981/83

[51] Int. Cl.⁴ A61K 31/085

[52] U.S. Cl. 514/178; 260/239.57;
260/239.55 R

[58] Field of Search 260/239.57, 239.55

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,729,491 4/1973 Kilmstra et al. 260/343.6
3,849,404 11/1974 Zawadzki et al. 260/239.57

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1041534 9/1966 United Kingdom 260/239.57

OTHER PUBLICATIONS

Fieser, Louis F. et al., Steroids, Reinhold Publishing
Corp., New York, Chapman & Hall, Ltd., London (Ad-
renocortical Hormones), pp. 708, (1979).

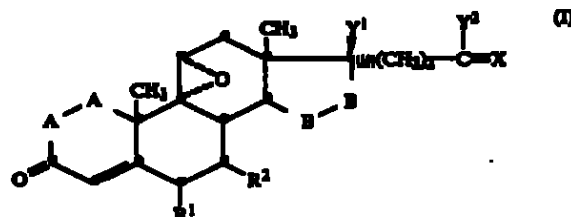
"Chemical Abstracts", vol. 79, (1973), Par. 105471p.

Primary Examiner—Elbert L. Roberts

Attorney, Agent, or Firm—Michael W. Glynn

[57] ABSTRACT

Steroid compounds of the 20-spiroxane series and their
analogues having an open ring E of the formula,



in which

—A—A— represents the group —CH₂—CH₂— or
—CH=CH—,

R¹ represents hydrogen, and

R² represents an α -oriented lower alkoxyalkonyl
radical, or

R¹ and R² together represent an α - or a β -oriented
methylene radical,

—B—B— represents the group —CH₂—CH₂— or an
 α - or β -oriented group



X represents two hydrogen atoms or oxo,

Y¹ and Y² together represent the oxygen bridge
—O—, or

Y¹ represents hydroxy, and

Y² represents hydroxy, lower alkoxy or, if X repre-
sents H₂, also lower alkanoyloxy,

and salts of compounds in which X represents oxo and
Y² represents hydroxy, are distinguished as effective
aldosterone-antagonists with minimal side-effects and,
for that reason, are especially suitable for the treatment
of all forms of hyperaldosteronism.

17 Claims, No Drawings

25

water and a solution of 5.58 g of sodium thiosulphate in 17.7 ml of water are added in succession thereto, and the mixture is stirred for a further 5 minutes and diluted with 88 ml of water. The mixture is extracted with chloroform and the organic phase is washed with ice-cold saturated sodium bicarbonate solution. Drying and concentration of the organic phase produces the amorphous residue which, dissolved in 78 ml of dimethylformamide, has added to it 3.39 g of lithium carbonate and 3.89 g of lithium bromide and is stirred for 3 hours at 100°. Having been cooled, the mixture is poured, while stirring, onto 750 ml of ice-water, and the precipitate is filtered with suction and washed with water. The filter cake is dissolved in chloroform, dried with sodium sulphate and evaporated to dryness in a water-jet vacuum. A solution of the resulting residue in methylene chloride is filtered through a column of neutral aluminium oxide (activity II) and eluted with further portions of the same solvent. The eluates are concentrated and the desired 15 β ,16 β -methylene-20-epi-4,6,9(11)-trien-3,21-dione is precipitated in amorphous form by the addition of ether. The product is uniform according to thin-layer chromatography and is suitable for further processing.

EXAMPLE 8

A mixture of 2.0 g of 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β -methylene-20-epi-4-ene-3,21-dione, 40 ml of methyl alcohol and 2.45 ml of a 2N aqueous solution of potassium hydroxide is stirred for 16 hours at 60°. The reaction solution is concentrated by evaporation in a water-jet vacuum and freed of residual water by being concentrated by evaporation three times with absolute ethyl alcohol. The residue is dissolved in hot methanol and precipitated in crystalline form with ethyl acetate. The resulting potassium 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-6 β ,7 β -methylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylate is dried in a high vacuum at 80°.

Analysis: calculated 8.83% K; found 8.76% K.

The same potassium salt is obtained with an analogous procedure and using, as starting material, an equivalent amount of 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-6 β ,7 β -methylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid methyl ester.

In an analogous manner, 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bis-methylene-20-epi-4-ene-3,21-dione or 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bis-methylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid methyl ester can also be converted into the potassium salt of the last-mentioned acid.

EXAMPLE 9

1.5 ml of 4N methanolic potassium hydroxide solution are added to a suspension of 1.8 g of 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β -methylene-20-epi-4-ene-3,21-dione in 18 ml of methyl alcohol and the whole is boiled under reflux for 1 hour. At normal pressure, approximately 12 ml of the solvent are distilled off, 18 ml of ethyl acetate are added and the mixture is concentrated to approximately 12 ml in a water-jet vacuum. After adding a further 18 ml of ethyl acetate, the crystalline precipitate which has formed is stirred for a further 10 minutes, filtered with suction, washed with ethyl acetate and ether and dried on the suction filter. The yellowish powder is dissolved in 9 ml of dimethylformamide, 0.9 ml of methyl iodide is added thereto and the mixture is stirred at room temperature in a closed vessel. The mixture is diluted with

26

ice-water and stirred for 15 minutes. The precipitate which has separated is filtered with suction, washed out with water and dissolved in chloroform and the organic phase, after being dried, is concentrated by evaporation in a water-jet vacuum. The amorphous crude product is applied to 30 times the amount by weight of silica gel and eluted with a mixture of methylene chloride/acetone (95:5). The combined uniform fractions yield, after being dissolved and allowed to crystallize once from methylene chloride/ether, 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-6 β ,7 β -methylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid methyl ester. M.p. 189°-191°.

In an analogous manner, in place of methyl iodide, reaction can be carried out with an equivalent amount of dimethyl sulphate.

