

340842

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA CONVERSION DE UN
9 α -HALO-11 β -X-ESTEROIDE", a favor de la firma suiza
SCHERICO LTD., residente en LUCERNA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la conversión de un 9 α -halo-11 β -X-esteroide, en que X es un grupo saliente como aquí se define y preferentemente un miembro elegido del grupo que consiste en halógenos y sulfoniloxilo, siendo X distinta de iodo cuando dicho 9 α -halógeno es 9 α -iodo. El procedimiento se caracteriza por el tratamiento de dicho 9 α -halo-11 β -esteroide con un reactivo YZ, en que Y es un anión nucleófilo fuerte y Z es un catión, con lo cual se efectúa el

340842

reemplazo de dicho grupo 11β -X- por dicho anión Y y se forma un 9α -halo- 11β -Y-esteroide.

Por un grupo saliente se entiende un grupo capaz de dejar un lugar ligado, en la forma de un anión,

5. cuando están en presencia de un anión nucleófilo fuerte.

Por ejemplo, cuando se disuelve en agua 21-fosfato disódico de $9\alpha,11\beta$ -dicloro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- $17\alpha,21$ -diol-3,20-diona ó 21-fosfato disódico de 9α -cloro- 11β -p-tolueno-sulfoniloxi- 16α -metil-1,4-preguadieno- $17\alpha,21$ -

10. diol-3,20-diona, el grupo 11β -cloro (o el 11β -p-tolueno-sulfoniloxilo) abandona el núcleo de esteroide y es reemplazado en C-11 por hidroxilo con la formación de 21-fosfato sódico de 9α -cloro- 16α -metil-prednisolona, que es un potente agente anti-inflamatorio.

15. Los halógeno contemplados como grupos salientes en C-11 incluyen fluor, cloro, bromo e iodo.

Bajo la expresión "un radical sulfoniloxilo" pueden considerarse incluidos aquí radicales hidrocarburos-sulfoniloxilo que tienen hasta 20 átomos de carbono que

20. incluyen radicales alquilsulfoniloxilo, por ejemplo metil sulfoniloxilo (es decir mesiloxilo), etilsulfoniloxilo; radicales arilsulfoniloxilo (por ejemplo bencensulfoniloxido y naftalen--sulfoniloxilo); radicales alcarilsulfoniloxilo, por ejemplo p-toluen-sulfoniloxilo (es decir texiloxilo), e-toluen-sulfoniloxilo, n-teluen-sulfoniloxilo, 3,4-xilensulfoniloxilo y dodecibencensulfoniloxilo. Otros radicales sulfonilosilo sustituidos que tie-

25.

340842

nen 20 átomos de carbono siendo ejemplos p-bromoben-
sulfoniloxilo, p-clorobencensulfoniloxilo, m-cloroben-
sulfoniloxilo, p-nitrobencensulfoniloxilo, p-metexiben-
censulfoniloxilo, e-dimetilaminobencensulfoniloxilo,

5. m-(o p) cianobencensulfoniloxilo, y similares.

Los reactivos YZ, utilizados en el presente pro-
cedimiento, son compuestos ionizables que se conocen en
la técnica como nucleófilos (es decir grupos que tienen
afinidad con núcleos, y que tienden a ubicarse en cen-

10. tros con deficiencia electrónica) que tienen un anión
nucleófilo Y y un catión Z, que es de preferencia hidró-
geno, amonio o un ión de metal alcalino o alcalinotérreo.

Los reactivos ionizables YZ incluyen compuestos
que de por sí están o no ionizados, mientras que los reac-
15. tivos de por sí no ionizados son ionizables en el sentido
de que actúan como donantes para el anión Y durante el
presente proceso. Los reactivos preferidos son aquellos
que poseen los aniones hidroxilo, azida, y haluro.

