

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	12 A1
	21	475.512	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		28.11.78	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
37 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J A61K	
34 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTERES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS.		
37 SOLICITANTE (ES) LIOFILIZACIONES ESTERILIZACIONES Y SINTESIS, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Anselmo clavé, 8 MONTCADA REIXACH (Barcelona)		
32 INVENTOR (ES) D. Santiago Alonso Ciriza y D. Luis Zamora Cano, españoles.		
33 TITULAR (ES)		
34 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
tículo que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

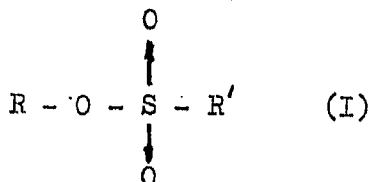
1 Existen numerosos corticosteroides a disposición
del dermatólogo, pero, entre ellos, la dexametasona y su i-
sómero, la betametasona, son ampliamente empleados, no solo
por su acción antidisreactiva, particularmente intensa, sino
5 por su elevado desmotropismo.

Esta efectiva capacidad de permeabilizar la piel
es potenciada esterificando las moléculas, favoreciendo de
ésta forma el paso del esteroide a través del manto lipídi-
co epicutáneo, aumentando el índice de diadsmia.

10 Pues bien, el objeto de la invención lo constitu-
ye un procedimiento gracias al cual, de una manera sencilla
y rentable se logra la esterificación de dichas moléculas en
posición adecuada.

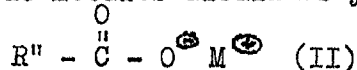
15 Así pues, más concretamente la invención se cen-
tra en un procedimiento de obtención de 21 esterés de corti-
costeroides a partir de 21- alquilsulfonatos de los mismos
corticosteroides.

El presente procedimiento de obtención se basa en
hacer reaccionar derivados del tipo



25 en los que R es un derivado del ciclopentano perhidrofenan-
treno y R' un radical.

Con sales de metales alcalinos y ácidos orgánicos:

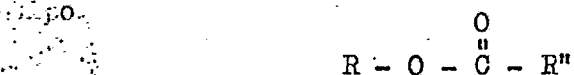


30 R puede ser cualquier cadena carbonada y M cualquier metal
alcalino.

1

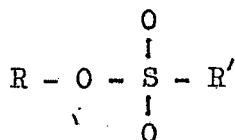
Normalmente se procede a disolver el derivado del tipo (I) en un disolvente orgánico, en particular la dimetilformamida (DMF) a temperatura adecuada y, posteriormente, se adiciona la sal de tipo (II) ya sea en estado sólido o

5



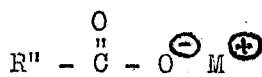
10

Así pues, de acuerdo con lo expuesto el procedimiento operacionalmente consiste en hacer reaccionar compuestos del tipo:



15

disueltos en medio orgánico con compuestos del tipo:

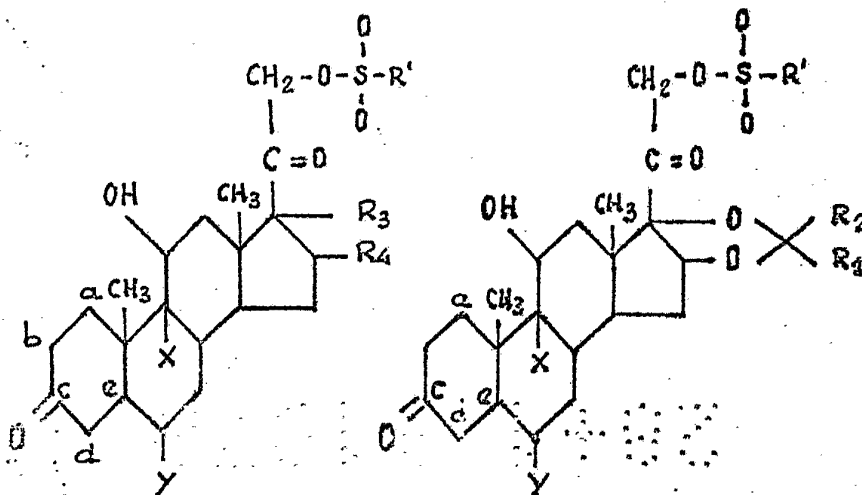


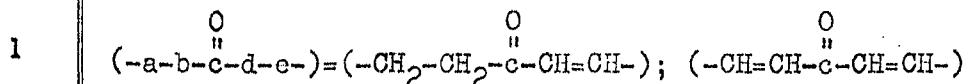
20

añadidos al medio de reacción en estado sólido, suspensión o solución, aislando el producto final por precipitación o extracción y evaporación del disolvente.