EXAMPLE 10

A solution of 1.3 g of 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β -methylene-20-epi-4-ene-3,21-dione and 1.3 g of DDQ (2,3-dichloro-5,6-dioxybenzoquinone) in 26 ml of dioxan is stirred for 15 hours at 100°. The dark reaction mixture is concentrated by evaporation three times with toluene in a water-jet vacuum, and the residue is dissolved in methylene chloride and filtered through 10 times the amount by weight of aluminium oxide (neutral). The resulting crystals yield, after being dissolved and allowed to crystallize once from methylene chloride/ether, the desired 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β -methylene-20-epi-4-ene-3,21-dione of melting point 295°-296°.

EXAMPLE 11

A mixture of 1.3 g of 9 α ,11 α -epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-epi-4-ene-3,21-dione, 17 ml of methyl alcohol and 1.41 ml of a 2N aqueous solution of potassium hydroxide is stirred for 16 hours at room temperature and then for 20 minutes at 60°. The reaction solution is concentrated by evaporation in a water-jet vacuum and freed of residual water by being concentrated by evaporation three times with absolute ethyl alcohol. The crystalline residue is stirred with 40 ml of ethyl acetate, filtered with suction and washed out on the filter with ethyl acetate and ether. The resulting flaky potassium 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-7 α -methoxycarbonyl-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylate is dried in a high vacuum at 80°.

Analysis: calculated 8.31% K; found 8.02% K.

The same salt is also obtained by analogous reaction of an equivalent amount of 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-ene-7 α ,21-dicarboxylic acid dimethyl ester.

EXAMPLE 12

A mixture of 1.25 g of 9 α ,11 α -epoxy-7 α -isopropoxycarbonyl-20-epi-4-ene-3,21-dione, 15.6 ml of methyl alcohol and 1.27 ml of a 2N aqueous solution of potassium hydroxide is stirred for 16 hours at room temperature and then for 20 minutes under reflux. The reaction solution is concentrated by evaporation in a water-jet vacuum and freed of residual water by being concentrated by evaporation three times with absolute ethyl alcohol. The crystalline residue is stirred with 40 ml of ethyl acetate, filtered with suction and washed out on the filter with ethyl acetate and ether. The resulting flaky potassium 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-7 α -isopropoxycarbonyl-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylate is dried in a high vacuum at 80°.

Analysis: calculated 7.66% K; found 7.15% K.

In an analogous manner, using an equivalent amount of 9 α ,11 α -epoxy-7 α -ethoxycarbonyl-20-spiro-4-ene-3,21-dione or 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-ene-7 α ,21-dicarboxylic acid 7-ethyl ester 21-methyl ester as starting material, the potassium salt of 9 α ,11 α -epoxy-7 α -ethoxycarbonyl-17 β -hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-ene-21-carboxylic acid is obtained the analysis (potassium content) of which corresponds to the theoretical analysis.

EXAMPLE 13

With the stringent exclusion of moisture, a mixture of 5.7 g of trimethylsulphoxonium iodide in 19 ml of dimethyl sulphoxide is stirred for 1 hour at room temperature with 0.82 g of a 72% (wt/v) suspension of sodium hydride in mineral oil, and 1.46 g of 9 α ,11 α -epoxy-20-spiro-4,6-dione-3,21-dione [cf. J. Med. Chem., 6, 732-735 (1963)] are added thereto, rinsing out is effected with 1.46 ml of dimethyl sulphoxide and stirring is continued for 3.5 hours at room temperature. The reaction mixture is diluted with 146 ml of ice-water, acidified with dilute hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed in succession with saturated sodium chloride solution, ice-cold dilute sodium hydroxide solution and again with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation in a water-jet vacuum. The resulting amorphous crude product is chromatographed over 100 times the amount by weight of silica gel. By eluting with a mixture of toluene/acetone (95:5) and concentrating by evaporation 9 α ,11 α -epoxy-6 α ,7 α -methylene-20-spiro-4-ene-3,21-dione, m.p. 262°-264° (after being dissolved and allowed to crystallize once from methylene chloride/ether), is obtained.

EXAMPLE 14

A mixture of 10 g of 9 α ,11 α -epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spiro-4-ene-3,21-dione, 100 ml of methyl alcohol and 7.5 ml of a 4N methanolic solution of potassium hydroxide is boiled under reflux for one hour. At normal pressure, approximately 80 ml are distilled off from the reaction mixture, 60 ml of ethyl acetate are added and the suspension is concentrated to approximately 20 ml in a water-jet vacuum. After diluting again with 60 ml of ethyl acetate, the mixture is left to stand at room temperature for 30 minutes, whereupon the precipitate is filtered with suction and washed out twice with ether. The pulverulent residue is suspended in 46 ml of dimethylformamide and, after the addition of 4.6 ml of methyl iodide, stirred in a closed vessel for 40 hours at room temperature. After diluting with 300 ml of ice-water, the precipitate is separated off, washed with water, dissolved in ethyl acetate and the solution, after being dried, is concentrated by evaporation in a water-jet vacuum. The resulting crude product is chromatographed over 30 times the amount of silica gel. The uniform fractions eluted with a mixture of methylene chloride/acetone (92:8) yield, after sprinkling with ether and precipitation of the resulting precipitate once from methylene chloride with ether, the desired 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-7 α ,21-dicarboxylic acid dimethyl ester in amorphous form.

In an analogous manner, 9 α ,11 α -epoxy-7 α -methoxy-15 β ,16 β -methylene-20-spiro-4-ene-3,21-dione can be converted into 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-7 α ,21-dicarboxylic acid dimethyl ester.

