

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 002577 00

Radicación : 03002577 00000000

Folios: 48

Fecha (ADB): 2003-01-16 16:19:49

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

S LICITANTE
(71)Nombre: **GLAXO GROUP LIMITED**Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB8 0NN,
Reino Unido.Nacionalidad o Domicilio: Greenford,
Middlesex, Reino Unido.

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
APODERADONombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 17.159.681

TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: ALBINSON, Frederick, David; COOTE, Steven, John y ROBINSON, John,
Malcolm.

Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/03289

Fecha: 20/07/01

Publicación Internacional No. WO 02/08243 A1

Fecha: 31/01/02

⑥

Título (54) "PROCESO DE OXIDACION PARA LA PREPARACION DEL
INTERMEDIARIO ACIDO 6.ALFA,9.ALFA-DIFLUORO-11.BETA,17.ALFA-DIHIDROXI-
16.ALFA-METIL-ANDROST-1,4-DIEN-3-ONA 17.BETA-CARBOXILICO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07J5/00 ; A61K 31/57

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

21/07/00

(31) Número de Solicitud

0017988.7

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86.282 y 03-792**Fecha:** 24-12-02 y 07-01-03

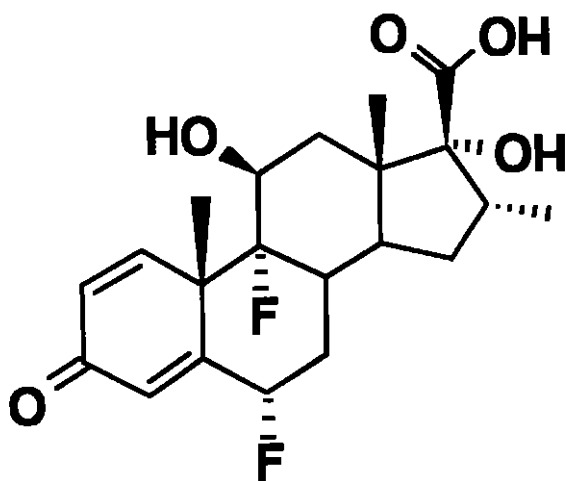
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 13.957
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Preliminar y su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO FLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 B.M. T.P. 40.784



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03002577 00000000

Folios: 48

Fecha (AMB): 2002-01-16 16:19:49

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

rci

NCIA

NIT : 800178282-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,282
 FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

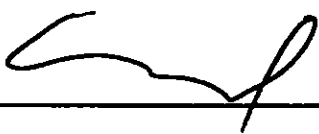
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



3

Superintendencia de Comercio
Radicacion : 03002577 00000000 Folios: 48
Fecha (AMD): 2003-01-16 16:19:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 792
FECHA : ENERO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Val. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382701	07/01/2003	2,001,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
		TOTAL :	\$ 22,000.00

SCH: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

/



Expediente No		03002577	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
bservaciones: Arte final			

6

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PG3978	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB 01/03289	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/07/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 21/07/2000
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

PROCESO DE OXIDACION PARA LA PREPARACION DEL INTERMEDIARIO ACIDO 6.ALFA.,9.ALFA-DIFLUORO-11.BETA.,17.ALFA.-DIHIDROXI-16.ALFA.-METIL-ANDROST-1,4-DIEN-3-ONA 17.BETA.-CARBOXILICO

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

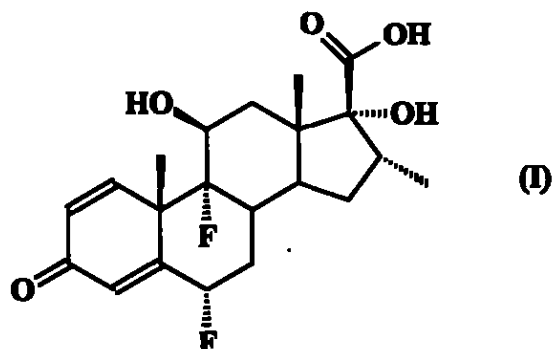
☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB01/03289

Carilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere inter alia a un proceso novedoso de oxidación para la síntesis de un intermediario conocido, útil en la preparación de esteroides antiinflamatorios, siendo el intermediario conocido de fórmula (I).



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/03289

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 C07J5/00 C07J31/00 C07J3/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07J Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	PHILLIPPS G H ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS IN A SERIES OF ANTIINFLAMMATORY CORTICOSTEROID ANALOGUES, HALOMETHYL ANDROSTANE-17BETA-CARBOTHIOATES" AND-17BETA-CARBOSELENOATES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, No. 22, 1 de Octubre de 1994 (1994-10-01), páginas 3717-3729, XP002025925 ISSN: 0022-2623	1-3, 6-13 16-22
Y	página 3717, columna 2, paragrafo 2 página 3724, columna 1, línea 56-63 página 3724, columna 2, línea 50-62 página 3726, columna 2, línea 38-60 — -/-	4,5,23
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.		
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 29 de Octubre de 2001		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 09/11/ 2001
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Watchorn, P

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB01/03289

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	KERTESZ, DENIS J. ET AL: "Thiol esters from steroid 17.beta.-carboxylic acids: carboxylate activation and internal participation by 17.alpha.-acylates" J. ORG. CHEM. (1986), 51(12), 2315-28, XP002181480 página 2323, columna 2, paragrafo 2	1,6-13, 16-21
L	this document is explicitly referred to as the source of the compound 2e used in the synthesis of compound 5c in above document XP2025925, ver página 3724, col 1, líneas 56-63 de XP2025925	1-3 6-13, 16-22
X	DE 19 64 356 A (CIBA AG) 2 de Julio 1970 (1970-07-02) ejemplo 1	1, 6-13 16-21
X	US 4 198 336 A (ALVAREZ FRANCISCO S) 15 de Abril de 1980 (1980-04-15) ejemplo 2	1, 6-9, 14-21
X	GB 2 018 256 A (SYNTEX INC) 17 de Octubre de 1979 (1979-10-17) página 5, línea 56-página 6, línea 7	1, 6-9, 14-21
X	W0 95 18621 A (UNIV DUKE) 13 de Julio de 1995 (1995-07-13) ejemplo 4	1, 6-13, 16-21
Y	W0 97 24365 A (GLAXO GROUP LTD; BIGGADIKE KEITH (GB); PROCOPIOU PANAYIOTIS ALEXAN) 10 de Julio de 1997 (1997-07-10) ejemplo 1,2	4, 5, 23
E	W0 01 62722 A (ABBOTT LAB) 30 de Agosto de 2001 (2001-08-30) ejemplo 1-4	1, 2, 6-13, 16-22