30

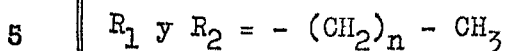
Así mismo, el procedimiento viene caracterizado porque partiendo de compuestos del tipo:





X = H; F; Cl

Y = H; F; Cl; $-\text{CH}_3$



$R_3 = \text{HO}; \text{H}; -\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{c}-R_5$

$R_4 = \text{H}; -\text{CH}_3; -\text{OH}$

R = alquil

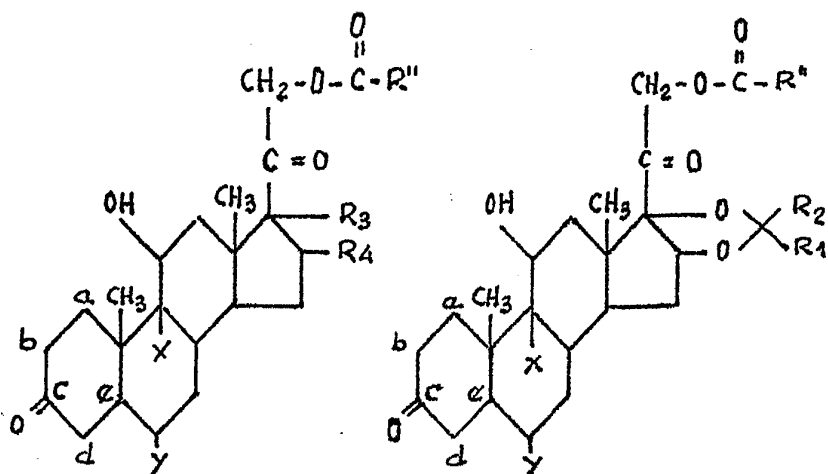
10 $R_5 =$ cadenas carbonadas saturadas o insaturadas, lineales o cíclicas.

$R'' =$ cadenas carbonadas saturadas o insaturadas lineales o cíclicas.

se obtienen compuestos del tipo

15

20



25

Con objeto de complementar el texto precedente se describen a continuación dos ejemplos prácticos que tienen una finalidad puramente ilustrativa y no limitativa del objeto de la invención.

EJEMPLO 1.-

30

Preparación de 21 linoleato de dexametasona

1 Se disuelven 5 g. de dexametasona 21 metansulfona
to en 50 c.c. de DMF a temperatura ambiente. Una vez disuel
to el producto se adicionan 3,3 gr. de linoleato potásico y
se calienta a temperatura entre 50 y 55°C durante 2 horas.

5 Determinado el fin de la reacción, por cromatogra
fía en capa fina (TLC), se vierte la masa de reacción sobre
una mezcla de H₂O; hielo: Cloruro de metileno (250 ml.: 100
g.: 250 ml.) agitando por espacio de 30 minutos. Se decanta
la fase orgánica, que se seca con So₄ Na₂ anhidro, se filtra
10 y se concentra hasta sequedad.

El concentrado se redissuelve en tolueno: acetato
de etilo (4:1) y se cromatografía en columna de silicagel,
se concentra nuevamente el eluido a sequedad obteniéndose 6
gr. de producto vítreo de color amarillento.

15 EJEMPLO 2.-

Preparación de 17-21 Dipropionato de betametasona

Se disuelven, a temperatura ambiente, 5 g. de 17
propionato 21 metansulfonato de betametasona en 70 ml. de
20 DMF. Una vez disueltos se adicionan 1,1 g. de propionato
potásico y se agita a temperatura entre 35-40°C durante unas
5 horas.

Determinado el final de la reacción por TLC, se -
vierte la masa reaccionante sobre una mezcla de hielo/H₂O
25 entre 0°C y 2°C con fuerte agitación, precipitando de ésta
forma un sólido blanco y cristalino que se filtra y lava con
abundante agua, recristalizando luego de etanol caliente, se
filtra y seca en corriente de aire entre 40 y 50°C.

30 De acuerdo con todo lo expuesto, está claro que pa
ra aislar el producto buscado, el procedimiento que nos ocu

1 pa permite utilizar dos posibilidades no alternativas:

- precipitación.
- extracción y posterior evaporación.

5 Estas dos posibilidades no son alternativas en razón a que cuando el producto a obtener es un sólido cristalino se aísla por precipitación, en tanto que cuando el producto a obtener es un fluido o un sólido vítreo se aísla -
10 por extracción y posterior evaporación; ello no significa, sin embargo, que el procedimiento no obedezca a un criterio único, por el contrario la unidad de invención es evidente y la fase de aislar el producto debe realizarse no en alternativa indiscriminada sino en aplicación concreta en función de la obtención final.

15 No se considera necesario hacer más extensa esta descripción para que cualquier persona perita en la materia comprenda perfectamente cual es el procedimiento que se desea registrar, así como las ventajas que de su realización industrial han de derivarse.

20 Por todo ello y para evitar posibles imitaciones se presenta esta solicitud, pidiendo la explotación exclusiva del procedimiento descrito de acuerdo con las consideraciones y puntos que se desean reivindicar, que se concretan en las páginas siguientes.

