

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los artículos 10 y 11 de la Ley de Patentes de Invención y el artículo 10 de la Ley de la Memoria Lograda.

(11) NÚMERO 47 3544 (10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION 21-9-1978

473544

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:	(52) FECHA	(53) PAIS
(51) NÚMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
 "Nuevo procedimiento de sintesis del valerato de diflucortolona".

(71) SOLICITANTE (S)
 CENTRUM, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
 LLANO DEL ESPARTAL (Alicante) c/Sagitario, 12

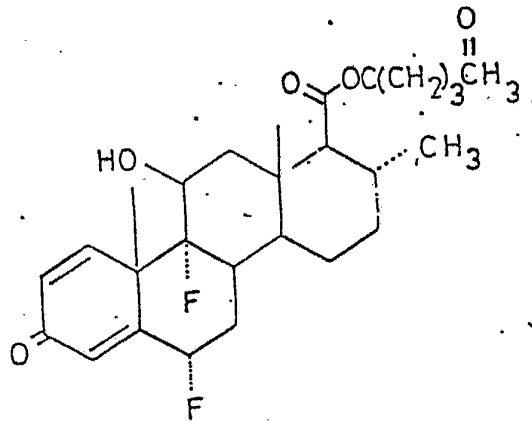
(72) INVENTOR (ES)
 D. Eliseo Quintanilla Almagro

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
 D. Pedro Sagrañes Moliné, Agente Oficial de la Prop. Ind.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis del valerato de difluorcortolona o 6α , 9α -difluo- 11β -hidroxi, 16α -metil, 21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona; cuya fórmula desarrollada es



VII

El producto en cuestión es un corticosteroide utilizado como medicamento de uso tópico de potente actividad antiinflamatoria.

En forma de pomada o crema se utiliza como eficaz tratamiento de eczemas y otros procesos inflamatorios dérmicos.

La síntesis del valerato de diflucortolona
5 (6 α , 9 α -difluo-11 β -hidroxi-16 α -metil, 21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona) se obtiene en un proceso de seis etapas a partir de flumetasona (6 α -9 α -difluo, 11 β -17 α , 21-trihidroxi, 16 α -metil, 1,4-pregnadien, 3,20-diona) (I). Las etapas del proceso
10 son las siguientes:

1 α) Reacción del compuesto (I) con etilenglicol en medio ácido para obtener 6 α -9 α -difluo, 11 β , 17 α , 21-trihidroxi, 16 α -metil, 1-pregnen-3,20-di(1,3-dioxolona).

15 2 α) Deshidratación del compuesto anterior con ácido bórico para obtener 6 α -9 α -difluo, 11 β , 21-dihidroxi, 16 α -metil, 1,16-pregnadien, 3,20-di(1,3-dioxolano).

