

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
5 de Agosto de 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/065405 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: **C07J 41/00**, 21/00, 7/00
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2004/000026
- (22) Fecha de presentación internacional:
21 de Enero de 2004 (21.01.2004)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P 2003 00162 22 de Enero de 2003 (22.01.2003) ES
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
CRYSTAL PHARMA, S.A. [ES/ES]; Parque Tecnológico de Boecillo Parcela 105A, E-47151 Boecillo, Valladolid (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **SILVA GUIASOLA, Luis, Octavio** [ES/ES]; Parque Tecnológico de Boecillo Parcela 105A, E-47151 Boecillo, Valladolid (ES). **GUTIÉRREZ FUENTES, Luis, Gerardo** [ES/ES]; Parque Tecnológico de Boecillo Parcela 105A, E-47151 Boecillo, Valladolid (ES). **ROSÓN NIÑO, Carlos** [ES/ES]; Parque Tecnológico de Boecillo Parcela 105A, E-47151 Boecillo, Valladolid (ES).
- (74) Mandatario: **ZUAZO ARALUZE, Alexander**; Raimundo Fernández Villaverde 45, 1-A, exterior, E-28003 Madrid (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:**
— con informe de búsqueda internacional
— antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones
- Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: METHOD OF OBTAINING 17 β G(A)-ACETOXY-11 β G(B)-(4-N,N-DIMETHYLAMINOPHENYL)-19-NOR-PREGNA-4,9-DIENE-3,20-DIONE

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 17 α -ACETOXI-11 β -(4-N,N-DIMETILAMINOFENIL)-19-NOR-PREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA

(57) Abstract: The invention relates to a method of obtaining 17 α -acetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione. The inventive method consists in: (a) forming crystals of the isopropanol hemisolvate of 17 α -acetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione (VA-2914), by means of dissolution in isopropanol followed by crystallization; (b) separating the VA-2914 isopropanol hemisolvate crystals; and (c) converting said VA-2914 isopropanol hemisolvate into VA-2914. Compound VA-2914 is a steroid with anti-progestational and anti-glucocorticoid activity, which can be used in therapeutic gynaecological and contraceptive indications and in the treatment of Cushing syndrome and glaucoma.

(57) Resumen: El procedimiento comprende (a) la formación de cristales del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) por disolución en isopropanol y posterior cristalización; (b) la separación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914. El compuesto VA-2914 es un esteroide con actividad anti-progestacional y anti-glucocorticoide, útil en indicaciones ginecológicas terapéuticas y anticonceptivas y en el tratamiento del síndrome de Cushing y del glaucoma.



WO 2004/065405 A1

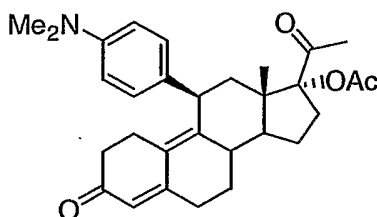
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 17 α -ACETOXI-11 β -(4-N,N-DIMETILAMINOFENIL)-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona a partir de su isopropanol hemisolvato.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El compuesto 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, en adelante VA-2914, de fórmula



15

es un esteroide conocido con actividad anti-progestacional y anti-glucocorticoidal, útil en indicaciones ginecológicas terapéuticas (fibromas uterinos, endometriosis) y anticonceptivas y para el tratamiento del síndrome de Cushing y del glaucoma. Dicho compuesto, así como un procedimiento para su obtención, se describe en la patente norteamericana US 4.954.490.

Una síntesis alternativa de VA-2914 se describe en la patente norteamericana US 5.929.262. El producto final obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 de dicha patente norteamericana US 5.929.262 se describe como un producto en forma de cristales amarillos con un punto de fusión entre 183°C y 185°C. La existencia de dicho color amarillo es indicativa de la presencia de impurezas, mayoritariamente, compuestos fenólicos.

Ahora se ha encontrado que el isopropanol hemisolvato de VA-2914, que puede ser obtenido con una elevada pureza, es un intermedio útil en la preparación de VA-2914. La recrystalización en un disolvente apropiado, tal como etanol/agua o éter etílico,

de dicho isopropanol hemisolvato rinde VA-2914, de color blanco, indicativo del elevado grado de pureza obtenido.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de VA-2914 que comprende la obtención del isopropanol hemisolvato de VA-2914 y su conversión en VA-2914.