EXAMPLE 15

Tablets, each containing approximately 20 mg of active ingredient, for example 9 α ,11 α -epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spiro-4-ene-3,21-dione or 9 α ,11 α -epoxy-6 α ,7 β -methylene-20-spiro-4-ene-3,21-dione, are prepared as follows:

Composition for 1000 tablets

active ingredient, very finely ground	20.0 g
powdered sugar (saccharose)	79.0 g
gum arabic	4.75 g
sorbitol	3.75 g
talc	2.5 g
magnesium stearate	4.9 g
mineral oil	0.1 g
carboxymethylcellulose (sodium salt)	5.0 g

Preparation

The active ingredient is mixed with the powdered sugar and gum arabic, sieved and granulated by means of an approximately 35 percent aqueous sorbitol solution. The granulate is forced through a sieve, dried and again sieved, and intimately mixed with the remaining adjuncts (talc, magnesium stearate, mineral oil and carboxymethylcellulose sodium salt). The mixture is pressed in the usual manner to form tablets of 120 mg.

EXAMPLE 16

Gelatin capsules, each containing approximately 25 mg of active ingredient, for example 9 α ,11 α -epoxy-6 α ,7 β -methylene-20-spiro-4-ene-3,21-dione, are prepared in the following manner:

Composition for 1000 capsules

active ingredient, very finely ground	25 g
lactose, very finely ground	25 g

The active ingredient and the lactose are intimately mixed, triturated and sieved, and the resulting powder is introduced into gelatin capsules in portions of 50 mg each.

EXAMPLE 17

Tablets, each containing approximately 25 mg of component A and approximately 25 mg of component B, are prepared in the following manner:

Composition of one tablet:

component A, micronised	25.0 mg
component B, micronised	25.0 mg
corn starch	30.0 mg
silica, colloidal	5.0 mg
gelatine	5.0 mg
cellulose, microcrystalline	75.0 mg
sodium carboxymethyl starch	20.0 mg
magnesium stearate	1.5 mg
	306.5 mg

Preparation of 100,000 tablets

2.5 kg of component A, micronised, 2.5 kg of component B, micronised, and 5.0 kg of corn starch are mixed with 0.5 kg of colloidal silica and worked up with a solution of 0.5 kg of gelatine in 5.0 kg of distilled water

29

(30° C.) to form a moist mass. This is forced through a sieve of 3 mm mesh width and dried at 45° C. (fluidized-bed drier). The granulate is forced through a sieve of 0.8 mesh width, mixed with a previously sieved mixture of 7.5 kg of microcrystalline cellulose and 2.0 kg of sodium carboxymethyl starch and also 0.15 kg of magnesium stearate and pressed to form tablets weighing 306.5 mg.

As component A there is used, for example, 9 α ,11 α -epoxy-7 α -(methoxycarbonyl or isopropoxycarbonyl)-20-epirox-4-ene-3,21-dione, 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β -methylene-20-epirox-4-ene-3,21-dione or 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bis-methylene-20-epirox-4-ene-3,21-dione and, as component B, 6-chloro-7-sulphamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide.

In an analogous manner, the following active ingredients may also be used in equivalent amounts as component A:

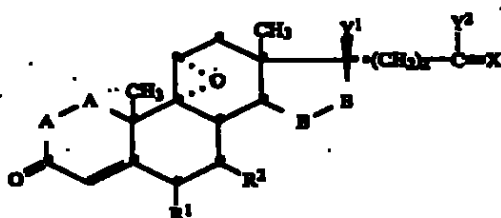
the potassium or sodium salt of 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-6 β ,7 β -methylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid (30 mg) or 9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-7 α -methoxycarbonyl-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid (30 mg);

as component B:

2-chloro-5-(3-hydroxy-1-oxo-indolyl-3)-benzenesulphonamide or 4-(2-methylenebutyryl)-2,3-dichlorophenoxyacetic acid (50 mg of each), 6-chloro-7-sulphamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide (25 mg), 2-phenoxy-3-butylamino-5-carboxybenzenesulphonamide (0.5 mg), (1-oxo-2-methyl-2-phenyl-6,7-dichloro-indanyl-3-oxo)-acetic acid (as racemate 20 mg, as the laevo-form 10 mg) or 3-cyclopentylmethyl-6-chloro-7-sulphamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide (0.5 mg).

We claim:

1. A steroid compound of the formula



in which

—A—A— represents the group —CH₂—CH₂— or —CH=CH—,

R¹ represents hydrogen, and

R² represents an α -oriented lower alkoxy carbonyl radical, or

R¹ and R² together represent an α - or a β -oriented methylene radical,

—B—B— represents the group —CH₂—CH₂— or an α - or β -oriented group



30

X represents two hydrogen atoms or oxo,

Y¹ and Y² together represent the oxygen bridge —O—, or

Y¹ represents hydroxy, and

Y² represents hydroxy, lower alkoxy or, if X represents H₂, also lower alkanoyloxy, and salts of compounds in which X represents oxo and Y² represents hydroxy.

2. A compound according to claim 1, in which R² represents methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or isopropoxycarbonyl.

3. A compound according to claim 1, in which R¹ and R² together represent a β -oriented methylene radical.

4. A compound according to claim 1, in which —B—B— represents the β -oriented group



5. A compound according to claim 1, in which X represents oxo.

6. A compound according to claim 1, in which Y¹ and Y² together represent the oxygen bridge —O—.

7. A compound according to claim 1, in which R¹ and R² together represent a methylene group, X represents oxo and each of Y¹ and Y² represents hydroxy.

8. An alkali metal salt of a compound according to claim 7.

9. A potassium salt of a compound according to claim 7.

10. A compound according to claim 1, which is 9 α ,11 α -epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-epirox-4-ene-3,21-dione.

11. A compound according to claim 1, which is 9 α ,11 α -epoxy-7 α -isopropoxycarbonyl-20-epirox-4-ene-3,21-dione.

12. A compound according to claim 1, which is 9 α ,11 α -epoxy-6 α ,7 α -methylene-20-epirox-4-ene-3,21-dione.

13. A compound according to claim 1, which is 9 α ,11 α -epoxy-6 β ,7 β -methylene-20-epirox-4-ene-3,21-dione.

14. A pharmaceutical composition containing as active ingredient one of the compounds defined in claim 1.

15. A pharmaceutical composition containing an effective amount of an aldosterone-antagonistic compound according to claim 1, and at least one diuretic which is non-specific with regard to electrolytes and which increases diuresis by renal and by extrarenal action on tissue.