25

30

1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

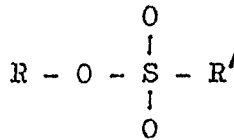
Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

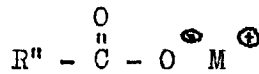
NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1 1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTE
 RES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".-
 caracterizado esencialmente por hacer reaccionar un compues
 to del tipo:

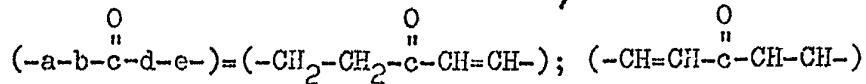
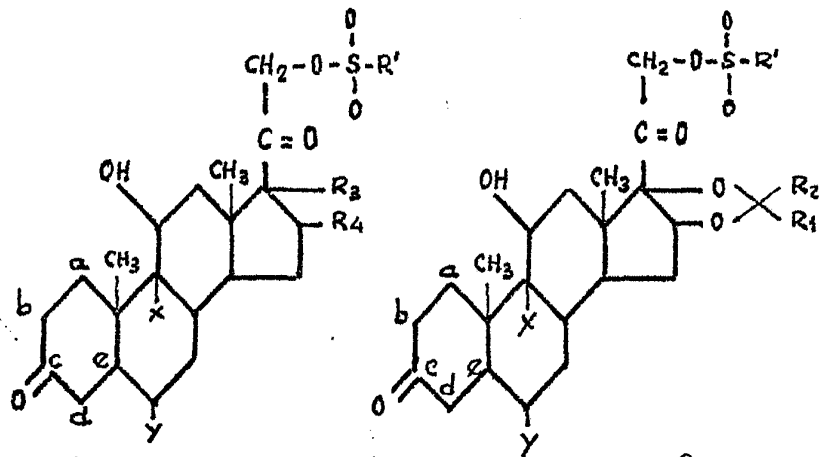


disuelto en medio orgánico con compuestos del tipo:



añadidos al medio de reacción en estado sólido, suspensión
 o solución, aislando el producto final por precipitación o
 extracción y evaporación del disolvente.

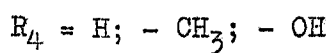
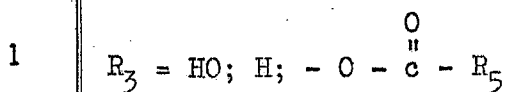
15 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTE
 RES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".-
 según reivindicación anterior caracterizado esencialmente
 porque dichos alquilsulfonatos son del tipo



X = H; F; CL

Y = H; F; CL; -CH₃

30 R₁ y R₂ = -(CH₂)_n - CH₃



R' = alquil

5 R_5 = cadenas carbonadas saturadas o insaturadas, lineales o cíclicas.

R'' = cadenas carbonadas saturadas o insaturadas, lineales o cíclicas.

10 3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTERES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".- según reivindicación primera caracterizado esencialmente por que el medio de reacción es dimetilformamida (DMF).

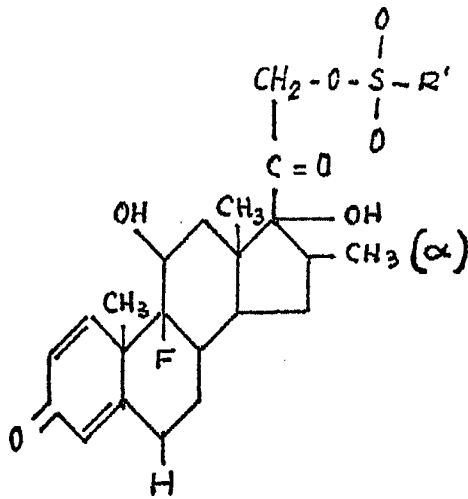
15 4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTERES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".- según reivindicación primera caracterizado esencialmente por aislar el producto buscado por precipitación cuando el producto a obtener es un sólido cristalino.

20 5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTERES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".- según reivindicación primera caracterizado esencialmente por aislar el producto buscado por extracción y posterior evaporación del disolvente cuando el producto a obtener es un fluido o un solido vítreo.

25 6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTERES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".- según reivindicación primera caracterizado esencialmente porque R=

1

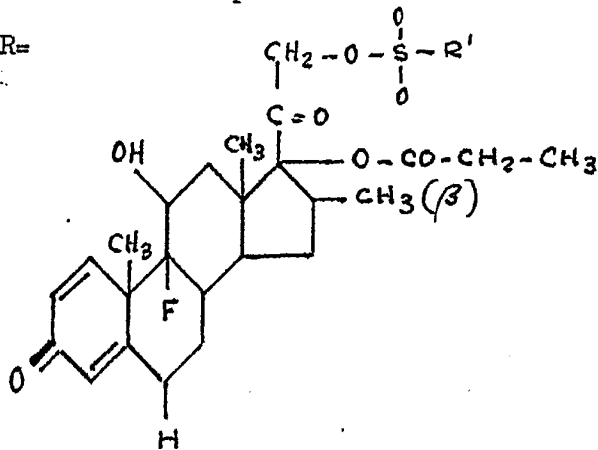
5



7a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTERES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".-

10

según reivindicación primera caracterizado esencialmente porque R=



15

8a.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21- ESTERES DE CORTICOSTEROIDES A PARTIR DE 21- ALQUILSULFONATOS".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 28 Noviembre 1978
BERNARDO UNGRIA

P.P.

30