En otro aspecto, la invención se relaciona con dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914, el cual ha sido identificado y caracterizado por su espectro de infrarrojos (IR), su exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y su difractograma de rayos X (DRX). El contenido en isopropanol (5,9% aproximadamente) en dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914 ha sido determinado mediante cromatografía de gases y analizado mediante la técnica del estándar interno.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914 a partir de VA-2914 e isopropanol.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914 en la obtención de VA-2914 o en la purificación de VA-2914 crudo. El compuesto VA-2914 crudo puede obtenerse por métodos conocidos en el estado de la técnica. No obstante, en una realización particular, dicha compuesto VA-2914 crudo se obtiene a partir del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato], el cual constituye un aspecto adicional de esta invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 realizado en pastilla de bromuro potásico, en un espectrofotómetro de IR con transformada de Fourier (FT-IR) Perkin Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el eje de abscisas el número de ondas (cm^{-1}).

La Figura 2 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

La Figura 3 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 obtenido con una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Angstroms (Å), una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120. En el eje de ordenadas se representan los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

La Figura 4 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262], realizado en pastilla de bromuro potásico, en un espectrofotómetro de IR con transformada de Fourier (FT-IR) Perkin Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el de abscisas el número de ondas (cm^{-1}).

La Figura 5 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262]. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

La Figura 6 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262], obtenido con una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120. En el eje de ordenadas se representan los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

La Figura 7 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de (i) la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262], y (ii) la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Obtención de VA-2914

En un primer aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de VA-2914 que comprende su recrystalización en isopropanol bajo condiciones que permiten obtener, de forma inequívoca y reproducible, una nueva forma cristalina de VA-2914, concretamente su isopropanol hemisolvato, útil como intermedio en la obtención de VA-2914 de elevada pureza.

De forma más concreta, el procedimiento para la obtención de VA-2914 proporcionado por esta invención comprende:

10

- a) formar cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante cristalización de VA-2914 en isopropanol;
- b) separar los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914; y
- c) convertir el isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914.

15

El compuesto VA-2914 puede ser obtenido mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica [véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas US 4.954.490 y US 5.929.262]. No obstante, en una realización particular, dicho VA-2914 puede obtenerse a partir del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona, denominado carbinol acetato en esta descripción, mediante un procedimiento que comprende desproteger la cetona y deshidratar dicho compuesto para obtener VA-2914, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida. En principio, cualquier ácido, orgánico o inorgánico, capaz de hidrolizar el grupo cetel y retirar el grupo hidroxilo presente en la posición 5 puede ser utilizado, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, sulfato monopotásico, etc.

La formación de cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 por cristalización de VA-2914 en isopropanol comprende la disolución previa de VA-2914 en isopropanol y posterior formación de dichos cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914. La disolución del VA-2914 en isopropanol se realiza, preferentemente, en caliente, lo que se facilita su disolución, y, posteriormente, la disolución resultante se

30

deja enfriar, opcionalmente con agitación, para que se formen los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914. En una realización particular, la mezcla de VA-2914 e isopropanol se calienta a una temperatura comprendida entre 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente, hasta disolución completa del VA-2914, y, a continuación, la disolución de VA-2914 en isopropanol se deja enfriar a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C lo que da lugar a la formación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914.

La separación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 se puede realizar por cualquier método convencional. En una realización particular, los cristales obtenidos se separan por filtración.

La conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se puede realizar por cualquier método convencional, por ejemplo, por recrystalización en un disolvente apropiado. En una realización particular, se obtiene VA-2914 por recrystalización de isopropanol hemisolvato en un disolvente seleccionado entre etanol/agua y éter etílico. El VA-2914 así obtenido ha sido identificado por su espectro de infrarrojo (IR), su exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y por su difractograma de rayos-X (DRX) y los resultados obtenidos [véanse las Figuras 4-7] se corresponden con los de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recrystalización en éter etílico o en etanol/agua, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US 5.929.262.

