

AÑO 1957

Expediente núm.

237697



237697

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE invención

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** invención por 20 años, en España

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad
norteamericana domiciliado en RAHWAY (New Jersey, E. U.)
calle de East Lincoln Avenue, núm. 126

por:

«Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-
ceto-21-hidroxiesteroides»,

Nº 3363

Agente Sr. BOLIBAR,

JE.

237 697



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

=====

a favor de

MERCK & CO. INC., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126, East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides".

=====

M e m o r i a d e s c r i p t i v a.

Este invento se refiere a esteroides, y más concretamente a un nuevo procedimiento para producir 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides solubles.



Con anterioridad al presente invento se han sintetizado diversos 21-dihidrofosfatos y sus correspondientes sales de metales alcalinos dotados de propiedades antiflogísticas. Por su solubilidad en agua, las sales de metales alcalinos son preferibles para varios fines a los 21-hidroxicompuestos insolubles. Por ejemplo, las sales solubles de 21-dihidrofosfatos son mejores para preparaciones oftálmicas, porque las soluciones no irritan como las suspensiones. Las sales solubles de ésteres fosfatados convienen además para administración peroral cuando interesa una acción rápida.

Un objeto primordial del presente invento es proporcionar un método sencillo para producir los 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides. Este y otros objetos se apreciarán por el texto de la descripción siguiente.

Según el presente invento, los ésteres ácidos de 21-dihidrofosfatos de 20-ceto-21-hidroxiesteroides pueden prepararse por reacción de un 21-halocompuesto correspondiente al 21-hidroxiesteroide con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico. La ecuación de esta reacción es probablemente la representada por la Fórmula 1 de las hojas de fórmulas anexa a esta memoria. En esta fórmula, X es un halógeno con un peso atómico mínimo de 35, o sea yodo, bromo o cloro. Tanto las sales monoalcaliméticas como las dialcaliméticas se pueden preparar por neutralización del éster dihidrofosfato.

Los anillos A, B y C no se representan en la ecuación que precede, porque los grupos substituyentes en tales anillos no afectan al curso de la reacción, y



en general no varían durante la misma. También puede haber en el anillo D substituyentes no representados, en particular un grupo 17α -hidroxilo.

El procedimiento del presente invento es especialmente útil para producir los 21-fosfatos de compuestos 3,20-diceto-21-hidroxi-pregnenos, en particular de los 3,20-diceto-21-hidroxi-4-pregnenos y los 3,20-ceto-21-hidroxi-1,4-pregnadienos. Fosfatos muy valiosos que pueden formarse de acuerdo con el presente invento son los correspondientes a los 20-ceto-21-hidroxiesteroides de la fórmula general designada como Fórmula 2 en la hoja de fórmulas, así como los correspondientes 1-deshidrocompuestos. En dicha fórmula R_1 se toma del grupo consistente en hidrógeno, flúor y cloro; R_2 , del grupo que comprende hidrógeno ($\begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ H \end{smallmatrix}$), β -hidroxilo ($\begin{smallmatrix} HO \\ \diagup \\ H \end{smallmatrix}$), y ceto ($O=$), y R_3 , del grupo integrado por hidrógeno e hidroxilo. Sin embargo, este invento es aplicable también a compuestos 3,20-diceto-21-hidroxi-pregnenos con substituyentes y cadenas no saturadas distintas de las representadas más arriba.

Entre los ésteres 21-dihidrofosfatos valiosos de 21-hidroxiesteroides que pueden obtenerse conforme al presente invento figuran los ésteres 21-dihidrosfosfatos de cortisona, hidrocortisona, prednisona (1,4-pregnadien-3,11,20-triona- 17α ,21-diol), prednisolona (1,4-pregnadien-3,20-diona- 11β , 17α ,21-triol), 4-pregnen-3,20-diona- 17α ,21-diol,9 α -fluorohidrocortisona y corticosterona. Para preparar los ésteres 21-dihidrofosfatos, el 21-halocompuesto correspondiente se hace reaccionar con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico. Aunque



los 21-yodocompuestos son reactivos predilectos para este fin, el 21-halosustituyente puede ser cualquier halógeno con peso atómico superior a 35, es decir, tanto yodo como bromo o cloro.