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/03289

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
DE	1964356	A	02-07-1970	BE	743546 A	22-06-1970
				DE	1964356 A1	02-07-1970
				FR	2026919 A1	25-09-1970
				NL	6919212 A	25-06-1970
				US	3636010 A	18-01-1972
US	4198336	A	15-04-1980	NINGUNA		
GB	2018256	A	17-10-1979	US	4188385 A	12-02-1980
				AR	226035 A1	31-05-1982
				AT	368168 B	27-09-1982
				AT	251979 A	15-01-1982
				AU	526025 B2	16-12-1982
				AU	4558379 A	18-10-1979
				CA	1134345 A1	26-10-1982
				CS	203956 B2	31-03-1981
				DE	2912331 A1	18-10-1979
				DE	2960096 D1	19-03-1981
				DK	136579 A,B,	06-10-1979
				EP	0004741 A2	17-10-1979
				ES	479271 A1	16-01-1980
				FI	791081 A,B,	06-10-1979
				FR	2421912 A1	02-11-1979
				GR	67275 A1	26-06-1981
				HK	41284 A	18-05-1984
				HU	179314 B	28-09-1982
				IE	48369 B1	26-12-1984
				IT	1120954 B	26-03-1986
				JP	1338662 C	29-09-1986
				JP	54141758 A	05-11-1979
				JP	61001038 B	13-01-1986
				JP	1374793 C	22-04-1987
				JP	60069019 A	19-04-1985
				JP	61040648 B	10-09-1986
				MY	57585 A	31-12-1985
				NO	791140 A,B,	08-10-1979
				NZ	190076 A	31-07-1984
				PL	214676 A1	02-01-1980
				PT	69409 A	01-04-1979
				SG	6786 G	01-08-1986
				SU	1052161 A3	30-10-1983
				US	4263289 A	21-04-1981
				YU	80379 A1	30-04-1983
				ZA	7901635 A	26-11-1980
W0	9518621	A	13-07-1995	US	5646136 A	08-07-1997
				AU	696678 B2	17-09-1998
				AU	1598895 A	01-08-1995
				CA	2180325 A1	13-07-1995
				EP	0742718 A1	20-11-1996
				JP	9511485 T	18-11-1997
				WO	9518621 A1	13-07-1995
W0	9724365	A	10-07-1997	AT	194356 T	15-07-2000
				AU	721865 B2	13-07-2000
				AU	1140997 A	28-07-1997
				BG	102625 A	30-04-1999
				BR	9612309 A	13-07-1999

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/03289

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 9724365 A		CA 2241728 A1	10-07-1997
		CN 1209135 A	24-02-1999
		CZ 9802074 A3	11-11-1998
		DE 69609199 D1	10-08-2000
		DE 69609199 T2	01-03-2001
		DK 876392 T3	06-11-2000
		EE 9800227 A	15-12-1998
		EP 0876392 A1	11-11-1998
		ES 2150150 T3	16-11-2000
		W0 9724365 A1	10-07-1997
		GR 3034564 T3	31-01-2001
		HU 9903707 A2	28-03-2000
		JP 2947944 B2	13-09-1999
		JP 11501675 T	09-02-1999
		NO 983004 A	26-08-1998
		NZ 324373 A	28-10-1999
		PL 327629 A1	21-12-1998
		PT 876392 T	29-12-2000
		SI 876392 T1	31-12-2000
		SK 89198 A3	10-03-1999
		TR 9801247 T2	23-11-1998
		US 6197761 B1	06-03-2001
W0 0162722 A	30-08-2001	W0 0162722 A2	30-08-2001

PATENT COOPERATION TREATY

G/axo 15
PG 3978

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

12

To:

GLAXO GROUP LIMITED
GlaxoSmithKline
Attn. Walker, Ralph F.
Corporate Intellectual Property
Two New Horizons Court
BRENTFORD, Middlesex TW8 9EP
UNITED KINGDOM

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09/11/2001

Applicant's or agent's file reference

PG3978

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/GB 01/ 03289

International filing date

(day/month/year)

20/07/2001

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED et al.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Ralf Ockers

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 295(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P63978	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/GB 01/03289	International filing date (day/month/year) 20/07/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/07/2000
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

OXIDATION PROCESS FOR PREPARING THE INTERMEDIATE 6.ALPHA., 9.ALPHA.-DIFLUORO-11.BETA., 17.ALPHA.-DIHYDROXY-16.ALPHA.-METHYL-ANDROST-1,4-DIEN-3-ONE 17.BETA.-CARBOXYLIC ACID

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

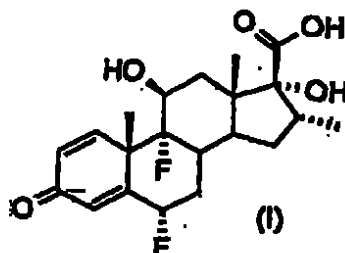
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB '01/ 03289

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates <u>inter alia</u> to a novel oxidation process for the synthesis of a known intermediate, useful in the preparation of anti-inflammatory steroids, the known intermediate being of formula (I):



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 01/03289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J5/00 C07J31/00 C07J3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PHILLIPPS G H ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS IN A SERIES OF ANTIINFLAMMATORY CORTICOSTEROID ANALOGUES, HALOMETHYL ANDROSTANE-17BETA-CARBOTHIOATES AND-17BETA-CARBOSELENOATES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 22, 1 October 1994 (1994-10-01), pages 3717-3729, XP002025925 ISSN: 0022-2623	1-3, 6-13, 16-22
Y	page 3717, column 2, paragraph 2 page 3724, column 1, line 56-63 page 3724, column 2, line 50-62 page 3726, column 2, line 38-60 -- -/--	4, 5, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

29 October 2001

Date of mailing of the international search report

09/11/2001

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 01/03289

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KERTESZ, DENIS J. ET AL: "Thiol esters from steroid 17.beta.-carboxylic acids: carboxylate activation and internal participation by 17.alpha.-acylates" J. ORG. CHEM. (1986), 51(12), 2315-28 , XP002181480	1,6-13, 16-21
L	page 2323, column 2, paragraph 2 this document is explicitly referred to as the source of the compound 2e used in the synthesis of compound 5c in above document XP2025925, see page 3724, col 1, lines 56-63 of XP2025925	1-3, 6-13, 16-22
X	DE 19 64 356 A (CIBA AG) 2 July 1970 (1970-07-02) example 1	1,6-13, 16-21
X	US 4 198 336 A (ALVAREZ FRANCISCO S) 15 April 1980 (1980-04-15) example 2	1,6-9, 14-21
X	GB 2 018 256 A (SYNTEX INC) 17 October 1979 (1979-10-17) page 5, line 56 -page 6, line 7	1,6-9, 14-21
X	WO 95 18621 A (UNIV DUKE) 13 July 1995 (1995-07-13) example 4	1,6-13, 16-21
Y	WO 97 24365 A (GLAXO GROUP LTD ;BIGGADIKE KEITH (GB); PROCOPIOU PANAYIOTIS ALEXAN) 10 July 1997 (1997-07-10) examples 1,2	4,5,23
E	WO 01 62722 A (ABBOTT LAB) 30 August 2001 (2001-08-30) examples 1-4	1,2, 6-13, 16-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/G8 01/03289