16. A therapeutic method for controlling hyperaldosteronism in humans and other warm-blooded animals, comprising the administration of an effective amount of a compound according to claim 1, in the presence or absence of a pharmaceutically acceptable carrier.

17. A therapeutic method for controlling hyperaldosteronism in humans and other warm blooded animals, comprising the simultaneous administration of an effective amount of a compound according to claim 1, together with at least one diuretic which is non-specific with regard to electrolytes and which increases diuresis by renal and by extrarenal action on tissue.

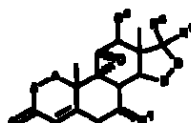
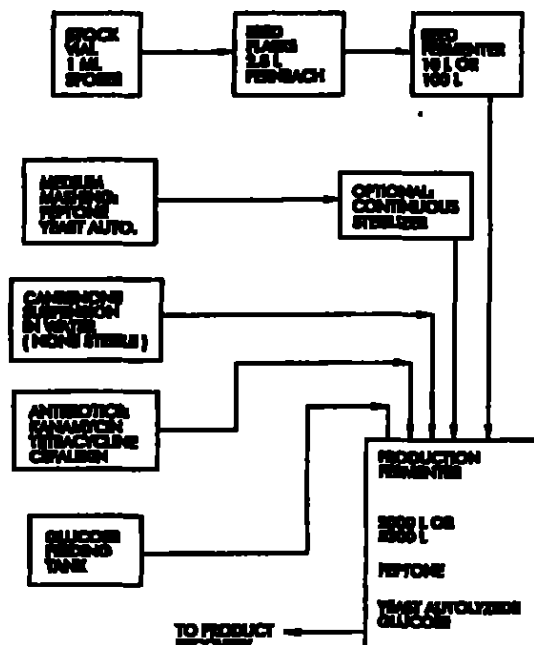
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07J		A2	(11) International Publication Number: WO 98/25948
			(43) International Publication Date: 18 June 1998 (18.06.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/23090		T. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). YONAN, Edward, E. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). WEIER, Richard, M. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). KOWAR, Thomas, R. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). BAEZ, Julio, A. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). ERB, Bernhard [CH/CH]; Gernsackerweg 20, CH-5073 Glpf-Oberfrick (CH). (74) Agents: ROEDDEL, John, K., Jr. et al.; Senniger, Powers, Leavitt & Roedel, 16th floor, One Metropolitan Square, St. Louis, MO 63102 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Burundian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 11 December 1997 (11.12.97)			
(30) Priority Data: 60/033,315 11 December 1996 (11.12.96) US 60/049,388 11 June 1997 (11.06.97) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): G.D. SEARLE & CO. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): NG, John, S. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). LIU, Chin [-/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). ANDERSON, Dennis, K. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). LAWSON, Jon, P. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). WIBCZOREK, Joseph [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). KUNDA, Sastry, A. [IN/US]; 1032 Stillhouse Creek Road, Chesterfield, MO 63017 (US). LETENDRE, Leo, J. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). POZZO, Mark, J. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). SING, Yuen-Lung, L. [US/US]; P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-9899 (US). WANG, Ping,			
		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	

(54) Title: PROCESSES FOR PREPARATION OF 9,11-EPOXY STEROIDS AND INTERMEDIATES USEFUL THEREIN

(57) Abstract

Multiple novel reaction schemes, novel process steps and novel intermediates are provided for the synthesis of epoxymenone and other compounds of formula (I) wherein: -A-A- represents the group -CHR⁴-CHR⁵- or -CR⁴-CR⁵-, R³, R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hydroxycarbonyl, cyano, aryloxy; R¹ represents an alpha-oriented lower alkoxyalkyl or hydroxyalkyl radical; -B-B- represents the group -CHR⁶-CHR⁷- or an alpha- or beta-oriented group (III), where R⁶ and R⁷ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, lower alkoxy, acyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hydroxycarbonyl, alkyl, alkoxyalkyl, acyloxyalkyl, cyano and aryloxy; and R⁸ and R⁹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, lower alkoxy, acyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hydroxycarbonyl, alkyl, alkoxyalkyl, acyloxyalkyl, cyano and aryloxy, or R⁸ and R⁹ together comprise a carbocyclic or heterocyclic ring structure, or R⁸ or R⁹ together with R⁶ or R⁷ comprise a carbocyclic or heterocyclic ring structure fused to the pentacyclic D ring.



Example 45

Scheme 1: Step 3D: Method E: Synthesis of Methyl Hydrogen 9,11 α -Epoxy-17 α -hydroxy-3-oxopregn-4-ene-7 α ,21-dicarboxylate, γ -Lactone.

5 The enester of Formula IIA was converted to epoxymexrenone in the manner generally described in Example 43. In the reaction of this Example, enester charge was 5.4 g (assaying 74.4% enester), the trichloroacetamide charge was 4.9 g, hydrogen peroxide
10 charge was 25 g, dipotassium hydrogen phosphate charge was 3.5 g. The reaction was run at 20°C for 18 hrs. The residual enester was less than 2%. After work up, 5.71 g of epoxymexrenone resulted.

Example 46

15 Scheme 1: Step 3D: Method F: Synthesis of Methyl Hydrogen 9,11 α -Epoxy-17 α -hydroxy-3-oxopregn-4-ene-7 α ,21-dicarboxylate, γ -Lactone.