5 La mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico utilizada en el presente invento contiene, con preferencia, alrededor de dos moles de ácido fosfórico por mol de fosfato triargéntico amarillo. Un ligero exceso de ácido fosfórico sobre esta proporción es conveniente, aunque puede admitirse cierta insuficiencia. El ácido fosfórico concentrado, por ejemplo, al 85% ó 100%, se prefiere como fuente de este ácido. Esta mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico puede conducirse como equivalente del fosfato diácido dihidrofosfato de plata, 10 AgH_2PO_4 , en la reacción del presente invento. Los reactivos fosfato argéntico-ácido fosfórico y 21-haloesteroide pueden mezclarse substancialmente a la vez cuando se inicia la reacción. También es factible mezclar de antemano el fosfato argéntico y el ácido fosfórico. En la 15 práctica, es preferible mezclar íntimamente fosfato de plata finamente dividido y ácido fosfórico, para obtener una buena dispersión. Un método para producir el reactivo fosfato diácido de plata monoargéntico se ha descrito en la bibliografía.

25 La reacción del presente invento se efectúa con la máxima facilidad en un disolvente orgánico inerte. Se ha comprobado que el acetonitrilo es un disolvente muy apropiado, si bien pueden emplearse asimismo varios otros disolventes, como éter etílico (dietiléter), 1,4-dioxano, 30 tetrahidrofurano, acetona y dimetilsulfona.



La temperatura y el tiempo de reacción no son rigurosos, aunque, como es natural, el segundo se abrevia al aumentar la primera. La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción puede variar ampliamente. Cuando se practica en acetonitrilo a la temperatura de reflujo, por ejemplo, ha resultado suficiente un lapso de 1-1/4 horas, y también produce efectos satisfactorios el de tres horas; son admisibles igualmente tiempos de reacción más largos.

Al terminar la reacción se recupera el 21-fosfatoderivado, en forma ácida libre, o sea de éster dehidrofosfato ácido, o de la correspondiente sal de metal alcalino o dialcalino. Pueden utilizarse diversos métodos de recuperación. Un procedimiento que ha resultado muy conveniente consiste en diluir con agua los productos de la reacción, separar el disolvente orgánico por destilación en vacío, y tratar luego la solución acuosa remanente para recuperar el compuesto fosfato que interesa. Esto puede hacerse, por ejemplo, elevando el pH hasta el sector de 4 a 11, y con preferencia de 6 a 10, mediante adición de una base de metal alcalino, como hidróxido sódico, o de un carbonato de metal alcalino, como carbonato sódico. Así se convierte el ácido libre de esteroide, insoluble en agua, en el fosfato de esteroide hidrosoluble, y al mismo tiempo precipita el exceso de plata en forma de fosfato triargéntico. El material insoluble se puede retirar por filtración. El fosfato de esteroide se recupera de la solución acuosa por desecación en frío y extracción del material sólido anhidro



remanente con un disolvente orgánico adecuado, como metanol seco. El extracto metanólico de la sal de 21-fosfato puede obtenerse luego como ácido libre acidulando con un ácido mineral enérgico, o mejor por contacto con una resina interiónica en su forma hidrogenada. El empleo de una resina interiónica es preferible al de ácidos minerales corrientes, a fin de evitar cualquier contaminación con sales inorgánicas. El ácido libre de 21-fosfato se eluye a continuación, y se concentra, si se quiere, y luego se precipita añadiendo un líquido no polar adecuado, como dietiléter o acetato de etilo. El 21-dihidrofosfato resultante puede emplearse como tal en fórmulas farmacéuticas, o convertirse en las sales que interesen. Agentes neutralizantes adecuados son, entre otros, hidróxido sódico, metóxido (metilato) sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, hidróxido cálcico e hidróxido bórico. Los fosfatos monosódicos de esteroide pueden obtenerse neutralizando el ácido libre a un pH inferior a 7, y los fosfatos disódicos, haciéndolo a un pH superior a 7, con preferencia de 9 a 10.

También se pueden recuperar directamente los fosfatos de esteroide del extracto del material sólido desecado en frío. En este caso, se omite la acidificación del extracto, y la sal se recupera de este último por cualquier medio preferido, como evaporación o adición de un producto no disolvente, por ejemplo, éter, seguida de filtración. Otra variante más consiste en recuperar la sal de los productos neutralizados de la reacción presentes en la fase acuosa después de retirar los cuerpos insolubles, añadiendo a la fase acuosa un líquido no



polar, como éter, y recuperando el precipitado.