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1964356	A	02-07-1970	BE 743546 A DE 1964356 A1 FR 2026919 A1 NL 6919212 A US 3636010 A	22-06-1970 02-07-1970 25-09-1970 25-06-1970 18-01-1972
US 4198336	A	15-04-1980	NONE	
GB 2018256	A	17-10-1979	US 4188385 A AR 226035 A1 AT 368168 B AT 251979 A AU 526025 B2 AU 4558379 A CA 1134345 A1 CS 203956 B2 DE 2912331 A1 DE 2960096 D1 DK 136579 A ,B, EP 0004741 A2 ES 479271 A1 FI 791081 A ,B, FR 2421912 A1 GR 67275 A1 HK 41284 A HU 179314 B IE 48369 B1 IT 1120954 B JP 1338662 C JP 54141758 A JP 61001038 B JP 1374793 C JP 60069019 A JP 61040648 B MY 57585 A NO 791140 A ,B, NZ 190076 A PL 214676 A1 PT 69409 A SG 6786 G SU 1052161 A3 US 4263289 A YU 80379 A1 ZA 7901635 A	12-02-1980 31-05-1982 27-09-1982 15-01-1982 16-12-1982 18-10-1979 26-10-1982 31-03-1981 18-10-1979 19-03-1981 06-10-1979 17-10-1979 16-01-1980 06-10-1979 02-11-1979 26-06-1981 18-05-1984 28-09-1982 26-12-1984 26-03-1986 29-09-1986 05-11-1979 13-01-1986 22-04-1987 19-04-1985 10-09-1986 31-12-1985 08-10-1979 31-07-1984 02-01-1980 01-04-1979 01-08-1986 30-10-1983 21-04-1981 30-04-1983 26-11-1980
WO 9518621	A	13-07-1995	US 5646136 A AU 696678 B2 AU 1598895 A CA 2180325 A1 EP 0742718 A1 JP 9511485 T WO 9518621 A1	08-07-1997 17-09-1998 01-08-1995 13-07-1995 20-11-1996 18-11-1997 13-07-1995
WO 9724365	A	10-07-1997	AT 194356 T AU 721865 B2 AU 1140997 A BG 102625 A BR 9612309 A	15-07-2000 13-07-2000 28-07-1997 30-04-1999 13-07-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 01/03289

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9724365	A	CA 2241728 A1	10-07-1997	
		CN 1209135 A	24-02-1999	
		CZ 9802074 A3	11-11-1998	
		DE 69609199 D1	10-08-2000	
		DE 69609199 T2	01-03-2001	
		DK 876392 T3	06-11-2000	
		EE 9800227 A	15-12-1998	
		EP 0876392 A1	11-11-1998	
		ES 2150150 T3	16-11-2000	
		WO 9724365 A1	10-07-1997	
		GR 3034564 T3	31-01-2001	
		HU 9903707 A2	28-03-2000	
		JP 2947944 B2	13-09-1999	
		JP 11501675 T	09-02-1999	
		NO 983004 A	26-08-1998	
		NZ 324373 A	28-10-1999	
		PL 327629 A1	21-12-1998	
		PT 876392 T	29-12-2000	
		SI 876392 T1	31-12-2000	
		SK 89198 A3	10-03-1999	
		TR 9801247 T2	23-11-1998	
		US 6197761 B1	06-03-2001	
WO 0162722	A	30-08-2001	WO 0162722 A2	30-08-2001

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

31 de Enero de 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/08243 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07J 5/00,
31/00, 3/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB01/03289

(22) Fecha de Registro Internacional: 20 de Julio de 2001
(20.07.2001)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
0017988.7 21 de Julio de 2000 (21.07.2000) GB

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED
[GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente): ALBINSON, Frederick, David,
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOTE, Steven,
John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). ROBINSON,
John, Malcolm [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB)

(74) Agente: WALKER, Ralph, Francis; Corporate Intellectual
Property, GlaxoSmithKline, Two New Horizons Court,
Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

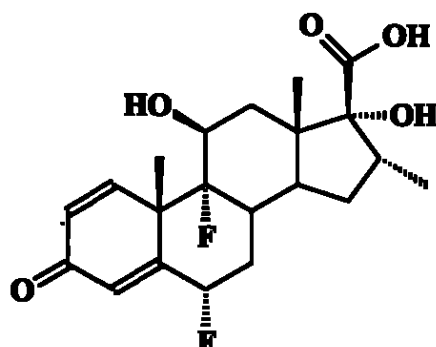
(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicado:

— con reportes de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PROCESO DE OXIDACION PARA LA PREPARACION DEL INTERMEDIARIO ACIDO
6.ALFA.,9.ALFA.-DIFLUORO-11.BETA.,17.ALFA.-DIHIDROXI-16.ALFA.-METIL-ANDROST-
1,4-DIEN-3-ONA 17.BETA.-CARBOXILICO"



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere inter alia
a un proceso novedoso de oxidación para la síntesis de un
intermediario conocido, útil en la preparación de
esteroides antiinflamatorios, siendo el intermediario
conocido de fórmula (I).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



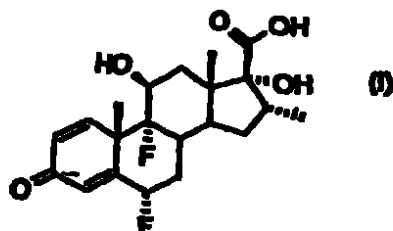
(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/08243 A1

- (51) International Patent Classification: C07J 5/00, 31/00, 3/00
- (21) International Application Number: PCT/GB01/03289
- (22) International Filing Date: 20 July 2001 (20.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0017988.7 21 July 2000 (21.07.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): ALMINSON, Frederick, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOTE, Steven, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). ROBINSON, John, Malcolm [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
- (74) Agent: WALKER, Ralph, Francis; Corporate Intellectual Property, GlaxoSmithKline, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AQ, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: OXIDATION PROCESS FOR PREPARING THE INTERMEDIATE 6.ALPHA.9.ALPHA-DIFLUORO-11.BETA.-17.ALPHA-DIHYDROXY-16.ALPHA-METHYL-ANDROST-1,4-DIEN-3-ONE 17.BETA-CARBOXYLIC ACID



(57) Abstract: The present invention relates *inter alia* to a novel oxidation process for the synthesis of a known intermediate, useful in the preparation of anti-inflammatory steroids, the known intermediate being of formula (I).

WO 02/08243 A1

26
23

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PG3978	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/GB 01/03289	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21/07/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07J5/00		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 13/02/2002	Fecha de terminación de este reporte 10/06/2002
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Netherlands Tel. +31 70 340 – 2040 Fax: +31 70 340- 3016	Funcionario autorizado VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

**REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.PCT/GB01/03289

I. Base del Reporte

1. La base de este reporte de examen internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

V. Declaración razonada según el Artículo 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en por lo menos alguna de las reivindicaciones no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (Ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y la correspondiente reivindicación citada).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

28
25

Applicant's or agent's file reference PG3978	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB 01/ 03289	International filing date (day/month/year) 20/07/2001	Priority date (day/month/year) 21/07/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07J5/00		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.5 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/02/2002	Date of completion of this report 10/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-69) 2399 2828



Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 01/03289

29
26

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 65.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

30
27

**PROCESO DE OXIDACION PARA LA PREPARACION DEL
INTERMEDIARIO ACIDO 6.ALFA.,9.ALFA.-DIFLUORO-
11.BETA.,17.ALFA.-DIHIDROXI-16.ALFA.-METIL-ANDROST-
1,4-DIEN-3-ONA 17.BETA.-CARBOXILICO**

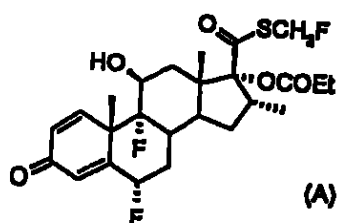
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere inter alia a un proceso novedoso de oxidación para la síntesis de un intermediario conocido, útil en la preparación de esteroides antiinflamatorios, siendo el intermediario conocido de fórmula (I).