Isopropanol hemisolvato de VA-2914

En otro aspecto, la invención proporciona una nueva forma cristalina de VA-2914, concretamente el isopropanol hemisolvato de VA-2914, forma cristalina que ha sido identificada y caracterizada por espectroscopía de IR, DSC y DRX.

Esta nueva forma cristalina de VA-2914 se trata de un isopropanol hemisolvato, tal y como ha sido comprobado por cromatografía de gases, y presenta un contenido en isopropanol del 5,9% en peso, aproximadamente [véase el Ejemplo 5].

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 se caracteriza porque

exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 1, que posee bandas significativas a 1684, 1660, 1609, 1595, 1560, 1543, 1513, 1476, 1458, 1438, 1394, 1364, 1353, 1317, 1303,

1260, 1235, 1214, 1201, 1168, 1137, 1089, 1076, 1063, 1042, 1015, 965, 949, 922, 863, 830, 822, 795, 771, 734, 699, 668, 642, 617, 608, 592, 574, 537, 495 y 467 cm^{-1} ;

5 el registro de la exotermia por DSC presenta un máximo a aproximadamente 156°C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de dicha forma cristalina a elevada temperatura (véase la Figura 2) [el registro de la DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10°C y 200°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System]; y

10 presenta un difractograma de Rayos X (polvo) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 3, con picos característicos a 8,860, 9,085 y 16,375 grados 2θ , utilizando una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad de las longitudes de onda α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120; de forma más concreta el análisis por DRX de dicha forma cristalina (polvo) presenta las características que se enumeran en la Tabla 1.

20

Tabla 1

Características del DRX (polvo) de isopropanol hemisolvato de VA-2914

	2θ	$d \alpha_1$ (Å)	$d \alpha_2$ (Å)	I. pico (cuentas)	I. rel. (%)
	9,085	9,7262	9,7501	10920	100,0
25	8,860	9,9727	9,9972	6131	56,1
	16,375	5,4089	5,4222	5868	53,7
	17,750	4,9929	5,0052	5388	49,3
	18,720	4,7363	4,7480	4830	44,2

d: distancia; I. pico: Intensidad del pico; I. rel.: Intensidad relativa

30

El estudio y caracterización por IR, DSC y DRX del isopropanol hemisolvato de VA-2914 y su comparación con los análisis correspondientes por IR, DSC y DRX del compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US

5.929.262], ha puesto de manifiesto que dicho isopropanol hemisolvato se trata de una nueva forma cristalina de VA-2914.

El compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [US 5.929.262] presenta las siguientes características:

5

exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 4, que posee bandas significativas a 1684, 1661, 1611, 1595, 1560, 1542, 1517, 1499, 1458, 1438, 1390, 1364, 1350, 1304, 1253, 1236, 1202, 1167, 1147, 1077, 1064, 1023, 965, 952, 921, 867, 832, 809, 767, 10 699, 668, 615, 575, 540 y 495 cm^{-1} ;

el registro de la exotermia por DSC presenta un máximo a 189°C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de dicha forma cristalina a elevada temperatura (véase la Figura 5) [dicho registro de DSC se realizó en 15 vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10°C y 200°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System]; y

presenta un difractograma de Rayos X sustancialmente similar al mostrado en la 20 Figura 6, con picos característicos a 9,110 y 16,965 grados 2θ , utilizando una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad de longitudes de onda α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120; de forma más concreta el DRX de dicha forma 25 cristalina presenta las características que se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

Características del DRX (polvo) de VA-2914

	2θ	$d \alpha_1$ (Å)	$d \alpha_2$ (Å)	I. pico (cuentas)	I. rel. (%)
30	9,110	9,6996	9,7234	21054	100,0
	16,965	5,2221	5,2350	13502	64,1
	15,130	5,8511	5,8655	8705	41,3
	15,010	5,8976	5,9121	8668	41,2

17,165	5,1617	5,1744	8263	39,2
--------	--------	--------	------	------

d: distancia; I. pico: Intensidad del pico; I. rel.: Intensidad relativa

Adicionalmente, se ha realizado simultáneamente un registro de la exotermia por DSC para ambas formas cristalinas [isopropanol hemisolvato de VA-2914 y VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262)]. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 7, donde puede apreciarse que dicho registro de DSC presenta 2 máximos, uno a aproximadamente 156°C, correspondiente al fenómeno endotérmico de fusión de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 a elevada temperatura, y otro a 189°C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262), a elevada temperatura. El registro de la DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10°C y 200°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System.

La espectroscopía de IR ha demostrado ser una herramienta muy útil para diferenciar entre ambas formas cristalinas puesto que aparecen bandas muy claras y características de cada una de ellas en longitudes de onda en las que no aparece ninguna banda de la otra forma cristalina. Así, por ejemplo, la banda que aparece a 809 cm⁻¹ en el espectro de IR del compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262) [Figura 4] no aparece en el espectro de IR del isopropanol hemisolvato de VA-2914 [Figura 1].

La caracterización por DRX en polvo de ambas formas cristalinas [isopropanol hemisolvato de VA-2914 y VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262)] es significativamente diferente, lo que pone de manifiesto la existencia de dos formas cristalinas distintas. Como es conocido, los estudios de Rayos X constituyen la mejor herramienta para diferenciar entre dos formas cristalinas puesto que cada forma cristalina tiene difracciones distintas y características, y, por lo tanto, cada forma puede identificarse inequívocamente. La simple comparación de los DRX de dichas formas cristalinas pone de manifiesto que existen difracciones en una de las formas cristalinas que caen en una zona donde no hay difracciones de la otra forma cristalina [véanse las Figuras 3 y 6, y las Tablas 1 y 2]

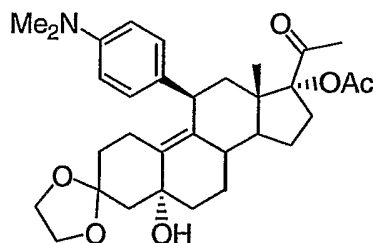
Los datos previamente mencionados confirman que el isopropanol hemisolvato de VA-2914 proporcionado por esta invención es una nueva forma cristalina, distinta de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en una mezcla etanol/agua, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US 5.

5 929.262.

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende disolver VA-2914 en isopropanol en caliente, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y dejar enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C. Esta forma cristalina de VA-2914 puede ser utilizada como intermedio en la obtención de VA-2914 de elevada pureza o en la purificación de VA-2914 crudo.

Carbinol acetato

15 El compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona, denominado carbinol acetato en esta descripción, de fórmula



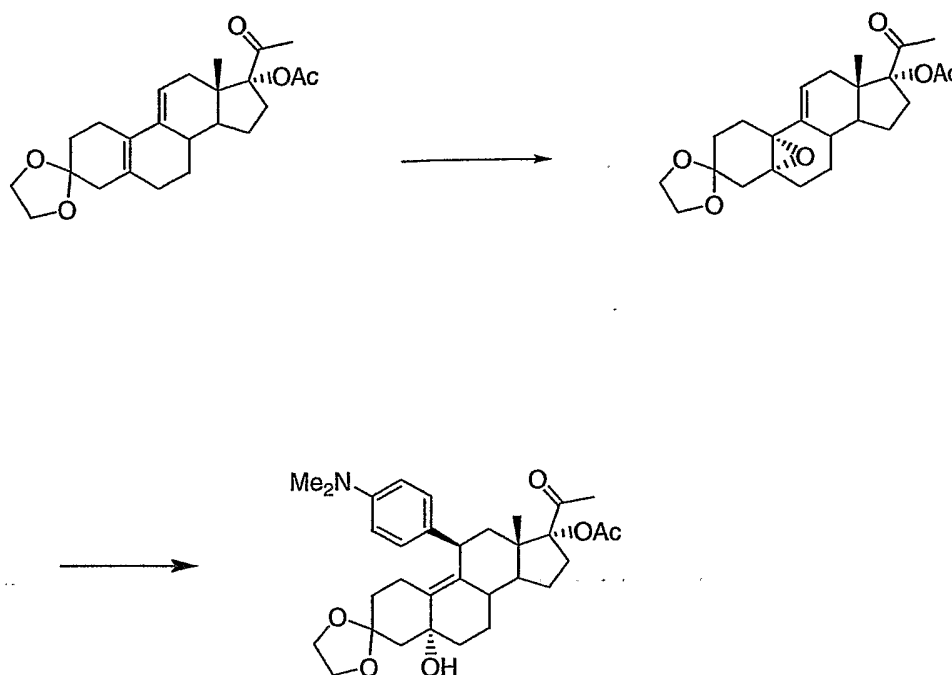
20

es un compuesto nuevo, útil para la síntesis de VA-2914, y constituye un aspecto adicional de la presente invención.