Los 21-dihidrofosfatos de esteroide pueden caracterizarse como los correspondientes dimetilésteres, a saber: 21-dimetilfosfato de 4, pregnen-17 α -ol-3, 11, 20-tri-
5 na (dimetilfosfato de cortisona), 21-dimetilfosfato de 4-pregnen-11 β , 17 α -diol-3, 20-diona (dimetilfosfato de hidrocortisona), 21-dimetilfosfato de 1, 4-pregnadien-17 α -ol-3, 11, 20-triona (dimetilfosfato de prednisona), 21-dimetilfosfato de 1, 4-pregnadien-11 β , 17 α -diol-3, 20-diona
10 (dimetilfosfato de prednisolona), 21-dimetilfosfato de 9 α -fluoro-4-pregnen-17 α -ol-3, 11, 20-triona (dimetilfosfato de 9 α -fluorocortisona), 21-dimetilfosfato de 9 α -fluoro-4-pregnen-11 β , 17 α -diol-3, 20-diona (dimetilfosfato de 9 α -fluorohidrocortisona), 21-dimetilfosfato de 9 α -fluoro-1,
15 4-pregnadien-17 α -ol-3, 11, 20-triona (dimetilfosfato de 9 α -fluoroprednisona), y 21-dimetilfosfato de 9 α -fluoro-1, 4-pregnadien -11 β , 17 α -diol-3, 20-diona (dimetilfosfato de 9 α -fluoroprednisona). Los ésteres dimetílicos son compuestos nuevos que pueden prepararse por reacción del 21-dihidro-
20 fosfato correspondiente con diazometano. Se añade lentamente y agitando una solución de diazometano disuelto en un disolvente adecuado, como dietiléter, a una solución del 21-dihidrofosfato en un disolvente apropiado, como metanol, hasta que la solución toma un color amarillo
25 persistente, indicador de diazometano inalterado. El éster dimetílico se recupera nuevo por métodos ordinarios, como el de evaporación de los disolventes.

El invento se describe a continuación con referencia a los siguientes ejemplos:



EJEMPLO 1º.

5 Se prepara fosfato diácido de plata (monoargén-
tico) mediante reacción de 32 g. de fosfato triargéntico
con 10 ml. de ácido fosfórico al 100%, por mezcla íntima
en un frasco redondo de tres bocas y de 1 litro de capa-
10 cidad. El dihidrofosfato argéntico se lava con dos por-
ciones de éter etílico, que se retiran por decantación,
para eliminar algo de ácido fosfórico. Se añaden unos
200 ml. de acetonitrilo, para cubrir el fosfato monoar-
15 géntico, y la mezcla se calienta a temperatura de refluj-
jo. Entonces se añaden 20 g. de 21-yodo-21-dexoxicorti-
sona (21-yodo-4-pregnen-17 α -ol-3,11,20-diona), y la mez-
cla se somete a reflujo en una atmósfera de nitrógeno,
agitando, durante 75 minutos. La mezcla reaccionante se
15 enfría luego por espacio de una hora poco más o menos,
a temperatura ambiente. Seguidamente se añaden 200 g.
de agua de hielo, y el acetonitrilo se retira en vacío
a menos de 25°C de temperatura. Se ajusta el pH de la
suspensión acuosa resultante a 6,4 añadiendo 23 ml. de
20 solución acuosa saturada de carbonato sódico; el preci-
pitado que se forma se retira por filtración, y se lava
con agua hasta que el agua de lavar no contenga material
absorbente de rayos ultravioleta. El filtrado y el agua
de losión se combinan y se desecan en frío, para separar
25 cualquier material sólido del agua. El material sólido
se tritura con un total de 770 ml. de metanol en siete
porciones, y el material no soluble en metanol se separa
filtrando. El filtrado se concentra luego en vacío has-
ta 200 ml. y se hace pasar por una columna que contiene
30 60 g. de una resina intercaciónica ("IR-120") en su for-



ma hidrogenada. La columna se lava con metanol hasta que las lavaduras no contengan material absorbente de luz ultravioleta. El eluato y las aguas de loción reunidos se concentran hasta un volumen de 15 ml., y se añaden 150 ml. de éter. El precipitado que se forma se recupera por filtración, se lava con éter, y se deseca durante 16 horas en un desecador.