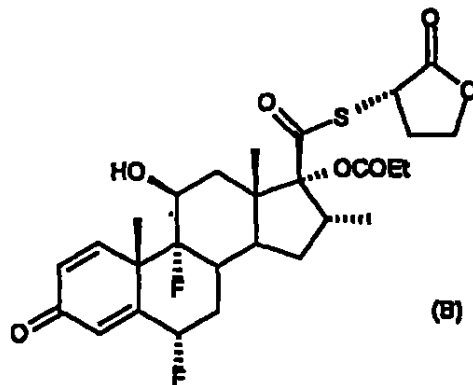
**PROCESO DE OXIDACION PARA LA PREPARACION DEL
INTERMEDIARIO ACIDO 6.ALFA.,9.ALFA.-DIFLUORO-
11.BETA.,17.ALFA.-DIHIDROXI-16.ALFA.-METIL-
ANDROST-1,4-DIEN-3-ONA 17.BETA.-CARBOXILICO**

La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la síntesis de un intermediario conocido, útil en la preparación de esteroides antiinflamatorios. Se proporciona una nueva forma física del intermediario el cual posee propiedades mejoradas de manipulación.

El S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (Fórmula A) fue descrito por primera vez como esteroide antiinflamatorio en la Patente de los Estados Unidos No. 4,335,121. Dicho compuesto también es conocido por su nombre genérico de propionato de fluticasona, y es ampliamente conocido como un esteroide altamente eficaz en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC).



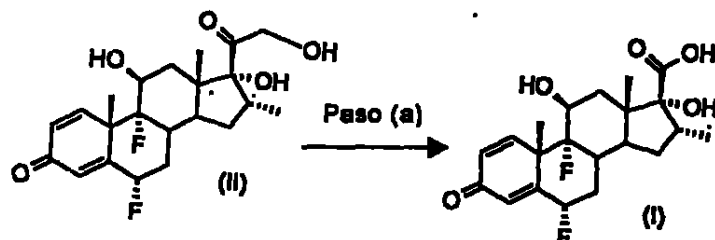
Por otra parte, se describe en la patente WO 97/24365 el S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico como de la clase de esteroides hidrolizables con derivados lactona. Este compuesto posee actividad antiinflamatoria útil mientras que a la vez exhibe poca o ninguna actividad sistémica.

32
29

Actualmente existe considerable interés en los compuestos de fórmulas (A) y (B) como compuestos antiinflamatorios y antialérgicos en el tratamiento del asma y otras enfermedades inflamatorias.

La Patente de los Estados Unidos No. 4,335,121 y la patente mundial WO 97/24365 describen preparaciones de propionato de fluticasona y del S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, todos los cuales utilizan respectivamente un material de partida común, esto es, el ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -hidroxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico (Fórmula I). Sin embargo, este derivado hidroxi-ácido del androstano es un material extremadamente costoso cuando se usa para la preparación de cantidades comerciales de esteroides de las fórmulas (A) y (B).

Por consiguiente, en un primer aspecto de la presente invención, proporcionamos un novedoso proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), proceso el cual comprende el siguiente paso:



en donde el paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (II).

Preferiblemente, el paso (a) debe ejecutarse en presencia de un solvente que comprenda metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano ó dimetiléter de dietilenglicol. Por ejemplo, a fin de mejorar el rendimiento o producción, los solventes preferidos son el metanol, el agua o el tetrahidrofurano, mejor aún agua o tetrahidrofurano, y especialmente agua y tetrahidrofurano como solvente. El dioxano y el dimetiléter de dietilenglicol son también solventes preferidos los cuales pueden opcionalmente (y preferiblemente) emplearse junto con el agua.

Preferiblemente, el solvente estará presente en una cantidad situada entre 3 y 10 vol. frente a la cantidad del material de partida (1 peso (proporción en peso)), mejor aún entre 4 y 6 vol., especialmente 5 vol.

Si se desea, la solución que contiene el compuesto de fórmula (II) puede enfriarse antes de la oxidación, v.g., a una temperatura inferior a aprox. 10°C.

Preferiblemente, el agente oxidante está presente en una cantidad de 1 a 9 equivalentes molares respecto de la cantidad de material de partida. Por ejemplo, cuando se emplea una solución acuosa 50% p/p de ácido peryódico, el agente oxidante puede estar presente en una cantidad situada entre 1,1 y 10 pesos frente a la cantidad del material de partida (1 peso), mejor aún entre 1,1 y 3 pesos, especialmente 1,3 peso.

Preferiblemente, el paso de oxidación comprenderá el uso de un agente oxidante químico. Con mayor preferencia, el agente oxidante deberá ser el ácido peryódico ó una sal de éste. Pero con mayor preferencia, el agente oxidante es el ácido peryódico o el peryodato de sodio, especialmente el ácido peryódico. Alternativamente, puede también apreciarse que el paso de oxidación puede comprender cualquier reacción de oxidación apropiada, v.g., una en la cual se utilice aire y/o oxígeno. Cuando la reacción de oxidación utilice aire y/o oxígeno, el solvente usado en dicha reacción preferiblemente será el metanol.

Preferiblemente, el paso (a) involucrará la incubación de los reactantes a temperatura ambiente o un poco más caliente, por ejemplo, 25°C durante 2 horas.

El compuesto de fórmula (I) puede aislarse por cristalización a partir de la mezcla de reacción mediante la adición de un anti-solvente. Un anti-solvente apropiado para el compuesto de fórmula (I) es el agua. Sorprendentemente hemos encontrado que es altamente deseable controlar las condiciones bajo las cuales el compuesto de fórmula (I) es precipitado por la adición del anti-solvente, v.g., agua. Cuando se realiza la cristalización usando agua enfriada (v.g., una mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5 °C) esperando con esto que se logren mejores propiedades antisolventes, hemos encontrado que el producto cristalino así obtenido es muy voluminoso, da el aspecto de un gel suave y es muy difícil de filtrar. Sin estar limitados por la teoría, creemos que dicho producto de baja densidad contiene una gran cantidad de solvente solvatado dentro de la red cristalina. En contraste, cuando se emplean condiciones de aprox. 10°C ó mayores (v.g., a una temperatura cercana a la ambiente) se obtiene un producto granular con una consistencia arenosa, el cual resulta muy fácil de filtrar. Bajo estas últimas condiciones, la cristalización generalmente empieza después de aprox. una hora y generalmente termina unas pocas horas después. (v.g., 2 horas). Sin estar limitados por la teoría, creemos que dicho producto granular contiene muy poco o no contiene solvente solvatado en la red cristalina.