Como equivalentes de los aniones nucleófilos pre-
20. feridos mencionados más arriba, pueden considerarse otros
aniones nucleofilos fuertes, Y tales como cianuro, alco-
xilo inferior, fosfato, aminio, alquilo inferior amino,
arilemino, alcanoiloxilo inferior, arilcarboxilo, tio,
tio-alquilo inferior, tio arilo y similares. De acuerdo
25. con la presente invención, cada uno de los precedentes
aniones Y, cuando se los hace reaccionar por ejemplo con
un 9 α , 11 β -dihalo-esteroide o un 9 α -halo-11 β -sulfonoxi-
-esteroide bajo las condiciones del presente procedimien-

340842

to, reemplazará al halógeno o grupo sulfoxilo en C-11 para formar un 9 α -halo-11 β -Y-esteroide.

- Reactivos típicos YZ que no están de por sí ionizados, incluyen agua (Y= hidroxilo), ácidos alcanoicos inferiores y en particular ácido acético (Y = alcanciloxilo, por ejemplo acetoxilo), ácidos arilcarboxílicos tales como ácidos benzoidos (Y = benziloxilo) y tolúico (Y = toluiloxilo), sulfuro de hidrógeno (Y = tiol), alquil-mercaptano tales como metano tiol (Y = tiometano);
5. arilmercaptanos tales como bencenotiol (Y = tiofenino), amoniaco (Y = amino); alquil y aril amina tales como metilamina (Y = metilamino), dimetilamina (Y = dimetilamino) fenilamina (Y = fenilamino); y similares. Reactivos nucleofílos típicos de por sí no ionizados incluyen
10. sodio azida (Y = azida) cloruro de sodio (Y = cloruro), bromuro de sodio (Y = bromuro), cianuro de potasio (Y = cianuro), metilato de sodio (Y = metoxilo) sulfhidratos de metal alcalino tales como sulfhidrato de sodio (Y = tiol), fosfato de metal alcalino (Y = fosfato), y similares.
15. 20. lares.

A menos que se indique lo contrario, bajo las expresiones "alquilo inferior", "alcoxilo inferior", "alcanciloxilo inferior" puede entenderse aquí radicales en que el residuo hidrocarburo tiene de preferencia

25. 8 átomos de carbono.

En una forma preferida de llevar a la práctica el presente procedimiento, el reactivo nucleófilo YZ es agua (mientras que el anión nucleófilo Y es hidroxilo).

340842

- lo, y el catión Z es hidrógeno), y el grupo saliente 11β -X es ya sea 11β -halógeno (de preferencia 11β -cloro) o bien 11β -tosiloxilo, obteniéndose así 9α -halo- 11β -hidroxil esteroide. La forma preferida encuentra su máxima
5. utilidad cuando el $9\alpha,11\beta$ -dihalo- o 9α -halo- 11β -tosiloxi-
-esteroide de partida es un pregnano que tiene una cade-
na colateral cortical esterificada en C-21, siendo dicho
éster de preferencia una sal de metal alcalino de alcano-
fato cuando X es halógeno, y siendo de preferencia de 21-
10. -alcanoato inferior cuando X es tosiloxilo. La reacción
de cada uno de los precedentes con agua proporciona
 9α -halo- 11β -hidroxil-pregnano que tienen la cadena cola-
teral cortical esterificada en C-21 por sales de metal
alcalino de fosfato o alcanoato inferior, respectivamen-
15. te, que es una clase conocida de compuestos que poseen
actividad adreno cortical (por ejemplo como en la hidro-
cortisona, prednisolona, y similares, que son agentes
anti-inflamatorios ya conocidos).

- Por lo general se lleva a cabo el presente pro -
20. cedimiento en solución de un solvente polar que es de
preferencia un solvente hidroxílico.

- Bajo la expresión solvente hidroxílico debe en-
tenderse aquí un solvente que contiene una función hidro-
xilo, incluyendo agua (que puede servir por lo tanto para
25. una doble función, al mismo tiempo como solvente y como
reactivo YZ), alcoholes inferiores (de preferencia meta-
nol), fenoles, y ácidos hidrocarburo-carboxílicos, de pre

340842

ferencia ácidos alcanoicos inferiores tales como ácido acético y propiónico, y mezcla de los precedentes.