El sólido recuperado es 21-dihidrofosfato de cortisona. El análisis del producto recristalizado es como sigue: Calculado para $C_{21}H_{29}O_8P$: C, 57,26%; H, 6,63% P, 7,04%. - Hallado: C, 57,44%; H, 6,66%; P, 6,74%.
 $\wedge_{\text{max.}}^{\text{MeOH}} = 238 \text{ m}\mu$; $E = 15.200$; $E_{\%}^{\text{MeOH}} = 333$ (rectificado, 337);
 $\wedge_{\text{max.}}^{\text{H}_2\text{O}} = 244 \text{ m}\mu$; $E = 15.900$; $E_{\%}^{\text{H}_2\text{O}} = 348$ (rectificado, 352); $[\alpha]_D^{25} + 178^\circ$.

El éster dimetílico de 21-dihidrofosfato de cortisona se prepara del siguiente modo: Se disuelve 1/2 g. de 21--dihidrofosfato de cortisona en 7 ml. de metanol, y la solución se filtra para separar cualquier material insoluble. Al filtrado se añade lentamente, con agitación, un ligero exceso de diazometano en solución etérea, y se continúa añadiendo diazometano hasta que el color amarillo de la solución de fosfato persista al menos dos minutos. El diazometano en exceso se descompone agregando una gota de ácido acético. La solución se concentra luego en vacío para separar metanol y éter; el producto sólido se recupera por filtración, y se lava luego con metanol y después con éter. Este sólido, 21-dimetilfosfato de cortisona, es insoluble en agua, con punto de fusión entre 228,5° y 230,5° (Con descomposición). - $\wedge_{\text{max.}}^{\text{MeOH}} = 238 \text{ m}\mu$, $E = 15.600$. - Análisis: Calculado para $C_{23}H_{33}O_8P$: C, 58,97%;



H, 7,10%.- Hallado: C, 59,18%; H, 7,08%.

EJEMPLO 2º.

Se sigue el método del ejemplo 1º, pero substituyendo por una cantidad equivalente (18,0 g.) de 21-bromo-4-pregnen-17 α -ol-3,11,20-triona la 21-yodo-4-pregnen-17 α -ol-3,11,20-triona. El producto recuperado es 21-dihidrosfosfato de cortisona.

EJEMPLO 3º.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1º, pero substituyendo la 21-yodo-4-pregnen-17 α -ol-3,11,20-triona por una cantidad equivalente (16,2 g.) de 21-cloro-4-pregnen-17 α -ol-3,11,20-triona. Así se obtiene 21-dihidrofosfato de cortisona.

EJEMPLO 4º.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1º hasta la desecación en frío, salvo que se hacen reaccionar 4,0 g. de 21-yodo-4-pregnen-11 β ,17 α -diol-3,20-diona (21-yodo-21-de-soxihidrocortisona) con dihidrosfosfato argéntico, preparado mediante reacción de 5,3 ml. de ácido fosfórico al 85% con 12,8 g. de fosfato triargéntico, en un frasco de Morton de 250 ml. El fosfato triargéntico se cubre con 40 ml. de acetonitrilo, y se añade un volumen igual de agua, después de calentar a reflujo. Retirado el acetonitrilo, se ajusta el pH de la suspensión acuosa a 6,8, empleando 39 ml. de solución 2,5n de hidróxido sódico.

La solución acuosa se deseca en frío y se extracta con metanol, como se describe en el ejemplo 1, y el pH de la porción soluble en metanol se ajusta a 9,65 añadiendo metóxido sódico disuelto en metanol. Luego se agrega éter, para precipitar un producto que se identifica como sal disódica de 21-fosfato de hidrocortisona.

Se sigue el procedimiento para preparar dimetilfosfato de cortisona descrito en el ejemplo 1º, excepto



que 1,0 g. de sal sódica de 21-dihidrofosfato de hidrocortisona, disuelto en 35 ml. de metanol, se acidifica por contacto con 3,0g. de una resina intercатиónica ("IR-120"), en su forma hidrogenada, durante una hora.