Como un aspecto adicional de la presente invención, proporcionamos un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), proceso el cual comprende los pasos de:

- (a) oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (II), a lo cual sigue
- (b) precipitación del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina a partir de la mezcla de reacción, mediante la adición de un anti-solvente bajo condiciones de temperatura de aprox. 10°C ó superiores.

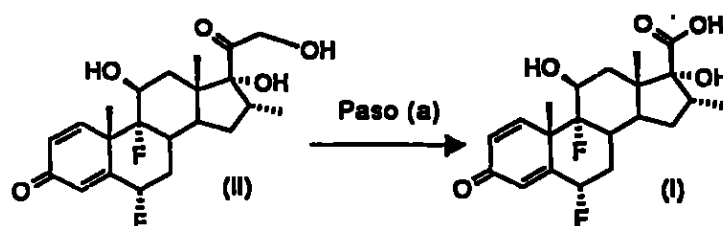
Preferiblemente, el anti-solvente es agua. Preferiblemente, la temperatura

del paso (b) es la temperatura ambiente (v.g., aprox. 18-22 °C) ó una superior (v.g., hasta de 40 °C).

También proporcionamos como un aspecto más de la presente invención el compuesto de fórmula (I) en la forma de un sólido granular el cual es fácilmente filtrable y obtenible por un proceso que comprende:

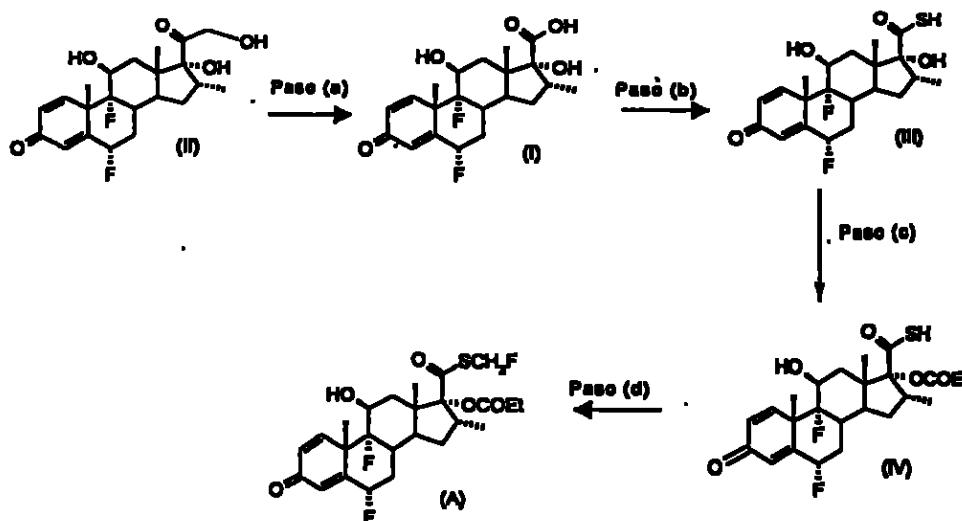
- (a) oxidación de una solución de un compuesto de fórmula (II) en agua/tetrahidrofurano utilizando ácido peryódico en agua a una temperatura de aprox. 20-30 °C; seguida por
- (b) precipitación del compuesto de fórmula (I) mediante la adición de agua a una temperatura de aprox. 22 °C.

Como un aspecto más de la presente invención, proporcionamos un proceso novedoso para la preparación de un compuesto de fórmula (A) el cual comprende el siguiente paso:



en donde el paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (II).

Una realización preferida de la presente invención es aquella en donde el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (A) comprende los siguientes pasos:

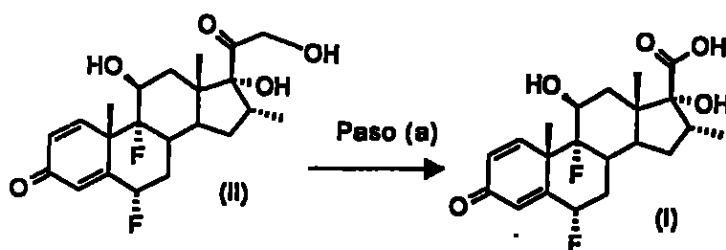


en donde el paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (II).

El paso (b) típicamente comprende la adición de un reactante apropiado para la conversión de un ácido carboxílico a un ácido carbotioico, usando v.g., gas sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento apropiado, como por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) en presencia de un solvente adecuado, vg., dimetilformamida.

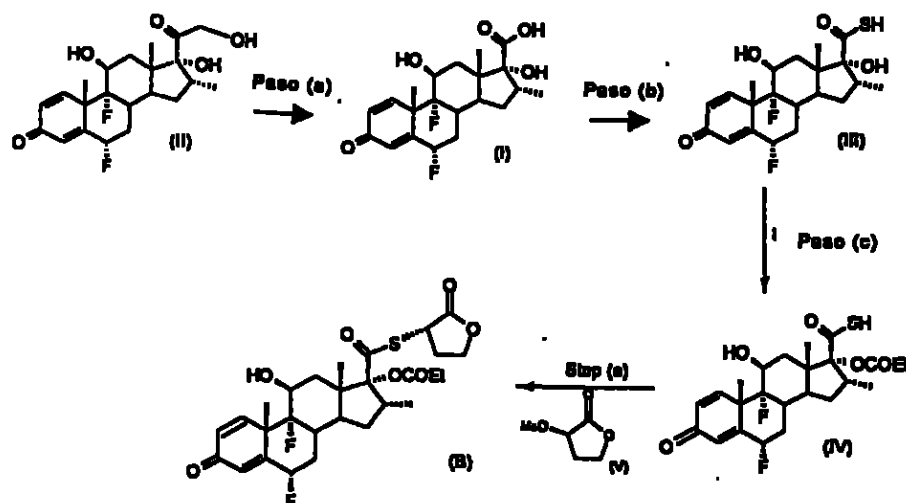
El paso (c) típicamente comprende la adición de un reactante apropiado para efectuar la esterificación al etil éster, v.g., cloruro de propionilo en presencia de solventes apropiados, como por ejemplo, dietilamina, trietilamina, diclorometano y acetona. El paso (d) típicamente comprende la adición de un reactante apropiado para llevar a cabo la alquilación v.g., tanto por conversión directa mediante la adición de un compuesto haloalquil o vía un compuesto intermediario yodado.

En un aspecto adicional de la presente invención, proporcionamos un proceso novedoso para la preparación de un compuesto de fórmula (B), proceso el cual comprende el siguiente paso:



en donde el paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (II).