El carbinol acetato puede obtenerse mediante un procedimiento como el mostrado en el siguiente Esquema de Reacción.

25

10



5 Brevemente, la obtención de carbinol acetato comprende, en una primera etapa, epoxidar el doble enlace 5(10) presente en la 17α-acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-19-norpregna-5,(10),9(11)-dien-20-ona mediante reacción de dicho compuesto con un aducto formado por la reacción de una cetona halogenada y un peróxido, en presencia de una base y de un disolvente. Dicha cetona halogenada puede ser una acetona

10 halogenada, por ejemplo, hexafluoroacetona o hexacloroacetona. Cualquier peróxido apropiado puede ser utilizado en esta reacción, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, un peróxido de un metal alcalino, un peroxiácido, etc. Esta reacción de epoxidación se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente, una base inorgánica, tal como, por ejemplo, un fosfato, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino y de un

15 disolvente orgánico, preferentemente, un disolvente halogenado. En una realización particular, la cetona halogenada es hexafluoroacetona, el peróxido es peróxido de hidrógeno, la base es fosfato sódico dibásico y el disolvente es diclorometano.

A continuación, el epóxido obtenido se hace reaccionar, en una segunda etapa, con un reactivo de Grignard, tal como bromuro de 4-N,N-dimetilaminofenilmagnesio

20 en presencia de una sal de Cu(I) para obtener el carbinol acetato.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos de la misma.

EJEMPLO 1**Obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [VA-2914] cruda**

Se cargaron 38,5 g de 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato] purificado, en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre 20°C y 22°C, y se añadieron 385 ml de agua desionizada y 17,91 g de HKSO₄. La suspensión obtenida se agitó hasta disolución total, durante 4 h aproximadamente. El final de la reacción se determinó mediante cromatografía en capa fina (TLC).

A continuación, se añadieron 3,85 g de Al₂O₃ neutra, se agitó durante 30 minutos, se filtró la suspensión y los insolubles se lavaron con 38,5 ml de agua desionizada. A los filtrados se les añadieron 325 ml de acetato de etilo y se ajustó el pH hasta un valor constante entre 7,0 y 7,2 con disolución de bicarbonato sódico al 7% p/v. Las fases se dejaron decantar durante 15 minutos y, después de comprobar la ausencia en ella de producto final mediante TLC, las fases se separaron desechando la fase acuosa.

A la fase orgánica resultante se le añadieron 192,5 ml de agua desionizada, se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron decantar durante 15 minutos. Después de comprobar en la fase acuosa la ausencia de producto final mediante TLC, las fases se separaron desechando la fase acuosa.

La fase orgánica resultante se concentró a vacío hasta residuo y se obtuvieron aproximadamente 28 g de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [VA-2914] cruda.

25

EJEMPLO 2**Obtención del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona**

Al crudo de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtenido en el Ejemplo 1 se le añadieron 2 x 38,5 ml de isopropanol concentrando a vacío hasta residuo las dos veces. Al sólido finalmente obtenido se le añadieron 77 ml de isopropanol y se calentó hasta disolución. A continuación, se dejó enfriar hasta una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C, y se mantuvo la temperatura durante 1 h. La suspensión obtenida se filtró y la torta se lavó con

isopropanol frío. El rendimiento alcanzado fue del 96% molar (5,5% de contenido en isopropanol).

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 obtenido ha sido caracterizado por espectroscopía de IR, DSC y DRX, tal como se indica en la descripción, y presenta las
5 características indicadas en la misma y mostradas en las Figuras 1-3.