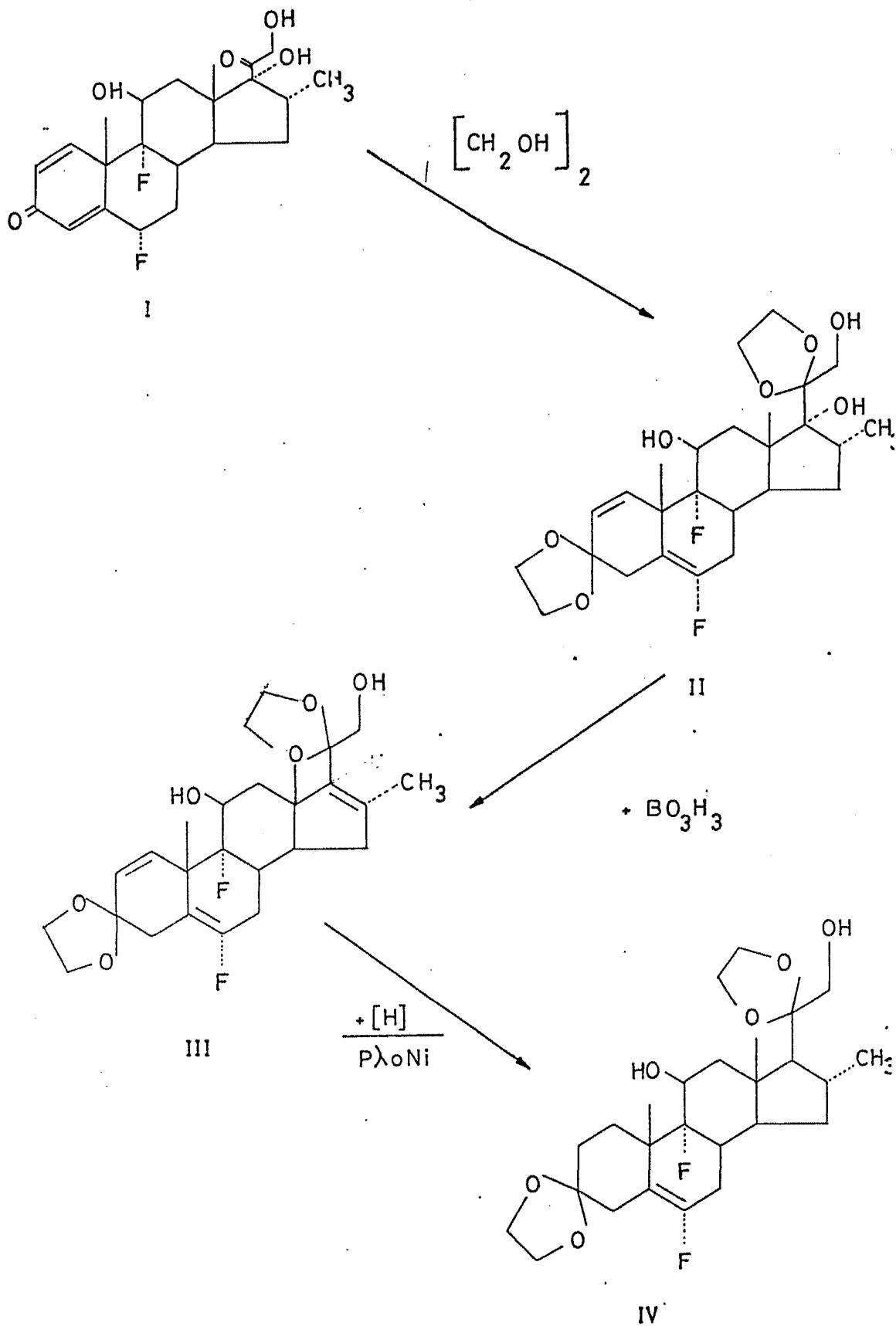
20 3 α) Hidrogenación catalítica del compuesto anterior con hidrógeno gaseoso en presencia de paladio o níquel Raney con los que se obtiene 6 α , 9 α -difluo, 11 β , 21-dihidroxi, 16 α -metil, 1-pregnen, 3,20-di(1,3-dioxolano)

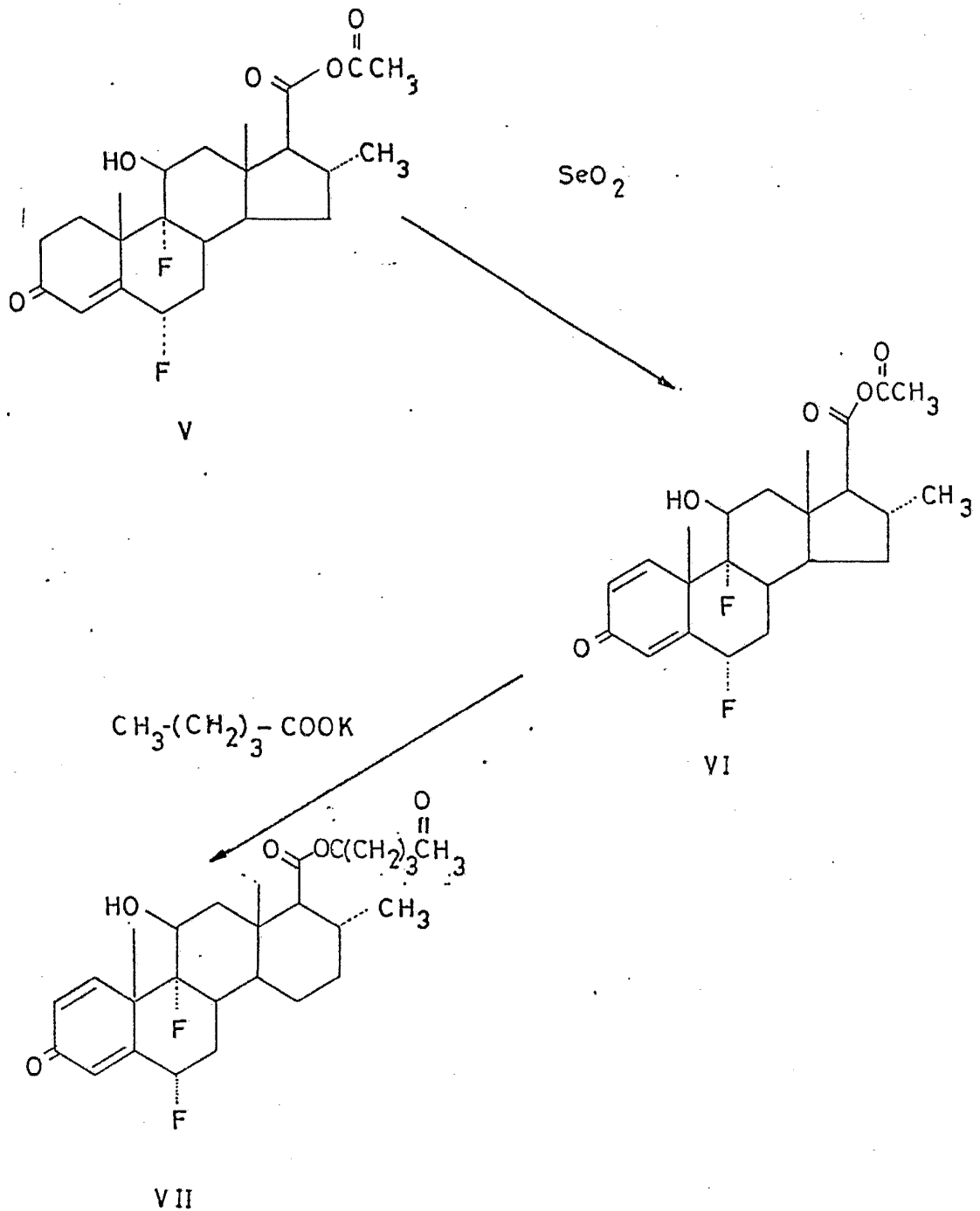
4a) Hidrólisis acética del compuesto anterior para obtener 6α , 9α -difluo, 11β , hidroxilo, 21-acetiloxi, 16- α -metil, 1-pregnen, 3,20-diona.