5 El eluato se concentra hasta sequedad. El sólido resultante, 21-dihidrofosfato de hidrocortisona, se convierte luego en 21-dimetilfosfato de hidrocortisona como se describe en el ejemplo 1º. El dimetilfosfato de hidrocortisona así obtenido se purifica disolviéndolo en unos 10
10 ml. de metanol seco, añadiendo 225 mg. de carbón vegetal decolorante, agitando por espacio de 30 minutos, filtrando y lavando la masa del filtro, concentrando el filtrado hasta un pequeño volumen, y recuperando el dimetilfosfato de hidrocortisona purificado que precipita. Punto de fusión, 219º a 221ºC; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ = 241 m μ ; E = 15.800. Análisis: Calculado para C₂₃H₃₅O₈P: C, 58,71%; H, 7,50%. - Hallado: C, 58,29%; H, 7,55%.

EJEMPLO 5º.-

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1º, con
20 las variantes expuestas a continuación. Se hace reaccionar fosfato diácido de plata (fosfato monoargéntico), preparado por reacción de 6,0 ml. de ácido fosfórico al 100% con 19,2 g. de fosfato triargéntico y cubierto con 40 ml. de acetonitrilo, con 5,8 g. de 21-yodo-1,4-pregnadien-17 α
25 -ol-3,11,20-triona. Después de calentar a reflujo, se añaden 40 ml. de agua. Retirado el acetonitrilo, se ajusta el pH de la suspensión acuosa a 10, con solución de hidróxido sódico al 30%. Se deseca por congelación, y se emplean dos porciones de 50 ml. de metanol para extrac-



tar el sólido blanco; el concentrado se pasa por una columna que contiene 17 g. de una resina interiónica ("IR-120") en su forma hidrogenada. El material sólido recuperado es 21-dihidrofosfato de prednisona.

5 El material se deseca durante unas 16 horas en vacío intenso, antes de analizarlo. Por recristalización se obtiene un material puro, que arroja el siguiente análisis: Calculado para $C_{21}H_{27}O_8P$: P, 7,07%. Hallado: P, 6,95%. Punto de fusión, 180° a 182°C (con descomposición); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{MeOH}} = 244 \text{ m}\mu$; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 349$.

EJEMPLO 6a.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1°, con la excepción de que se someten a reacción 9,65 g. de 21-yodo-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-diona (21-yodo-21-desoxiprednisolona) con dihidrofosfato argéntico cubierto con 100 ml. de acetonitrilo. Después de calentar a reflujo, se añaden 100 ml. de agua de hielo. Se retira el acetonitrilo y se ajusta el pH de la suspensión acuosa a 6,5, por adición de una solución saturada de carbonato sódico. Después de extraer con metanol el sólido blanco desecado en frío, el extracto se agita durante dos horas con 4 g. de una resina de intercambio o permutación de iones ("IR-120") en su forma hidrogenada, la cual se separa por filtración. El filtrado se concentra hasta unos 50 ml.; luego se añade acetato de etilo, y se concentra la solución hasta sequedad. El producto es 21-dihidrofosfato ácido libre de prednisolona.

El procedimiento para convertir 21-dihidrofosfato de cortisona en el correspondiente dimetiléster, descrito en el ejemplo 1°, se sigue en este caso, pero



convirtiendo 220 mg. de 21-dihidrofosfato de prednisolona en 21-dimetilfosfato de prednisolona, con punto de fusión entre 221° y 222° C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 242,5 \text{ m}\mu$; E = 15.100. Análisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{P}$: C, 58,97%; H, 7,10%; P, 6,83%. Hallado: C, 59.02%; H, 6,88%; P, 6,40%.

EJEMPLO 7º.

Se sigue la técnica del ejemplo 1º hasta el paso de la solución metanólica del material buscado a través de la resina interiónica ("IR-120"), salvo que la reacción se efectúa entre 2,0 g. de 21-yodo-21-desoxiprednisolona y dihidrofosfato argéntico preparado mediante reacción de 2 ml. de ácido fosfórico al 100% con 6,4 g. de fosfato triargéntico, cubriendo con 20 ml. de acetonitrilo. Después de retirar este último, la suspensión acuosa remanente se alcaliniza a un pH de 9,65 mediante adición de 25,1 ml. de hidróxido sódico 2,5n.