EJEMPLO 3

Conversión del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona en VA-2914

10 10 g del isopropanol hemisolvato de VA-2914 se suspenden con agitación en 100 ml de una mezcla de etanol/H₂O (80/20). Se calienta la suspensión hasta disolución y una vez disuelto el producto, se enfría dicha disolución a 15-20°C. Los cristales obtenidos se separan por filtración y se seca el producto en estufa de vacío hasta peso constante. Se obtienen 7,5 g de VA-2914 de la forma cristalina deseada, que ha sido
15 caracterizado por espectroscopía de IR, DSC y DRX, y presenta las características del compuesto VA-2914 obtenido por recrystalización en éter etílico o en etanol/agua (US 5.929.262) y mostradas en las Figuras 4-6.

EJEMPLO 4

Obtención de 3,3-(1,2-etanodioxi)-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [Carbinol acetato]

1ª Etapa:

Síntesis de 17 α -Acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-5,10 α -epoxi-19-norpregna-9(11)-en-20-ona

25 14,82 g de 17 α -acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-19-norpregna-5,(10),9(11)-dien-20-ona (37 mmol) se disuelven en 220 ml de Cl₂CH₂ y la disolución resultante se enfría a 0°C. Se añaden 3,15 g de Na₂HPO₄ (22,24 mmol), 3,1 ml de hexafluoroacetona (22,24 mmol) y 5,3 ml de H₂O₂ al 50 % (91,9 mmol). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante toda una noche. La reacción se hidroliza con disolución
30 saturada de NaHCO₃ y se extrae 3 veces con Cl₂CH₂. Las fases orgánicas reunidas se secan con Na₂SO₄ y se concentran a vacío hasta eliminar totalmente el disolvente. Se obtiene un sólido amarillo con rendimiento cuantitativo. El sólido crudo obtenido es

una mezcla 4:1 de los 9(10) α y β epoxi isómeros. El crudo obtenido se utiliza sin purificar en la siguiente etapa.

2ª Etapa

5 Síntesis de 3,3-(1,2-Etanodioxi)-5 α -hidoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona

El residuo procedente de la etapa anterior se disuelve en 150 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno y se le añaden 4,2 g de ClCu. Se enfría la suspensión a 0°C y se añaden 92,5 mmol de una solución de bromuro de 4-N,N-dimetilaminofenilmagnesio
10 en THF recién preparada. Transcurridos 10 minutos la mezcla se hidroliza con 200 ml de disolución saturada de NH₄Cl, se agita la mezcla 5 minutos a temperatura ambiente y se decantan las fases. La fase orgánica resultante se concentra a vacío hasta eliminar todos los disolventes. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna y se obtienen 12,5 g (63,0 %) del compuesto del título.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,0 (dd, 2, ArH), 6,62 (dd, 2, ArH), 4,41 (s, 1, -OH C₅) 4,28 (d, 1, CH C₁₁), 3,9 (m, 4, (CH₂)₂ cetal C₃), 2,85 (s, 6, -N(CH₃)₂), 2,12 (s, 3, CH₃ C₂₀), 2,07 (s, 3, CH₃ acetato C₁₇), 0,25 (s, 3, CH₃ C₁₈).

20

EJEMPLO 5

Determinación del contenido en isopropanol en el isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona

La determinación del contenido en isopropanol en el isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-
25 2914) se ha realizado mediante cromatografía de gases, en una columna de fenil metil silicona al 5% (30 m), utilizando nitrógeno como gas portador.

La detección del isopropanol se realizó mediante ionización de llama; a una temperatura de horno de 65°C, isoterma. La temperatura del detector era de 300°C y la temperatura del inyector de 250°C.

30

El análisis se realizó mediante la técnica del estándar interno. Para ello, se preparó una disolución con una concentración de 50 mg de dioxano por ml de dimetilformamida (DMF) ["Solución STD Interno"]. Como "Preparación Estándar" se preparó una disolución de 50 mg de isopropanol/ml de DMF. A continuación, se

tomaron, respectivamente, 1 ml de cada una de las disoluciones anteriores (“Solución STD Interno” y “Preparación Estándar”) y se enrasó a 10 ml con DMF.

Para la realización del ensayo, se pesó 1 g de isopropanol hemisolvato de VA-2914, se añadió 1 ml de la “Solución STD Interno” y se enrasó a 10 ml con DMF

5 (“Preparación Ensayo”).