- De preferencia, cuando se lleva a cabo el presente procedimiento, se agita conjuntamente, a temperatura moderada tal como a temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente, es decir unos 18° C, al punto de ebullición del disolvente utilizado, una solución del 9 α -halo-11 β -X-esteroide juntamente con el reactivo nucleófilo YZ, hasta que la reacción queda completa según queda en evidencia por análisis cromatográfico (para determinar la ausencia de material de partida), análisis con respecto a la presencia de un equivalente del grupo saliente (por ejemplo cuando X es cloro, análisis para ión cloruro), como así también otras técnicas ya conocidas. De acuerdo con el procedimiento ya conocido en la técnica, se puede efectuar entonces aislación de 9 α -halo-11 β -Y-esteroide resultante.
- 5.
- 10.
- 15.

Usualmente la reacción inventiva se realiza a una temperatura en la gama de unos 30-75°C.

- 20.
- 25.
- Se obtienen mayores rendimientos de productos de sustitución de acuerdo con la presente invención en períodos más breves de tiempo mediante el presente procedimiento cuando se utiliza un exceso molar de reactivo nucleófilo YZ, por ejemplo opcionalmente al saturar la solución reaccional con el reactinonucleófilo.

Para reducir al mínimo reacciones colaterales competitivas indeseables, se mantiene de preferencia el pH de la solución de reacción en la gama de aproximada-

mente pH 4 a pH 8,5 y más preferentemente en la gama de aproximadamente pH 6 a pH 7,5.

- En un modo preferido de llevar a la práctica la presente invención, se agita a 60°C 21-fosfato disódico
5. de 9 α -11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona (X es cloro) en agua, durante aproximadamente 6 h, y durante este tiempo el pH disminuye desde aproximadamente 8,5 hasta menos de 6, a medida que el nucleófilo (es decir Y = hidroxilo) penetra en C-11 con liberación
10. de ion cloruro (X). Se aísla la halohidrina resultante (es decir el derivado 9 α -cloro-11 β -hidroxilado), acidificando la mezcla de reacción hasta un pH menor de 1 seguido por filtración del precipitado resultante de 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxil-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
15. 21-diol-3,20-diona (que es un agente anti-inflamatorio conocido). A su vez, se puede someter el 21-fosfato a defosforilación enzimática de acuerdo con procedimientos conocidos para obtener el alcohol originario, 9 α -cloro-16 α -metilprednisolona, que es también un potente agente
20. anti-inflamatorio.

- En la precedente reacción la formación de cloruro de hidrógeno, resultante del grupo 11 β -cloro liberado y catión Z, produce la conversión del éster de fosfato disódico a éster mono-sódico. La acidificación adicional
25. con ácido fuerte libera al éster de 21-fosfato.

De preferencia se somete un pregnano 9 α -11 β -diol-10-21-oxygenado al tratamiento de la presente invención bajo la forma de una de sus sales de metal alcalino de

340842

- 21-fosfato (por ejemplo fosfato mono o disódico) cuando se desea reemplazar el 11β -halógeno por 11β -hidroxilo. Se prefiere la sal de metal alcalino de 21-fosfato puesto que hace soluble en agua al sustrato esteroide que también facilita la reacción que sufre el grupo saliente X, según se mide por la velocidad de reacción, abreviando así el tiempo necesario para efectuar una conversión completa del $9\alpha,11\beta$ -dihalo-esteroide a un 9α -hala- 11β -hidroxil-esteroide. Bajo las condiciones indicadas
5. más arriba, el tiempo necesario de reacción para convertir un grupo 11β -cloro a una función 11β -hidroxilo en un 21-fosfato disódico de $9\alpha,11\beta$ -dicloro-4-pregнено, $17\alpha,21$ -diol-3,20-diona es por lo general aproximadamente 3 a 10 h.
10. Cuando en la precedente reacción se utiliza, como esteroide de partida, el alcohol esteroide libre o un 21-alcanoato inferior o su 21-alcoxicarboxilato, se utiliza ventajosamente un alcohol inferior, de preferencia metanol, como solvente o cosolvente. Por ejemplo,
15. cuando a 60°C durante 24 h se agita 21-acetato de 9α - 11β -dicloro- 16α -metil-1,4-pregnadieno-3,20-diona disuelto en metanol acuoso al 50%, se obtiene el correspondiente 21-acetato de 9α -cloro- 11β -hidroxil- 16α -metil-1,4-pregnadieno- $17\alpha,21$ -diol-3,20-diona en mezcla con un poco del
20. correspondiente derivado 21-hidroxilado.
- 25.