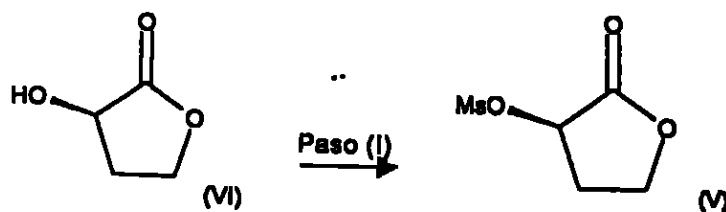
Una práctica preferida de la presente invención es aquella en donde el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (B) comprende los siguientes pasos:



en donde el paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (II).

Las condiciones típicas para los pasos (b) y (c) son las anteriormente descritas. Típicamente, el paso (c) comprenderá el uso de reactantes apropiados para efectuar el acoplamiento de compuestos de fórmula (IV) con compuestos de fórmula (V), v.g., en presencia de un solvente apropiado tal como dimetilformamida junto con una base apropiada como por ejemplo 2,4,6-colidina, piridina ó carbonato de cesio. Los compuestos de fórmula (B) pueden luego opcionalmente purificarse mediante procesos de recristalización adecuados, v.g., por recristalización a partir de solventes adecuados, como por ejemplo, isopropanol, dietilcetona ó metil isobutylcetona.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante el siguiente proceso:



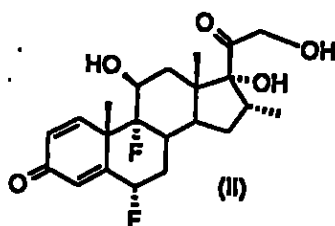
en donde el paso (i) típicamente comprende la adición de un reactivo

apropiado como por ejemplo cloruro de metanosulfonilo en presencia de solventes, v.g., trietilamina, dimetilaminopiridina y acetato de etilo.

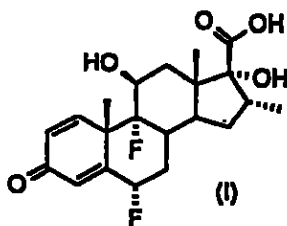
En el paso (e), pueden también emplearse compuestos análogos a los de fórmula (V) en el cual el grupo MsO se reemplaza por otro grupo saliente.

Debe entenderse que el presente proceso novedoso hace uso de un material de partida alternativo, flumetasona (fórmula (II)). Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de tal material de partida en el proceso de preparación del propionato de fluticasona y del S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico puede sustancialmente reducir los costos de producción de tales esteroides.

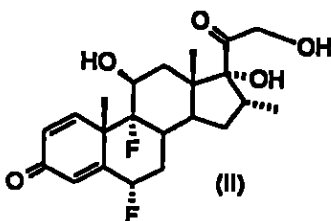
Como un aspecto adicional de la presente invención, proporcionamos el uso de un compuesto de fórmula (II):



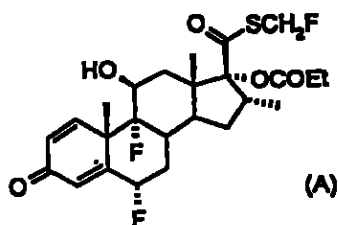
en la preparación de un compuesto de fórmula (I):



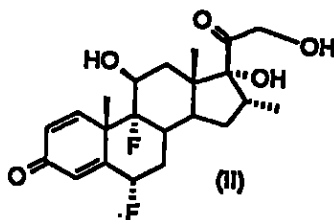
Como un aspecto más de la presente invención, proporcionamos el uso de un compuesto de fórmula (II):



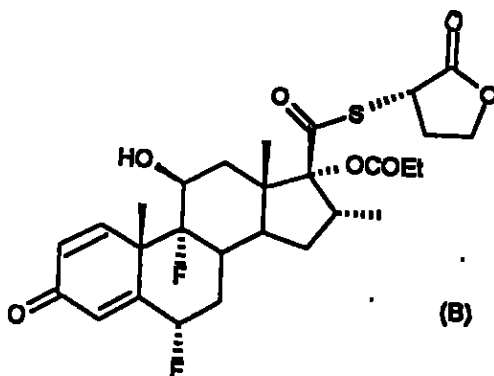
en la preparación de un compuesto de fórmula (A):



Como un aspecto más de la presente invención, proporcionamos el uso de un compuesto de fórmula (II):



en la preparación de un compuesto de fórmula (B):



La presente invención se ilustra adicionalmente a través de los siguientes Ejemplos:

Intermediario 1: Acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Una solución del compuesto del Ejemplo 1 (12,0 g) en dimetilformamida seca (250 mL) se agitó y trató con N,N'-carbonildiimidazol (9,94 g) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se pasó sulfuro de hidrógeno a través de la solución durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 M (500 mL) que contenía hielo (aproximadamente 250 g). Se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó *al vacío* con lo cual se obtuvo el compuesto del título a

manera de un sólido blanco (11,47 g), punto de fusión: 230-232 °C, $[\alpha]_D + 94^\circ\text{C}$ (c 0,91).

Intermediario 2: Acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico

Una solución del Intermediario 1 (5,0 g) y trietilamina (6,15 mL) en diclorometano (140 mL) se enfrió con sal-hielo y se trató gota a gota con cloruro de propionilo (4,74 mL). La mezcla de reacción se agitó luego a aprox, 0°C durante 0,75 horas y se lavó sucesivamente con carbonato de sodio 2 M, agua, ácido clorhídrico 2 M, agua y salmuera. Después de secar, se removió el solvente con lo cual se obtuvo un sólido blanco (6,35 g). Este sólido se volvió a disolver en acetona (120 mL) y dietilamina (12,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, el volumen se redujo a aprox. 75 mL. La solución luego se virió en ácido clorhídrico 2 M (200 mL) que contenía hielo (aproximadamente 300 g) y el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua, y se secó *al vacío* con lo cual se obtuvo un sólido blanco (5,17 g). Punto de fusión: 152-155°C). La recrystalización de una porción (400 mg) a partir de acetato de etilo, produjo el compuesto del título analíticamente puro manera de cristales incoloros (290 mg), punto de fusión: 161-164 °C, $[\alpha]_D - 27^\circ\text{C}$ (c 0,95).

Intermediario 3: Ester 2-oxo-tetrahydro-furan-3R-il del ácido metanosulfónico

Se agregó trietilamina (1,5 vol, 1,1 eq) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,012 peso, 0,01 eq) en acetato de etilo (2 vol) a una solución agitada de (R)-(+)- α -hidroxi- γ -butirolactona (1 peso, 1 eq) en acetato de etilo (12 vol) bajo nitrógeno a una temperatura de 20°C $\pm$ 3°C. La solución se enfrió a una temperatura inferior a 10°C y se agregó cuidadosamente cloruro de metanosulfonilo (0,79 vol, 1,05 eq) a la mezcla de reacción en el transcurso de un período de por lo menos 15 minutos a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura de reacción por debajo de 35°C. Una vez completada la adición, se enfrió la mezcla de reacción a 20°C $\pm$ 3°C y se

agitó hasta por 7 horas a $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ bajo nitrógeno, monitoreando la terminación de la reacción mediante TLC (EtOAc, ciclohexano 1:1; solución de revelación: 3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 0,5 g de NaOH , y 300 mL de agua) o por GC. Terminada la reacción, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 M (3 vol) y se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieran. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (3 vol). Las fases se separaron y la fase orgánica se destiló bajo presión reducida hasta obtener aprox. 4 vol usando un evaporador giratorio. La solución orgánica se calentó a $40\text{-}50^{\circ}\text{C}$ y se trató con ciclohexano (12 vol). La mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de 15°C y se dejó madurar a $10\text{-}15^{\circ}\text{C}$ durante por lo menos 15 minutos. La mezcla se filtró, el sólido recogido se lavó con ciclohexano (2x3 vol) y se secó al vacío a $30\text{-}35^{\circ}\text{C}$, para producir así el compuesto del título a manera de un sólido blanco. Rendimiento esperado; 150% p/p, teórico 85%.