En el cromatógrafo de gases se inyectaron la “Preparación Ensayo” y la “Preparación Estándar” y se calculó el contenido en isopropanol en la muestra de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante la técnica del estándar interno. El contenido en isopropanol es del 5,9%, que corresponde a la cantidad teórica para un

10 hemisolvato de isopropanol para VA-2914.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de 17α -acetoxi- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9(10)-dien-3,20-diona [VA-2914] que comprende:
5
a) formar cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante cristalización de VA-2914 en isopropanol;
b) separar los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914; y
10
c) convertir el isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la formación de cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 comprende la disolución de VA-2914 en
15 isopropanol, en caliente, y posterior enfriamiento de la disolución resultante, opcionalmente con agitación.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la mezcla de VA-2914 e isopropanol se calienta a una temperatura comprendida entre 75°C y la temperatura de
20 reflujo del disolvente, hasta disolución completa del VA-2914, y, posteriormente, la disolución resultante de VA-2914 en isopropanol se deja enfriar a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C .
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cristales de isopropanol
25 hemisolvato de VA-2914 se separan por filtración.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se realiza por recristalización en un
30 disolvente.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se realiza por recristalización en un disolvente seleccionado entre etanol/agua y éter etílico.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto VA-2914 es obtenido por hidrólisis ácida del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato].

5

8. Un procedimiento para la purificación de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) que comprende la recristalización en isopropanol de VA-2914 crudo y la formación del isopropanol hemisolvato de VA-2914.

10

9. Isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) caracterizado porque:

15

exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 1, que posee bandas significativas a 1684, 1660, 1609, 1595, 1560, 1543, 1513, 1476, 1458, 1438, 1394, 1364, 1353, 1317, 1303, 1260, 1235, 1214, 1201, 1168, 1137, 1089, 1076, 1063, 1042, 1015, 965, 949, 922, 863, 830, 822, 795, 771, 734, 699, 668, 642, 617, 608, 592, 574, 537, 495 y 467 cm⁻¹;

20

la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) presenta un máximo a 156°C aproximadamente; y

25

presenta un difractograma de Rayos X (polvo) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 3, con picos característicos a 8,860, 9,085 y 16,375 grados 2 theta (2 θ).

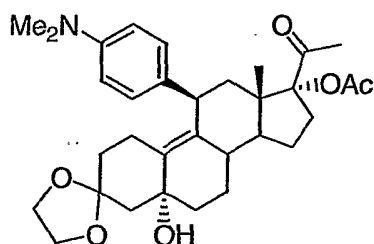
30

10. Un procedimiento para la obtención de isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914), según la reivindicación 9, que comprende disolver VA-2914 en isopropanol en caliente y dejar enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

11. Empleo de isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914), según la reivindicación 9, como intermedio en la obtención de VA-2914 o en la purificación de VA-2914 crudo.

5

12. El compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato], de fórmula



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2004/000026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC ⁷ C07J 41/00, 21/00, 7/00		
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 practicable, search terms used)		
CIBEPAT, EPODOC, CAPLUS, WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9630390 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 03.10.1996, page 4, line 15- page 5, line 14, page 14, line 27- page 15, line 22, example 7 , lines 26-36, claim 21	1-6,8-11
Y		7
Y	WO 9945022 A (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 10.09.1999, pages 48-51, figure 4, compounds D-4 and D-8	7
A	US 4954490 A (C. E. COOK et al.) 04.09.1990, example 2 , claim 4	1-12
A	P. N. RAO et al., "A practical large-scale synthesis of 17 α -acetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione (CDB-2914)", Steroids, 2000, Vol. 65, pages 395-400	1-12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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		Date of mailing of the international search report
26 April 2004 (26.04.04)		11 June 2004 (11.06.04)
Name and mailing address of the ISA/ SPTO		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2004/000026

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0147945 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 05.07.2001, page 2, lines 27-29, page 3, lines 6-13, page 8, line 4- page 10, line 2, compounds 17 and 11	1-12
A	WO 0174840 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 11.10.2001, figure 4, compound 69B, claim 10	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/000026