 Enester of Formula IIA was converted to epoxymexrenone in the manner described in Example 43
20 except that the reaction temperature in this Example was 28°C. The materials charged in the reactor included enester (2.7 g), trichloroacetamide (2.5 g), dipotassium hydrogen phosphate (1.7 g), hydrogen peroxide (17.0 g) and methylene chloride (50 mL). After 4 hrs. reaction,
25 unreacted enester was only 2% based on the enester charge. After work up as described in Example 43, 3.0 g of epoxymexrenone was obtained.

Example 47-1

 Scheme 1: Step 3D: Method G: Synthesis of
30 Methyl Hydrogen 9,11 α -Epoxy-17 α -hydroxy-3-oxopregn-4-ene-7 α ,21-dicarboxylate, γ -Lactone.

Enester of Formula IIA (40.0 g, assaying 68.4% enester) was charged into a 1000 mL, jacketed reactor and dissolved in 175 mL of methylene chloride. The solution was stirred as trichloroacetamide (22.3 g) and
5 dipotassium hydrogen phosphate (6.0 g) were added as solids. The mixture was stirred at 400 RPM and the temperature adjusted to 27°C with a constant temperature bath to control the liquid circulating through the reactor jacket. Hydrogen peroxide (72.8 mL at 30% assay)
10 was added over a 3 to 5 minute period. Following the hydrogen peroxide addition, the mixture was stirred at 400 RPM and 27°C. HPLC assay indicated that the reaction was 99% complete within 5 hours. At the end of six hours, 72.8 mL of water was added. The aqueous hydrogen
15 peroxide was separated and back extracted one time with 50 mL of methylene chloride. The combined methylene chloride was washed with 6% sodium sulfite (62.3 mL) to destroy any contained peroxide. The methylene chloride removal was started with atmospheric distillation and
20 concluded under vacuum. A yellowish residue (48.7 g, 55.4% assay) was obtained. This correlated with a 94.8% assay adjusted molar yield.

A portion (47.8 g) of the residue was combined with 498 mL of ethanol 3A (95% ethanol denatured with 5% methanol). The mixture was heated to reflux and 249 mL
25 of distillate removed at atmospheric pressure. The mixture was cooled to 25°C and filtered. An ethanol 3A rinse (53 mL) was used to assist the transfer. The dried solid weighed 27.6 g (87.0% assay) which correlated with
30 a 91% recovery. A portion of the solid (27.0 g) was dissolved in 292 mL of methyl ethyl ketone at reflux. The hot solution was filtered through a pad of solka floc (powdered cellulose) with another 48.6 mL of methyl ethyl ketone used to assist the transfer. A 146 mL portion of
35 the methyl ethyl ketone was removed via atmospheric distillation. The solution was cooled to 50°C and

stirred for one hour as the product crystallized. After one hour the mixture was cooled to 25°C. Stirring was continued for one hour and the solid filtered with 48.6 mL of methyl ethyl ketone used as a rinse. The solid was
5 dried to a constant weight of 20.5 g which represented an 87.2% recrystallization recovery. The reaction yield and ethanol, methyl ethyl ketone recoveries combined for a 75% overall yield.

The methyl ethyl ketone mother liquor was
10 suitable for recycling with an incoming methylene chloride solution from a subsequent reaction. The combined methylene chloride and methyl ethyl ketone mixture was evaporated to dryness with atmospheric and vacuum distillation. The residue was combined with 19
15 volumes of ethanol 3A based on epoxymexrenone content. One half of the solvent was removed under atmospheric distillation. After cooling to 25°C the solid was filtered and dried. The dry solid was dissolved in 12
20 volumes of methyl ethyl ketone at reflux. The hot solution was filtered through a solka floc pad with 2 volumes of methyl ethyl ketone added as a rinse. The filtrate was concentrated with the atmospheric distillation of 6 volumes of methyl ethyl ketone. The
25 solution was cooled to 50°C and stirred for one hour as the product crystallized. After one hour the mixture was cooled to 25°C. Stirring was continued for one hour and the solid filtered with 2 volumes of methyl ethyl ketone used as a rinse. The solid was dried to a constant
weight. The incorporation of the methyl ethyl ketone
30 mother liquor raised the overall yield to 80-85%.

This method appears particularly suited for scaleup since it maximizes throughput and minimizes washing volumes and waste.

Example 47A

Scheme 1: Step 3D: Method H: Synthesis of
Methyl Hydrogen 9,11 α -Epoxy-17 α -hydroxy-3-oxopregn-4-ene-
7 α ,21-dicarboxylate, γ -Lactone.

Enester of Formula IIA (17 g, assaying 72%
5 enester) was dissolved in methylene chloride (150 mL)
after which trichloroacetamide (14.9 g) was added under
slow agitation. The temperature of the mixture was
adjusted to 25°C and a solution of dipotassium hydrogen
phosphate (10.6 g) in water (10.6 mL) was stirred into
10 the enester substrate solution under 400 rpm agitation.
Hydrogen peroxide (30% by weight solution; 69.4 mL) was
added to the substrate/phosphate/ trichloroacetamide
mixture over a 3-5 min. period. No exotherm or oxygen
evolution was observed. The reaction mixture thus
15 prepared was stirred at 400 rpm and 25°C for 18.5 hrs.
No oxygen evolution was observed throughout the course of
the reaction, but analysis of the hydrogen peroxide
consumption indicated that some oxygen was formed during
the reaction. The reaction mixture was diluted with
20 water (69.4 mL) and the mixture stirred at about 250 rpm
for 15 min. No temperature control was necessary for
this operation and it was conducted essentially at room
temperature (any temperature in the range of 5-25°C being
acceptable). The aqueous and organic layers were allowed
25 to separate and the lower methylene chloride layer was
removed.

The aqueous layer was back extracted with
methylene chloride (69.4 mL) for 15 min. under agitation
of 250 rpm. The layers were allowed to separate and the
30 lower methylene chloride layer was removed. The aqueous
layer (177 g; pH = 7) was submitted for hydrogen peroxide
determination. The result (12.2%) indicated that 0.0434
mol of hydrogen peroxide were consumed in the reaction of
0.0307 mol of olefin. The excess hydrogen peroxide
35 consumption was a measure of oxygen generation in the

reaction. Back extraction with a small amount of methylene chloride volume was sufficient to insure no loss of epoxymexrenone in the aqueous layer. This result was confirmed with the application of a second large
5 methylene chloride extraction in which only trichloroacetamide was recovered.

The combined methylene chloride solutions from the above described extractions were combined and washed with 3% by weight sodium sulfite solution (122 mL) for at
10 least 15 min. at about 250 rpm. A negative starch iodide test (KI paper; no color observed; in a positive test a purple coloration indicates the presence of peroxide) was observed at the end of the stir period.

The aqueous and organic layers were allowed to
15 separate and the lower methylene chloride layer removed. The aqueous layer (pH = 6) was discarded. Note that addition of sodium sulfite solution can cause a slight exotherm so that such addition should be carried out under temperature control.

The methylene chloride phase was washed with
20 0.5 N sodium hydroxide (61 mL) for 45 min. at about 250 rpm and a temperature in the range of 15-25°C (pH = 12-13). Impurities derived from trichloroacetamide were removed in this process. Acidification of the alkaline
25 aqueous fraction followed by extraction of the methylene chloride confirmed that very little epoxymexrenone was lost in this operation.

The methylene chloride phase was washed once with 0.1 N hydrochloric acid (61 mL) for 15 min. under
30 250 rpm agitation at a temperature in the range 15-25°C. The layers were then allowed to separate and the lower methylene chloride layer removed and washed again with 10% by weight aqueous sodium chloride (61 mL) for 15 min at 250 rpm at a temperature in the range of 15-25°C.
35 Again the layers were allowed to separate and the organic layer removed. The organic layer was filtered through a

pad of S lkafloc and then evaporated to dryness under reduced pressure. Drying was completed with a water bath temperature of 65°C. An off-white solid (17.95 g) was obtained and submitted for HPLC assay. Epoxymexrenone
5 assay was 66.05%. An adjusted molar yield for the reaction was 93.1%.

The product was dissolved in hot methyl ethyl ketone (189 mL) and the resulting solution was distilled at atmospheric pressure until 95 mL of the ketone solvent
10 had been removed. The temperature was lowered to 50°C as the product crystallized. Stirring was continued at 50°C for 1 hr. The temperature was then lowered to 20-25°C and stirring continued for another 2 hrs. The solid was filtered and rinsed with MEK (24 mL) and the solid dried
15 to a constant weight of 9.98 g, which by HPLC assay contain 93.63% epoxymexrenone. This product was re-dissolved in hot MEK (106 mL) and the hot solution filtered through a 10 micron line filter under pressure. Another 18 mL of MEK was applied as a rinse and the
20 filtered MEK solution distilled at atmospheric pressure until 53 mL of solvent had been removed. The temperature was lowered to 50°C as the product crystallized; and stirring was continued at 50°C for 1 hr. The temperature was then lowered to 20-25°C and held at that temperature
25 while stirring was continued for another 2 hrs. The solid product was filtered and rinsed with MEK (18 mL). The solid product was dried to a constant weight of 8.32 g which contained 99.6% epoxymexrenone per quantitative HPLC assay. The final loss on drying was less than 1.0%.
30 Overall yield of epoxymexrenone in accordance with the reaction and work up of this Example is 65.8%. This overall yield reflected a reaction yield of 93%, an initial crystallization recovery of 78.9%, and a recrystallization recovery of 89.5%.

G. D. HISCOX - A. A. HOPKINS 363

Gran Enciclopedia Práctica
de
**Recetas Industriales
y
Fórmulas Domésticas**

ENCICLOPEDIA
DE FORMULAS, SECRETOS, RECETAS, PRACTICAS
DE TALLER, MANIPULACIONES, METODOS DE LABORATORIO
CONOCIMIENTOS UTILES, TRABAJOS LUCRATIVOS
PARA PEQUEÑAS Y GRANDES INDUSTRIAS
ASI COMO EL HOGAR

LIBRO DE CONSULTA
PARA TODOS LOS OFICIOS, ARTES, INDUSTRIAS Y EL HOGAR

GG/México
Ediciones G. Gili, S.A. de C.V.
1995

El buen resultado de la lixiviación depende principalmente del modo de colocar la sustancia de que se trate dentro del lixivador, ya que algunas permiten el paso al líquido aunque estén muy apretadas, y otras, por flojas que estén, apenas permiten el paso a una gota de líquido. Un buen sistema, aplicable a todas las sustancias, pero principalmente a las de naturaleza mucilaginosas o glutinosas, consiste en mezclar los polvos con un volumen igual de arena bien lavada, antes de agregar el líquido. Las sustancias que al mezclarse con el líquido se ablandan en seguida, haciéndose pastosas, no deben pulverizarse tanto como las más fibrosas.

Quando se trata de preparar grandes cantidades de tinturas, esencias, etc., debe seguirse el método de maceración, pero cuando se quieren obtener pequeñas cantidades es mejor el de lixiviación.

7. Cristalización. Quando al pasar un cuerpo de estado líquido o gaseoso a sólido lo hace quedando en forma geométrica regular, se dice que ha cristalizado, y las partes en que así queda dispuesto el sólido se llaman cristales. Por este procedimiento se pueden separar las sustancias cristalizables de las amorfas, disueltas en el mismo líquido.

Los métodos de cristalización son los siguientes: por fusión, sublimación, solución y evaporación, y por reacción química.

a) Cristalización por fusión. El azufre, el plomo, el estaño, el bismuto, el antimonio, la plata, muchas aleaciones, las sales anhidras y otras sustancias fútiles inalterables por el calor, cristallizan por fusión. Para ello se funden a la menor temperatura posible, y se dejan enfriar muy lentamente. En cuanto se ve formarse una costra en la superficie líquida así obtenida, se perfora la misma con una varilla, y se decanta con cuidado la parte líquida que queda por debajo. El líquido obtenido por fusión debe estar bien quieto, sin la menor vibración ni movimiento. Cuanto mayor es la cantidad de material que se emplea, y más lentamente se enfría, más grandes y mejor definidos son los cristales resultantes.

b) Cristalización por sublimación. Los sólidos volátiles, como el yodo, el alcanfor, el arsénico, el ácido benzoico, el yoduro de plomo, varios cloruros metálicos y compuestos mercuriales, etc., al calentarse hasta sublimarse desprenden vapores que al enfriarse toman la forma de cristales. (Véase más adelante «Sublimación», en «Tratamiento térmico de los sólidos».)

c) Cristalización por solución y vaporización. Si después de disuelta la sustancia que se trate de cristallar queda algún residuo insoluble, se filtra la solución, y si con-

viese decolorarla se hierve con una pequeña cantidad de negro animal y se vuelve a filtrar. Como es una ley casi general la de que el calor aumenta el poder disolvente de los cuerpos, la solución se hace casi siempre y se clarifica a su temperatura de ebullición, para que el exceso de sólido disuelto a esta temperatura se pueda separar, al enfriarse, en forma de cristales. Cuando una solución es diluida, no puede cristallar el sólido contenido en la misma, siendo condición precisa la de que la solución esté sobresaturada o, dicho de otro modo, que contenga más cantidad de sólido de la que puede retener; por esta razón se evaporan las soluciones cuando se trata de obtener cristales de alguna sustancia, pues al disminuir la cantidad de líquido por evaporación, aumenta la concentración de la parte restante, que al enfriarse deposita en forma de cristales el exceso de sólido disuelto, correspondiente a la temperatura elevada del principio. Algunos cuerpos se disuelven en tan gran cantidad, que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían; en cambio otros se disuelven con gran dificultad, aun en caliente, y se requieren grandes cantidades de líquido, que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la solución.

Si se quieren obtener cristales grandes y bien definidos, se somete la solución a evaporación espontánea, pues mientras más lenta y uniforme es la concentración, más regular y gradual es la superposición de materia necesaria para formar cristales grandes y bien configurados. Agregando un poco de solución de gelatina se consigue en algunos casos que los cristales tomen forma laminar, como sucede con el ácido bórico.

Quando se calientan las soluciones para obtener cristales, debe retirarse el recipiente del fuego en cuanto el líquido forma cristales pequeños al echar unas gotas sobre un cristal de reloj o sobre una espátula limpia. Pero cuando se quiere obtener una cristalización muy compacta, se continúa la concentración hasta que se forme una película en la superficie de la solución, resultando la masa cristalizada con poco brillo y muy confusa. Una vez llegado a este punto se pone el cristallizador aparte para que se enfríe poco a poco, procurando que la temperatura sea lo más constante posible, pues ligeras variaciones de la misma producen alteraciones en la forma de los cristales.

Los cuerpos igualmente solubles en agua fría y caliente, así como los deliquescentes, requieren una evaporación prolongada, ya que sólo cristallizan para grandes concentraciones de su solución.

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

2020

Bogotá, D.C., Agosto 25 de 2006

Abogado**EMILIO FERRERO****ASUNTO**

Radicación No.	01 087 295
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio No.	000-9787
Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Título de la solicitud: "Forma Cristalina de Eplerenona". (L)

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 4 - 170 y el capítulo reivindicatorio de los folios 171 - 175 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en: eplerenona en su forma cristalina L

Las reivindicaciones 1 - 5 se refieren a la forma cristalina L de eplerenona (cristal monoclinico, patrón de difracción de rayos X con un pico a $8,0 \pm 0,2$ grados teta, punto de fusión $223 - 242$ °C, tamaño partícula $0.01 - 400$ micras).

Las reivindicaciones 6 - 9 se refieren a una sustancia de droga que contiene 90 - 100 % de eplerenona en su forma cristalina L, donde el resto es una mezcla de (i) eplerenona en su forma cristalina H, (ii) eplerenona en su forma cristalina solvatada y (iii) eplerenona amorfa.

La reivindicación 10 se refiere a una composición farmacéutica que contiene eplerenona en su forma cristalina L.

La reivindicación 11 se refiere a método para tratamiento ó prevención que consiste en administrar una composición.

La reivindicación 12 se refiere a uso de eplerenona en su forma cristalina L ó una sustancia de droga.

Las reivindicaciones 13 – 18 se refieren a un método de preparar eplerenona en su forma cristalina L que consiste en (a) cristalizar en un solvente ó mezcla de solventes, (b) sembrar cristales de eplerenona en su forma cristalina L, (c) dejar cristalizar y (d) desolvatar los cristales.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de antagonistas del receptor de aldosterona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona eplerenona en su forma cristalina L.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/57 // 31 / 581.

No reivindica prioridad de una Solicitud de Patente anterior.

3. Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece: *"No serán patentables: 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"*

La reivindicación 11 se refiere a método para tratamiento ó prevención que consiste en administrar una composición.

Se observa que el método de tratamiento que comprende administrar una composición, de la reivindicación 11, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal* no son patentables.

En conclusión, el método de tratamiento que comprende administrar una composición, de la reivindicación 11, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486.

4. Usos

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*.

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"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"*.

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."*

La reivindicación 12 se refiere a uso de eplerenona en su forma cristalina H ó una sustancia de droga.

Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, no se puede otorgar patente a usos porque estos no son un producto ni un procedimiento tecnológico.

De otro lado, de acuerdo con el Art 19, se considera que los usos no tienen aplicación industrial porque no se refiere a un tipo de producción ó utilización en ningún tipo de industria.