Una porción de 2 ml. del eluato reunido con las lavaduras de la resina interiónica se diluye con 5,5 ml. de metanol y 7,5 ml. de agua. La solución hidroalcohólica resultante se ajusta a un pH de 5,2 por adición de 0,17 ml. de una solución metanólica de metóxido sódico al 0,5%. Sobre esta base, 13,43 ml. de la última solución se añaden a los 159 ml. de eluato remanentes. La solución se concentra en vacío hasta unos 10 ml., y el concentrado se trata con 100 ml. de éter anhidro, agitando; así precipita un material sólido, que se identifica como la sal monosódica de 21-fosfato de prednisolona.

EJEMPLO 8º.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1º, pero haciendo reaccionar 2,08 g. de 21-yodo-21-desoxi-9 α -fluo-



rohidrocortisona (9 α -fluoro-21-yodo-4-pregnen-11 β ,17 α -diol-3,20-diona) con dihidrofosfato argéntico preparado con 6,4 g. de fosfato triargéntico y 2 ml. de ácido fosfórico al 100%, y cubierto con 55 ml. de acetonitrilo. Por ser
5 poco soluble la 9 α -fluoro-21-yodohidrocortisona en acetonitrilo, se añaden 10 ml. de acetona después de diez minutos de calentar a reflujo, y se reanuda este calentamiento por otros 75 minutos. La mezcla de reacción, fría, se diluye con 30 ml. de agua de hielo, después de haber
10 retirado el acetonitrilo y la acetona, y se ajusta el pH alrededor de 10 con hidróxido sódico 2,5n. Luego se continúa como en el ejemplo 1^o, tratando el material con una resina interiónica y lavando la columna de permutación de iones con metanol. Las lavaduras y el eluato reunidos
15 se evaporan hasta sequedad, y el sólido remanente se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y eter dietílico. El compuesto recristalizado es el 21-dihidrosfosfato ácido libre de 9 α -fluorohidrocortisona, que funde entre 152^o y 155^oC (con descomposición); $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ = 244 m μ ; E = 16.610; E% = 356; $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ = 238 m μ ; E = 15.810; E% = 344. Análisis:
20 Calculado: C, 54,73%; H, 6,57%; P, 6,73%. Hallado: C. 54,69%; H, 6,72%; P, 6,69%.

El procedimiento para convertir 21-dihidrosfosfato de cortisona en el dimetilester correspondiente, descrito en el ejemplo 1^o, se sigue en este caso con la variante de convertir 1,67 g. de 21-dihidrosfosfato de 9 α -fluorohidrocortisona en 21-dimetilfosfato de 9 α -fluorohidrocortisona, por reacción con diazometano, seguida de evaporación hasta sequedad. Las propiedades del producto
25 son: punto de fusión, 152^o a 155^o (con descomposición);
30

17 SEP



$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ = 244 μ ; E = 16.610. Análisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{FP}$: C, 56,55%; H, 7,02%; P, 6,34%. Hallado: C, 54,69; H, 6,72%; P, 6,69%.

EJEMPLO 9a.

5 Se sigue el método del ejemplo 8a, pero con 9 α -cloro-21-yodo-4-pregnen-11 β ,17 α -diol-3,20-diona como reactivo esteroide. El producto recuperado es 21-dihidrofosfato de 9 α -clorohidro cortisona.

EJEMPLO 10.

10 Se procede como en el ejemplo 1a, pero haciendo reaccionar 19,4 g. de 21-yodo-4-pregnen-3,11,20-triona con dihidrofosfato de plata producido mediante reacción de 32 g. de fosfato triargéntico con 12 ml. de ácido fosfórico al 85%. El producto recuperado es 21-dihidrofosfato de 4-pregnen-3,11,20-triona (21-dihidrofosfato de cortisosterona).

Los 21-cloro y 21-bromoderivados pueden reemplazar a los respectivos 21-yodocompuestos en el curso de cualquiera de los ejemplos precedentes. Así, puede someterse a reacción 21-cloro-4-pregnen-11,17 α -ol-3,20-diona con la mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico para producir 21-dihidrofosfato de hidrocortisona y cloruro de plata. La reacción de 21-bromo-4-pregnen-17 α -ol-3,20-diona para producir 21-dihidrofosfato de cortisona es similar, salvo que se obtiene así bromuro de plata.

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 1) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, que comprende el



tratamiento del 21-halocompuesto respectivo, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no menor de 35, haciéndolo reaccionar con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico, y la recuperación del 20-ceto-21-fosfato resultante.

2) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente para preparar un 21-fosfato de un 3,20-diceto-21-hidroxipregno, que comprende el tratamiento del respectivo 21-halocompuesto, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no inferior a 35, haciéndole reaccionar con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico, y la recuperación del 21-fosfato de 3,20-dicetopregno resultante.

3) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente para preparar un 21-fosfato de un 3,20-diceto-21-hidroxipregno elegido del grupo que comprende los 3,20-diceto-21-hidroxi-4-pregnenos y los 3,20-diceto-21-hidroxi-1,4-pregnadienos, consistente en hacer reaccionar el 21-halocompuesto respectivo, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no menor de 35, con una mezcla de fosfato de plata y ácido fosfórico, y en recuperar el 21-fosfato de 3,20-diceto-21-hidroxipregno resultante.

4) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente para preparar un 21-fosfato de un compuesto del grupo de compuestos representados de un modo general por la fórmula 2 de la hoja de fórmulas adjunta, o sus correspondientes 1-deshidroderivados, en cuya fórmula R_1 es un ra-

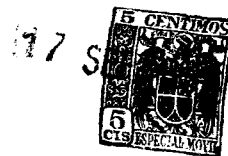


dical tomado del grupo que comprende hidrógeno, flúor y cloro; R_2 , un radical elegido del grupo constituido por hidrógeno, B-hidroxilo y ceto; y R_3 , otro radical escogido del grupo que forman el hidrógeno y el oxhidrilo; 5 consistente en hacer reaccionar el respectivo 21-halocompuesto, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no menor de 35, con dihidrofosfato de plata, y en recuperar el 21-fosfato resultante.

5) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente 10 para preparar un 21-fosfato de una hidrocortisona, consistente en hacer reaccionar el 21-halo-compuesto respectivo, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no menor de 35, con una mezcla de fosfato argéntico 15 y ácido fosfórico, y en recuperar el 21-fosfato de hidrocortisona resultante.

6) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente para preparar un 21-fosfato de cortisona, que comprende la 20 reacción del correspondiente 21-halocompuesto, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no menor de 35, con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico, y la recuperación del 21-fosfato de cortisona resultante.

7) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente para preparar un 21-fosfato de prednisolona, consistente en hacer reaccionar el 21-halocompuesto respectivo, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no inferior a 35, con una mezcla de fosfato de plata y ácido 30



fosfórico, y en recuperar el 21-fosfato de prednisolona resultante.

5 8) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente para preparar un 21-fosfato de prednisona, consistente en hacer reaccionar el respectivo 21-halocompuesto, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no menor de 35, con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico, y en recuperar el 21-fosfato de prednisona resultante.

10

9) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides, especialmente para preparar un 21-fosfato de 9 α -fluorohidrocortisona, consistente en hacer reaccionar el correspondiente 21-haloderivado, en el que el 21-halosustituyente tiene un peso atómico no inferior a 35, con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico, y en recuperar el 21-fosfato de 9 α -fluorohidrocortisona resultante.

15

10) Procedimiento para preparar 21-fosfatoderivados de 20-ceto-21-hidroxiesteroides.

20

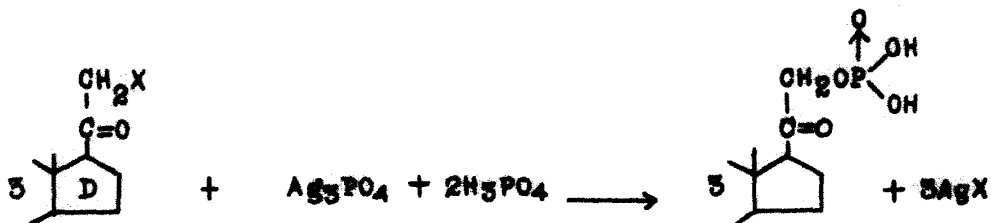
Esta memoria consta de diez y ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 27 3 1957

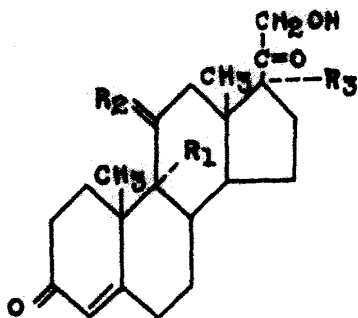
P. A.



FORMULA 1



FORMULA 2



P. A.
[Handwritten Signature]