Ejemplo 1: Acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -hidroxi-androsta-1,4-dieno- 17β -carboxílico.

Una suspensión de flumetasona (40 g) en tetrahidrofurano (199 mL) se trató con agua grado reactivo de laboratorio (13,2 g) y se agitó a 20°C hasta que se lograra una solución clara (aprox. 2 minutos después). La solución se enfrió a una temperatura inferior a 10°C y se agregó gota a gota una solución acuosa de ácido peryódico (99% de pureza, 33,32 g (1,5 equivalentes molares) en agua (68 mL)) en el transcurso de 6 minutos. La solución clara se dejó que alcanzara la temperatura ambiente (aprox. 20°C) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y cinco minutos. El análisis por HPLC a los 90 minutos reveló que el compuesto del título estaba presente en la mezcla de reacción en una proporción de 97,4 área %. Se agregó agua (1000 mL) gota a gota en el transcurso de un período de 15 minutos provocando la cristalización/precipitación del producto. Después de terminada la adición, la mezcla se enfrió externamente y se dejó madurar a aprox. 10°C durante 100 minutos y el producto se filtró. La torta de

filtración se lavó con agua (3x140 mL) y se secó a 70°C (vacío corriente) durante 26 horas y 40 minutos produciendo así el compuesto del título a manera de un sólido granular blanco (37,98 g, 98,3% de rendimiento teórico).

Ejemplo 1A: Acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -hidroxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Una suspensión de flumetasona (5 g, 12,2 mmol) en dioxano (22 mL) y agua grado reactivo de laboratorio (3 mL) se trató con una solución acuosa de ácido peryódico (pureza 50% p/p, 6,65 g, 14,6 mmol (1,2 equivalentes molares)) en el transcurso de 45 minutos, manteniendo la temperatura en el rango entre 25-30°C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por HPLC realizado aprox. a las 2 horas, reveló que el compuesto del título estaba presente en la mezcla de reacción en una proporción de 98,1 área %. Se agregó agua (70 mL) gota a gota en el transcurso de un período de 45 minutos. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora y el producto se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x15 mL) y se secó a 60°C (vacío corriente) durante 18 horas produciendo así el compuesto del título a manera de un sólido granular blanco (4,65 g 96,3% de rendimiento teórico).

Ejemplo 1B: Acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -hidroxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Una suspensión de flumetasona (5 g, 12,2 mmol) en dimetiléter de dietilenglicol (22 mL) y agua grado reactivo de laboratorio (4,4 mL) se trató con una solución acuosa de ácido peryódico (pureza del 50% p/p, 6,65 g, 14,6 mmol (1,2 equivalentes molares)) en el transcurso de 45 minutos, manteniendo la temperatura en el rango entre 25-30°C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El análisis por HPLC realizado aprox. a las 2 horas, reveló que el compuesto del título estaba presente en la mezcla de reacción en una proporción de 95,8 área %. Se

agregó agua (70 mL) gota a gota en el transcurso de un período de 45 minutos. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora y el producto se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x15 mL) y se secó a 60°C (vacío corriente) durante 72 horas produciendo así el compuesto del título a manera de un sólido granular blanco (4,66 g 96,5% de rendimiento teórico).

Ejemplo 1C: Acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -hidroxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Una suspensión de flumetasona (5 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (22 mL) y agua grado reactivo de laboratorio (4,4 mL) se trató con una solución acuosa de peryodato de sodio (99% de pureza, 3,13 g, 14,6 mmol (1,2 equivalentes molares)) en ácido clorhídrico (12 molar, 1,46 mL, 17,5 mmol (1,43 equiv)) y agua (8,5 mL) en el transcurso de 30 minutos, manteniendo la temperatura en el rango entre 25-30°C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por HPLC realizado aprox. a las 2 horas, reveló que el compuesto del título estaba presente en la mezcla de reacción en una proporción de 98,4 área %. Se agregó agua (65 mL) gota a gota en el transcurso de un período de 20 minutos. Después de terminada la adición, la mezcla se enfrió a 10°C, se agitó a 20°C durante 2 horas y el producto se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x15 mL) y luego se secó a 60°C (vacío corriente) durante 18 horas produciendo así el compuesto del título a manera de un sólido granular blanco (4,65 g 96,3% de rendimiento teórico).

Ejemplo 1D: Acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -hidroxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Una suspensión de flumetasona (1 peso) en tetrahidrofurano (4,4 vol) y agua (0,9 vol) se agitó a 22 °C $\pm$ 3°C hasta lograr una solución clara. Se agregó luego una solución de ácido peryódico (50% p/p, 1,33 pesos, 1,2 equivalentes) en el transcurso de aprox. 45 minutos a una velocidad

suficiente para mantener una temperatura de reacción de $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se agregó una porción adicional de agua (0,1 vol) a manera de lavado y la mezcla se agitó a $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas (nota, el producto hidroxiaácido comienza a cristalizar después de aprox. 1 hora del inicio de este período de agitación). Se agregó agua (14 vol) a la suspensión en el transcurso de 30 minutos manteniendo la temperatura de reacción en el rango de $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. La mezcla se enfrió a aprox. 10°C y se agitó durante por lo menos 1 hora a esta temperatura. El sólido se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (2x3 vol) a $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. El producto luego se secó bajo vacío a $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con lo cual se obtuvo el hidroxiaácido a manera de un sólido granular blanco (rendimiento teórico esperado 97%).

Ejemplo 2: S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno- 17β -carbotioico

El compuesto del Ejemplo 2 puede prepararse a partir de del Intermediario 2 siguiendo los procesos descritos en la Patente GB No. 2288877B.

Ejemplo 3: S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il) éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico

Una mezcla del Intermediario 2 (1 peso), Intermediario 3, y DMF (3,5 vol) se trata con 2,4,6-colidina (0,268 pesos, 1,04 eq). La solución resultante se calienta a $39-43^{\circ}\text{C}$ durante aprox. 4 h hasta que la reacción se complete según lo indique la HPLC. Se agrega ácido clorhídrico 2 M (0,2 vol) y se remueve cualquier residuo de acetato de etilo que pueda quedar mediante destilación al vacío. La solución se calienta a 60°C y se agrega agua (aprox. 2 vol) en el transcurso de 5-30 minutos a $60-65^{\circ}\text{C}$, y se siembra apenas aparezca una fina suspensión. La suspensión se deja madurar a $55-65^{\circ}\text{C}$ durante por lo menos 5 min y se agrega lentamente agua (aprox. 8 vol; total agua agregada: 10 vol) a $49-60^{\circ}\text{C}$. La suspensión se deja enfriar a temperatura ambiente y se deja madurar durante por lo menos 30 min

45
42

(típicamente durante una noche). El compuesto del título se filtra, se lava con agua (3x2 vol), y se seca.

El compuesto del título luego se purifica usando la recrystalización a partir de isopropanol, proceso de purificación el cual comprende el calentamiento a reflujo de una suspensión del compuesto del título en isopropanol (13,4 vol) y el mantenimiento del reflujo durante por lo menos 5 minutos. (En esta etapa la mezcla de reacción puede estar lista para una filtración en caliente). La solución se calienta y mantiene a una temperatura superior a 60°C mientras se realiza la filtración, luego, se agrega agua purificada (5,6 vol) gota a gota en el transcurso de por lo menos 10 minutos. La suspensión se enfría a 0-10°C y luego se deja madurar a una temperatura >10°C durante por lo menos 10 minutos. El sólido se recoge por filtración al vacío, se lava con agua purificada filtrada (2x3,4 vol) y se seca bajo vacío usando un lecho filtrante durante por lo menos 15 minutos. El producto se secó al vacío a una temperatura de hasta 70°C durante una noche. Rendimiento esperado; 99% p/p, teórico 84% (no corregido) respecto del Intermediario 2.

Los meritos de la presente invención pueden verse con base en el siguiente Ejemplo Comparativo:

Ejemplo Comparativo

El compuesto del Ejemplo se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en J. Med. Chem. (1994), 37, 3717, Ejemplo 2b, (a media escala), el cual describe la conversión de la des-16alfa-metildexametasona en el correspondiente hidroxiaácido vía un aislamiento en frío.

Una suspensión de flumetasona (5,42 g, 13,2 mmol) en tetrahidrofurano (27,5 mL) y agua grado reactivo de laboratorio (3 mL) se trató con una solución de ácido peryódico (99% de pureza, 4,5 g, 19,8 mmol (1,5 equivalentes)) en agua grado laboratorio (45 mL) en el transcurso de 15 minutos, manteniendo la temperatura en el rango entre 20-30°C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se obtuvo una

46
B

solución esencialmente clara. El análisis por HPLC realizado aprox. a las 2 horas, reveló que el compuesto del título estaba presente en la mezcla de reacción en una proporción de 98,9 área %. La mezcla de reacción luego se agregó a una mezcla agitada de agua (75 mL) y hielo en trozos (125 g) en el transcurso de 5 minutos. La suspensión luego se agitó a 0-2°C durante 10 minutos y el sólido se filtró con lo cual se obtuvo un gel muy voluminoso (aprox. 100 mL).

Este ejemplo comparativo dio como resultado un producto voluminoso con un alto nivel de solvente asociado, siendo imposible remover dicho solvente usando las técnicas convencionales de remoción de solventes, como por ejemplo el uso de bajas temperaturas para la filtración. En contraste, en los Ejemplos 1A, 1B, 1C y 1D, el compuesto del título se obtuvo con un volumen relativamente bajo (aprox. 4 mL) a manera de un sólido granular y de una forma fácilmente filtrable. En el Ejemplo 1, el cual se ejecutó a gran escala, se obtuvo también un volumen igualmente bajo (aprox. 32 mL).

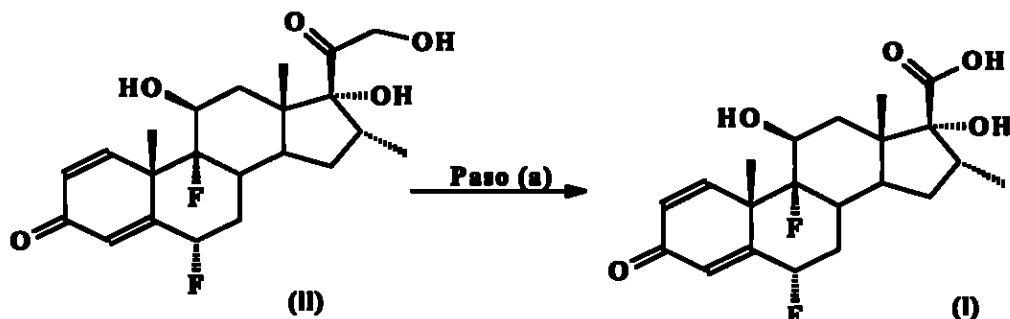
En toda la descripción y las reivindicaciones que se consignan más adelante, y a menos que el contexto exija lo contrario, los términos "comprender" y sus variaciones tales como "comprende" y "que comprende" deberán entenderse que abarcan la totalidad de pasos o el paso del que se está hablando, o un grupos de éstos, sin hacer exclusión a cualquier otra totalidad, paso, o grupo de pasos.

Las patentes y solicitudes de patente mencionadas a lo largo del presente documento se citan aquí a manera de sola referencia.

47
44

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), proceso el cual comprende el siguiente paso:



en donde el paso (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (II) en donde la solución se forma en una mezcla de agua y tetrahidrofurano.

2. Un proceso acorde con la Reivindicación 1, en donde el paso de oxidación comprende el uso de un agente oxidante químico.
3. Un proceso acorde con la Reivindicación 2, en donde el agente oxidante es el ácido peryódico ó ácido yódico ó una sal de éstos.
4. Un proceso acorde con la Reivindicación 3, en donde el agente oxidante es el ácido peryódico ó el peryodato de sodio.
5. Un proceso acorde con la Reivindicación 4, en donde el agente oxidante es el ácido peryódico.
6. Un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, proceso el cual comprende adicionalmente un paso (b) de precipitación del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina a partir de la mezcla de reacción mediante la adición de un anti-solvente bajo condiciones de temperatura de aprox. 10°C ó superiores.

JB
45

7. Un proceso acorde con la Reivindicación 6, en donde el anti-solvente es el agua.
8. Un proceso acorde con la Reivindicación 6, ó con la Reivindicación 7, en donde la temperatura del paso (b) es aproximadamente la temperatura ambiente o una superior.
9. Un proceso acorde con la Reivindicación 1, en donde el paso de oxidación comprende una reacción de oxidación la cual utiliza aire y/o oxígeno, seguida por el paso (b) de precipitación del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina a partir de la mezcla de reacción mediante la adición de agua bajo condiciones de temperatura de aprox. 10°C ó superiores
10. Un proceso acorde con la Reivindicación 9, en donde el solvente usado en el paso de oxidación es el metanol.
11. Un proceso acorde con la Reivindicación 10, en donde la temperatura del paso (b) es aproximadamente la temperatura ambiente o una superior.
12. Un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el paso (a) se realiza bajo incubación a temperatura ambiente.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒ 2 y 3]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ANDREA BREV.
Firma Responsable

Fecha: _____