5 5a) Oxidación con dióxido de selenio del compuesto anterior para formar un doble enlace en $\Delta_{1,2}$ con lo que se obtiene 6α , 9α -difluo, 11β , 21-dihidroxilo, 16- α -metil, 1,4-pregnadien, 3,20-diona (diflucortolona acetato).

10 6a) Reacción del compuesto anterior con valerato potásico para obtener el valerato de diflucortolona, objeto de la presente Patente de Invención.

15 El esquema general de este proceso es el siguiente:





En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente
Patente de Invención:

1º.- Nuevo procedimiento de síntesis del vale
5 rato de diflucortolona o 6α , 9α -difluo- 11β -hidroxi,
 16α -metil 21-valeriloxi, 1, 4 pregnadien-3,20 diona
el cual se obtiene en un proceso de seis etapas a par-
tir de la flumetasona, según el siguiente proceso:
reacción de la flumetasona con etilenglicol en medio
10 ácido para obtener 6α - 9α -difluo, 11β , 17α ,
21-trihidroxi, $16-\alpha$ -metil, 1-pregnen-3,20-di (1,3-
-dioxolona); deshidratación del compuesto anterior con
ácido bórico para obtener 6α - 9α -difluo, 11β ,
21-dihidroxi, $16-\alpha$ -metil, 1,16-pregnadien, 3,20-di
15 (1,3-dioxolano); hidrogenación catalítica del compues-
to anterior con hidrógeno gaseoso en presencia de pa-
ladio o níquel Raney con los que se obtiene 6α , 9α -
-difluo, 11β , 21-dihidroxi, $16-\alpha$ -metil, 1-pregnen,
3,20-di (1,3-dioxolano); hidrólisis acética del com-
20 puesto anterior para obtener 6α , 9α -difluo, 11β ,
hidroxi, 21-acetiloxi, $16-\alpha$ -metil, 1-pregnen, 3,20-
-diona; oxidación con dióxido de selenio del compues-
to anterior para formar un doble enlace en $\Delta_{1,2}$ con

lo que se obtiene 6 α , 9 α -difluo, 11 β , 21-dihidroxi, 16- α -metil, 1,4-pregnadien, 3,20-diona (diona (diflucortolona acetato); reacción del compuesto anterior con valerato potásico para obtener el valerato de diflucortolona.

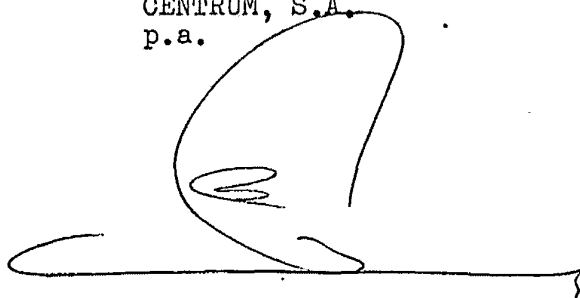
5

2^a.- NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DEL VALERATO DE DIFLUCORTOLONA.

Consta la presente Memoria de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 21 de septiembre de 1978

CENTRUM, S.A.
p.a.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of a large loop and a long horizontal stroke extending to the right.