Además los usos de eplerenona reivindicados no pueden ser objeto de nueva patente, aunque el solicitante los considere distintos a los originalmente comprendidos por la patente inicial, porque estos se conocían originalmente en WO 98 25948 y la Pat US 4 559 332.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que 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."*

Solo 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 solicitud de patente es octubre 10 de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 98 25948	Proceso para preparación de 9,11-epoxi esteroides e intermedios útiles	Feb 25, 1999
D2	US 4 559 332	20-eproxanos y análogos que tienen un anillo abierto E, proceso para su manufactura y preparaciones farmacéuticas	Dic 17, 1985
D3	HISCOX-HOPKINS (*)	Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales	1995

(*) Ediciones G.Gill S.A. ;México, 1995.

6. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"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"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de 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 la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está 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.

Solo 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 Art 40".

Las reivindicaciones 1 – 5 se refieren a la forma cristalina L de eplerenona (cristal monoclínico, patrón de difracción de rayos X con un pico a $8,0 \pm 0,2$ grados 2θ , punto de fusión $223 - 242^\circ\text{C}$, tamaño partícula $0.01 - 400$ micras).

Las reivindicaciones 6 - 9 se refieren a una sustancia de droga que contiene $90 - 100\%$ de eplerenona en su forma cristalina L, donde el resto es una mezcla de (i) eplerenona en su forma cristalina H, (ii) eplerenona en su forma cristalina solvatada y (iii) eplerenona amorfa.

La reivindicación 10 se refiere a una composición farmacéutica que contiene eplerenona en su forma cristalina L.

Las reivindicaciones 13 – 18 se refieren a un método de preparar eplerenona en su forma cristalina L que consiste en (a) cristalizar en un solvente ó mezcla de solventes, (b) sembrar cristales de eplerenona en su forma cristalina L, (c) dejar cristalizar y (d) desolvatar los cristales.

D1 enseña proceso para cristalización de eplerenona (ej. 47-1 y 47-A) que consiste en:

- ◆ Disolver en el solvente, en reflujo
- ◆ Enfriar a 50°C para formar los cristales
- ◆ Enfriar más, a 25°C
- ◆ Secar hasta peso constante

D2 enseña proceso para cristalización de eplerenona (ej. 12) que consiste en:

- ◆ Disolver en el solvente, en reflujo
- ◆ Concentrar por evaporación
- ◆ Secar hasta peso constante.

Enseña que estos compuestos son inhibidores de aldosterona.

D3 enseña que los pasos de disolución del compuesto y posterior separación y secado de los cristales, son las operaciones básicas de toda cristalización, según se ejemplificó mediante la anterioridad HISCOX-HOPKINS. Y es sabido por cualquier persona medianamente conocedora de la materia que los requisitos para que haya cristalización son: que haya supersaturación, es decir que la concentración de la solución sea mayor que la solubilidad; que haya nucleación, es decir que se formen los agregados moleculares que luego llegan a ser cristales maduros y que haya crecimiento de los cristales.

Se observa que eplerenona en su forma cristalina L ya había sido revelada en las anterioridades; de la misma manera la sustancia de droga que contiene 90

– 100 % de eplerenona en su forma cristalina L, donde el resto es una mezcla de (i) eplerenona en su forma cristalina H, (ii) eplerenona en su forma cristalina solvatada y (iii) eplerenona amorfa; composición farmacéutica que contiene eplerenona en su forma cristalina L; el método de preparar eplerenona en su forma cristalina L que consiste en (a) cristalizar en un solvente ó mezcla de solventes, (b) sembrar cristales de eplerenona en su forma cristalina L, (c) dejar cristalizar y (d) desolvatar los cristales. Por lo cual no pueden considerarse nuevas las reivindicaciones 1 – 10 ni 13 – 18.

Evaluación del 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.*

Se observa que

- (a) las condiciones que caracterizan al proceso de las reivindicaciones 13 – 18 de esta solicitud, eran evidentes para una persona conocedora de la materia, a partir de las condiciones enseñadas en la anterioridad D1; así que era evidente el realizar el proceso, teniendo en consideración estas condiciones; De la misma manera, puesto que el proceso para obtener eplerenona en su forma cristalina H, solvatada, eplerenona amorfa y la sustancia de droga y las composiciones farmacéuticas que lo contienen, era evidente para una persona de habilidades ordinarias en el arte, quien adaptaría fácilmente lo enseñado en D1, D2 ó D3;
- (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al proceso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia;
- (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de antagonistas del receptor de aldosterona se resuelve proporcionando eplerenona en su forma cristalina L, es decir como se enseñaba en D2; las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia;
- (d) el resultado obtenido: eplerenona en su forma cristalina L, no es inesperado.
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el proceso de recristalización propuesto.

Esta recristalización no tiene nivel inventivo porque los pasos de disolución del compuesto y posterior separación y secado de los cristales, son las operaciones básicas de toda cristalización, según se observa en la anterioridad HISCOX-HOPKINS. Y como sabe cualquier persona medianamente conocedora de la materia, los requisitos para que haya cristalización son: que haya supersaturación, es decir que la concentración de la solución sea mayor que la solubilidad; que haya nucleación, es decir que se formen los agregados moleculares que luego llegan a ser cristales maduros y que haya crecimiento de los cristales. Es evidente que ninguno de los pasos reivindicados tiene nivel inventivo porque es conocido en la técnica que para cristalizar un compuesto es necesario disolverlo en un solvente hasta sobresaturar la solución, para lo cual generalmente se aumenta la temperatura y se adiciona un auxiliar de cristalización como p. ej. ácidos orgánicos o inorgánicos, etc.

De manera que ni el proceso ni los productos reivindicados tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98 25948	1 - 10, 13 - 18	Novedad y Nivel inventivo
D2	US 4 559 332	1 - 10, 13 - 18	Novedad y Nivel inventivo
D3	HISCOX-HOPKINS	1 - 10, 13 - 18	Novedad y 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 Unica No. 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
 _____ 31 de Julio de 2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 1355	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
------------------------------	-------------------------------------

04.02.08