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9630390 A	03.10.1996	CA 2216737 A AU 5314596 A EP 0817793 A US 5929262 A AU 716894 B	03.10.1996 16.10.1996 14.01.1998 27.07.1999 09.03.2000
WO 9945022 A	10.09.1999	KR 259825 B EP 1064425 A CN 1292837 T RU 2190716 C CN 1107765 B US 6592716 B	15.06.2000 03.01.2001 25.04.2001 10.10.2002 07.05.2003 15.07.2003
US 4954490 A	04.09.1990	WO 8912448 A AU 3850689 A NO 905546 A NO 178264 B NO 178264 C EP 0422100 AB JP 3505582 T JP 2953725 B US 5073548 A AU 635211 B CA 1338906 C AT 149839 T DE 68927861 D DE 68927861 T KR 161975 B	28.12.1989 12.01.1990 21.12.1990 13.11.1995 21.02.1996 17.04.1991 05.12.1991 27.09.1999 17.12.1991 18.03.1993 11.02.1997 15.03.1997 17.04.1997 16.10.1997 16.11.1998 16.11.1998
WO 0147945 A	05.07.2001	CA 2394731 A AU 2604801 A EP 1242444 A	05.07.2001 09.07.2001 25.09.2002
WO 0174840 A	11.10.2001	CA 2403756 A AU 4584901 A EP 1265911 A JP 2003529604 T	11.10.2001 15.10.2001 18.12.2002 07.10.2003

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ ES 2004/000026

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07J 41/00, 21/00, 7/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07J

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, CAPLUS, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 9630390 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 03.10.1996, página 4, línea 15-página 5, línea 14, página 14, línea 27-página 15, línea 22, ejemplo 7, líneas 26-36, reivindicación 21	1-6,8-11
Y		7
Y	WO 9945022 A (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 10.09.1999, páginas 48-51, figura 4, compuestos D-4 y D-8	7
A	US 4954490 A (C. E. COOK et al.) 04.09.1990, ejemplo 2, reivindicación 4	1-12
A	P. N. RAO et al., "A practical large-scale synthesis of 17 α -acetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione (CDB-2914)", Steroids, 2000, Vol. 65, páginas 395-400	1-12

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T"

documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&"

documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

26 Abril 2004 (26.04.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

11 JUN 2004 11.06.2004

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Dávila Muro

N° de teléfono + 34 91 3495545

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 2004/000026

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 0147945 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 05.07.2001, página 2, líneas 27-29, página 3, líneas 6-13, página 8, línea 4-página 10, línea 2, compuestos 17 y 11	1-12
A	WO 0174840 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 11.10.2001, figura 4, compuesto 69B, reivindicación 10	1-12

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 2004/000026

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9630390 A	03.10.1996	CA 2216737 A	03.10.1996
		AU 5314596 A	16.10.1996
		EP 0817793 A	14.01.1998
		US 5929262 A	27.07.1999
		AU 716894 B	09.03.2000
WO 9945022 A	10.09.1999	KR 259825 B	15.06.2000
		EP 1064425 A	03.01.2001
		CN 1292837 T	25.04.2001
		RU 2190716 C	10.10.2002
		CN 1107765 B	07.05.2003
US 4954490 A	04.09.1990	US 6592716 B	15.07.2003
		WO 8912448 A	28.12.1989
		AU 3850689 A	12.01.1990
		NO 905546 A	21.12.1990
		NO 178264 B	13.11.1995
		NO 178264 C	21.02.1996
		EP 0422100 AB	17.04.1991
		JP 3505582 T	05.12.1991
		JP 2953725 B	27.09.1999
		US 5073548 A	17.12.1991
		AU 635211 B	18.03.1993
		CA 1338906 C	11.02.1997
		AT 149839 T	15.03.1997
		DE 68927861 D	17.04.1997
		DE 68927861 T	16.10.1997
		KR 161975 B	16.11.1998
			16.11.1998
WO 0147945 A	05.07.2001	CA 2394731 A	05.07.2001
		AU 2604801 A	09.07.2001
		EP 1242444 A	25.09.2002
WO 0174840 A	11.10.2001	CA 2403756 A	11.10.2001
		AU 4584901 A	15.10.2001
		EP 1265911 A	18.12.2002
		JP 2003529604 T	07.10.2003