Se forma el compuesto mencionado en último término por vía de hidrólisis del 21-alcanoato inferior mediante la reacción de cloruro de hidrógeno que se forma

- a partir del grupo 11β -cloro liberado y el catión (hidrogeno). Se puede convertir fácilmente la mezcla de productos ya sea solamente al 21-éster por vía de reacción con anhídrido acético en piridina, o bien al compuesto 21-hidroxiado por hidrólisis con ácido o base mediante técnicas ya conocidas.
- 5.

- De manera similar, cuando otros grupos halógenos están presentes en C-9 de los 9,11-dihalo esteroides de partida, tales como en 21-fosfato sódico de 9 α -bromo- 11β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-3,20 diona y en 21-fosfato disódico de 9 α -fluro- 11β -cloro-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol, 3,20-diona su reacción, en presencia de agua por ejemplo a 60°C de acuerdo con el presente procedimiento, proporcionará la correspondiente halohidrina, por ejemplo
10. 21-fosfato sódico de 9 α -bromo- 11β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona y 21-fosfato sódico de 9 α -fluro- 11β -hidroxi-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona, que poseen ambos fuerte actividad glucocorticoide.
- 15.

- Se ha descrito más arriba un modo preferido de llevar a la práctica el presente procedimiento en que se convierte un pregnano 9 α - 11β -dihalo-21-oxigenado por tratamiento con agua al correspondiente derivado 9 α -halo- 11β -hidroxilado. Otra forma preferida de llevar a la práctica el presente procedimiento involucra el reemplazo de un grupo 11β -sulfaniloxi, de preferencia 11β -tosiloxi, por un grupo hidroxilo. Por ejemplo, durante aproximadamente 21 h a 60°C se agita 21-catilato de 9 α -cloro- 11β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-
- 20.
- 25.

- 3,20-diona disuelto en metanol acuoso al 50%. Se puede aislar entonces la 9,11-haloidrina resultante, es decir 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona destilando en metanol seguida por
5. extracción de la mezola de reacción con un solvente inmiscible con agua (por ejemplo cloruro de metileno) seguido por concentración de los extractos combinados para obtener el 21-catilato del 9 α -cloro-11 β -hidroxi pregnano mencionado más arriba.
10. El uso en el presente procedimiento de 11 β -tosiloxilo como grupo saliente es particularmente ventajoso cuando se desea introducir grupos en C-11 distintos de hidroxi-lo. Por ejemplo, cuando se agrega 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-
15. -diona (es decir 21-acetato de 11-tosilato de 9 α -cloro-16 α -metil-prednisolona) a una solución saturada de sodio azida en metanol acuoso (por ejemplo agua/metanol 1:4) que ha sido titulada aproximadamente a pH 6 con ácido acético, y se agita dicha solución de reacción aproximadamente a 60°C
20. durante aproximadamente 24 h, el grupo 11 β -tosiloxilo es reemplazado por el anión azida nucleófilo con la formación concomitante de ácido p-toluensulfónico, y se forma 9 α -cloro-11 β -azido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-
25. -diona, que es un miembro de la nueva clase de 9 α -halo-11 β -azido-esteroides de la serie del pregnano que poseen actividad anti-inflamatoria y son accesibles por el presente procedimiento.

Se ha comprobado que, cuando se lleva a cabo el presente procedimiento utilizando reactivos nucleófilos de por sí ionizados que forman soluciones fuertemente básicas, tales como sodio azida, cianuro de potasio y

5. metilano de sodio, es ventajoso regular el pH de sus soluciones hasta un pH comprendido en la gama de aproximadamente 4 a 7,5 antes de la adición del 9 α -11 β -dihalo-esteroide a fin de reducir al mínimo las reacciones colaterales indeseables tales como las entre grupos halógenos y bases fuertes.
- 10.

Se ha comprobado también que, en general, el presente procedimiento avanza con mayor rapidez cuando se le lleva a cabo en presencia de agua. