

307265

P.- 28.202

nº 923 E

1 JUN 1965



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 18 de Diciembre de 1.964, con el nº. 307.265

e n

E S P A Ñ A

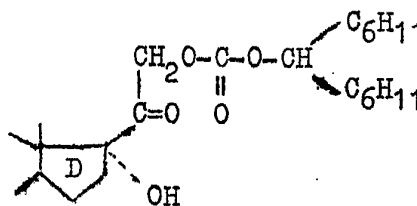
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 21-DICICLOHEXILMETIL
-CARBONATOS DE ESTEROIDES"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos esteres en 21 de derivados cortisonicos, y más particularmente los dicitclohexil-metil-carbonatos de esteroides que responden a la fórmula general:

5



29-I-65.



presentando el resto de la molécula esteroide una estructura cortisonica cualquiera y pudiendo llevar en particular sustituyentes o combinaciones de sustituyentes fijados en el núcleo en posición 1 a 16 y particularmente grupos hidroxilo libres o sustituidos en 11 ó 16, cetonas en 3 u 11, átomos de halogeno en 6 ó 9, grupos alcoholilo inferiores en 6 ó 16, dobles enlaces en 1, o 1,4, o en 1, 4, 6.

Estos nuevos esteres se caracterizan por un efecto antiinflamatorio retardado particularmente favorable que permite espaciar los intervalos de su administración.

El procedimiento, objeto del invento, está caracterizado esencialmente por que se hace reaccionar el derivado cortisonico escogido con el cloroformiato de dicitclohexilmetilo en presencia de una base terciaria, tal como la piridina, operando preferentemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como dioxano o acetona.

Los ejemplos siguientes harán comprender mejor el invento. En estos ejemplos la aplicación del procedimiento del invento está ilustrada por la preparación de nuevos esteres de la dexametasona o de la prednisolona; el invento sin embargo no está limitado a estos dos ejemplos. Partiendo de otros derivados esteroides; tales como la cortisona, hidrocortisona, 9 alfa-fluoro-hidrocortisona, prednisona, 9 alfa-fluoro prednisona, 9 alfa-fluoro-prednisolona, betametasona, parametasona, 6-metil prednisolona y 9 alfa-fluoro 16 alfa-hidroxi prednisolona, se obtienen, siguiendo el mismo modo operatorio, los carbonatos mixtos de dicitclohexilmetilo correspondientes.



Ejemplo 1: Preparación del carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de dexametasona

Etapa A : Preparación del cloroformiato de diciclohexilmetilo:

5 Se mezclan 77 cm³ de una solución toluénica 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 abandonan durante una noche a la temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado, y se lava
10 con tolueno. Se reúnen las fases orgánicas, se expulsa el exceso de fosgeno por burbujeo de nitrógeno durante una hora, se lavan con ácido clorhídrico N, después con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato de sodio; se filtra y se concentra a sequedad bajo vacío; se obtienen 13,1
15 g. de producto que cristaliza en nevera a 0°C y proporciona el cloroformiato de dicitclohexilmetilo. Se purifica por recristalización 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.
20 te.

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)

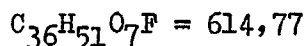
307265



Etapa B: Preparación del carbonato mixto de dexametasona y de 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 y se abandona durante 14 horas a la temperatura ambiente. La suspensión obtenida es vertida, con agitación, en una solución de 11 cm³ de ácido clorhídrico en 600 cm³ de agua; se filtra, 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 purifican 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, / $d_{4}^{20} = + 72^{\circ} \pm 1$ (dioxano).

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



Calculado : C% 70,33 H% 8,36 F% 3,09

Encontrado: 70,0 8,3 3,3

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Preparación del carbonato mixto de dicitclohexilmetilo y de prednisolona.

Se disuelven 4,5 g. de prednisolona en 9 cm³ de piridina y 18 cm³ de dioxano, se enfría a 0°C, se añade



lentamente una solución de 3,8 g. de cloroformiato de di-
 ciclohexilmetilo en 15 cm³ de dioxano, se abandona la sus-
 pensión obtenida durante una noche a 0°C, se vierte lenta-
 mente en una solución de 11 cm³ de ácido clorhídrico en
 5 600 cm³ de agua, se filtra con succión el precipitado, se
 lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado,
 se seca durante una noche a 60°C bajo vacío, se aislan 7
 g. de producto bruto que funde a 242° ± 2°C que se purifi-
 can por cromatografía sobre alúmina y elución con cloruro
 10 de metileno; se obtienen 4,5 g. de producto cristalizado
 que se disuelve, al reflujo, en 15 volúmenes de etanol;
 se filtra en caliente, se concentra la solución, se aban-
 dona durante una noche a la temperatura ambiente; el produc-
 to cristaliza; se filtra con succión el precipitado, se
 15 lava con etanol helado y se seca bajo vacío durante una
 noche a la temperatura ambiente. Se obtienen así 2,3 g.
 de carbonato mixto de dicitclohexilmetilo y prednisolona,
 que contiene 0,5 moléculas de agua de cristalización, ba-
 jo forma de un producto en agujas incoloras, soluble en
 20 alcohol y cloroformo, insoluble en agua, ácidos y alcalis
 diluídos acuosos, eter y benceno, que funde a 245-248°C,
 su poder rotatorio es de: $\alpha_D^{20} = + 93,3^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$,
 dioxano).

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

$C_{35}H_{50}O_7 = 582,75$
 Calculado : C% 72,13 H% 8,65
 Encontrado: 72,1 8,8

Este producto no está descrito en la bibliogra-

30 fía.
 29-I-65.

307265



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 3 de Marzo de 1.964, bajo el número P.V. 965.895, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

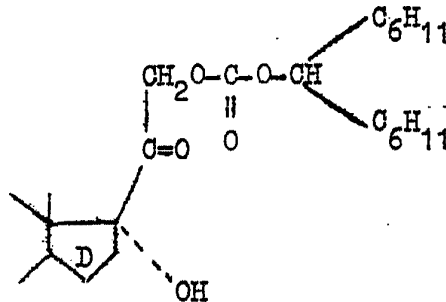
5

N O T A

10 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:

15 1.- Un procedimiento de preparación de 21-diciclohexilmetil-carbonatos de esteroides que responden a la fórmula general

20



25

y especialmente: a) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de dexametasona, b) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de prednisolona, c) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de cortisona, d) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de hidrocortisona, e) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de 9-alfa-fluoro hidrocortisona, f) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de prednisona, g) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de 9alfa-fluoro prednisona, h) el carbonato mixto de diciclohexil-

30 23-VI-65.



metilo y de 9alfa-fluoro prednisolona, i) el carbonato mixto de dicitclohexilmetilo y de beta-metasona, j) el carbonato mixto de dicitclohexilmetilo y de parametasona, k) el carbonato mixto de dicitclohexilmetilo y de 6-metil-prednisolona, l) el carbonato mixto de dicitclohexilmetilo y de 9alfa-fluoro 16alfa-hidroxi prednisolona, caracterizado porque se hace reaccionar el derivado cortisonico es cogido con el cloroformiato de dicitclohexilmetilo en presencia de una base terciaria, tal como piridina, operando preferentemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como dioxano o acetona.

2.- Un procedimiento de preparaci3n de 21-dicitclohexilmetil-carbonatos de esteroides.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a miquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

1 JUN 1965

Alfonso de Eizaburu
Por Poder

G.D.S.

29-I-65.

307265

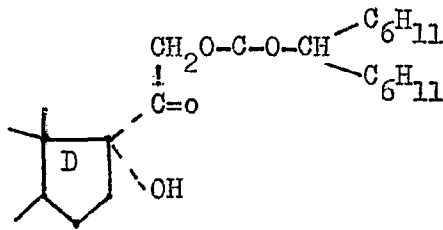
307265



P- 28.202

N O T A

1.- Un procedimiento de preparación de 21-diciclohexilmetil-carbonatos de esteroides que responden a la fórmula general



y especialmente : a) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de dexametasona, b) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de prednisola, c) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de cortisona, d) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de hidrocortisona, e) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de -alfa-fluoro hidrocortisona, f) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de prednisona, g) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de 9alfa-fluoro prednisona, h) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de 9alfa-fluoro prednisolona, i) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de beta-metasona, j) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de parametasona k) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de 6-metil-prednisolona, l) el carbonato mixto de diciclohexilmetilo y de 9alfa-fluoro 16alfa-hidroxi prednisolona, caracterizado porque se hace reaccionar el derivado cortisonico escogido con el cloroformiato de diciclohexilmetilo en presencia de una base terciaria tal como piridina, operando preferentemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como dioxano o acetona.

Madrid,

18 DIC 1964
 21 años de haber
 por *[Signature]*