

307262

P.- 28.199

Nº 903 E.

JUN 1965



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

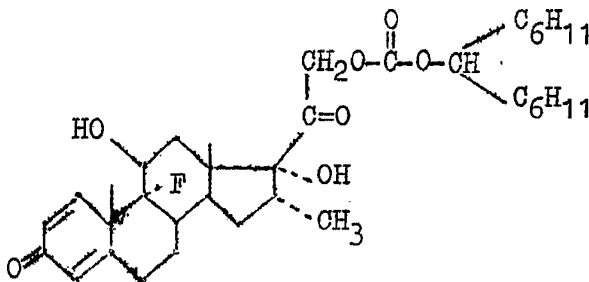
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL CARBONATO MIXTO DE DEXAMETASONA Y DICICLOHEXILMETILO"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación del carbonato mixto de dexametasona y de dicitclohexilmetilo, de fórmula:



10

Este producto está dotado de propiedades farmaco

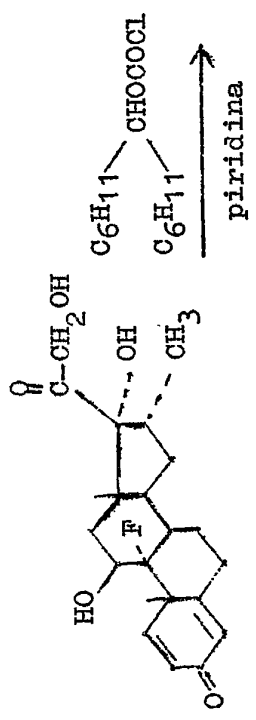
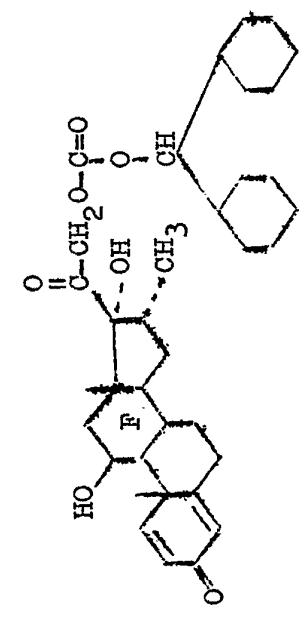
15-XII-64.

1 JUL 1964

lógicas interesantes. Posee especialmente una acción anti-inflamatoria apreciable y prolongada.

El procedimiento objeto del invento se caracteriza por que se hace actuar el cloroformiato de dicitclohexil metilo sobre la dexametasona, en presencia de piridina.

El esquema siguiente representa explícitamente la reacción:



307262



El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero sin limitarlo.

EJEMPLO:

Etapa A: Preparación del cloroformiato de dicitclohexilmetilo:

5

Se mezclan 77 cm³ de una solución toluenica de fosgeno al 10% y 6,8 g. de N,N-dimetilanilina, se añaden 10 g. de dicitclohexilcarbinol disueltos en 77 cm³ de tolueno, se abandona durante una noche a la temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado, y se lava con tolueno. Se reunen las fases orgánicas, se expulsa el exceso de fosgeno por burbujeo de nitrógeno durante una hora, se lavan con ácido clorhidrico N, después con agua hasta neutralidad y se secan sobre sulfato de sodio; se filtra y concentra hasta sequedad bajo vacío; se obtienen 13,1 g. de producto que cristaliza en hielo a 0°C y proporciona el cloroformiato de dicitclohexilmetilo. Se le purifica por recrystalización en iso-octano. El cloroformiato de dicitclohexilmetilo se presenta bajo forma de un producto cristalizado en prismas incoloros, soluble en eter, acetona, benceno y cloroformo, que funde a 30°C aproximadamente.

10

15

20

Análisis : C₁₄H₂₃O₂Cl = 258,78
 Calculado : C% 64,97 H% 8,96 Cl% 13,70
 Encontrado: 64,9 9,0 13,4

25

Este producto no está descrito en la bibliografía.

El producto de partida, el dicitclohexilcarbinol, se obtiene según el procedimiento descrito por, Sabatier y Mailhe, Comptes Rendus Ac. Sciences 139, 345 (1904).

307262



Etapa B : Preparación del carbonato mixto de dexa-
xametasona y dicitclohexilmetilo:

Se disuelven 5 g. de dexametasona en 10 cm³ de piridina y 20 cm³ de dioxano, se enfría a 0°C, se añade lentamente una solución de 3,8 g. de cloroformiato de dicitclohexilmetilo en 15 cm³ de dioxano, se abandona durante 14 horas a la temperatura ambiente, se vierte la suspensión obtenida, con agitación, en una solución de 11 cm³ de ácido clorhídrico en 600 cm³ de agua; se filtra con succión el precipitado, que se lava con agua hasta neutralidad y se seca bajo vacío a 60°C, se recogen 8,1 g. de producto que se purifica por recristalización en metanol, a reflujo; se obtienen así 5 g. de carbonato mixto de dexametasona y de dicitclohexilmetilo bajo forma de un producto cristalizado en prismas incoloros solvatados con una molécula de metanol, soluble en eter, benceno, acetona y cloroformo, poco soluble en alcohol, insoluble en agua, que funde a 170-180°C, / $\alpha_D^{20} = + 72^\circ \pm 1$ (dioxano).

Análisis del producto desolvatado por calentamiento
bajo vacío a 120°C:

$C_{36}H_{51}O_7F = 614,77$
Calculado : C% 70,33 H% 8,36
Encontrado: 70,0 8,3

Este producto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 19 de Diciembre de 1963, bajo el número P. V. 957.778, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

307262

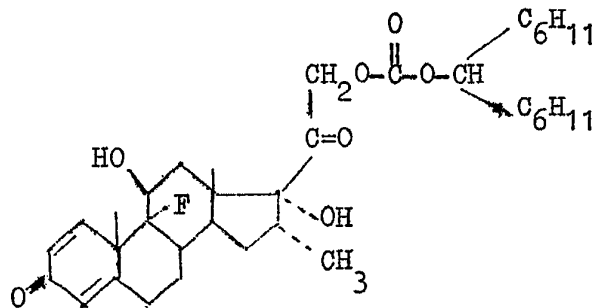


N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación del carbonato mixto de dexametasona y dicitclohexilmetilo, de fórmula:

10



15

caracterizado por que se hace reaccionar el cloroformiato de dicitclohexilmetilo sobre la dexametasona en presencia de piridina.

20

2.- Un procedimiento de preparación del carbonato mixto de dexametasona y dicitclohexilmetilo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 JUN 1965

P. A.

Alfonso de Eizaburu
P. A.

307262

G.D.S.

15-XII-64.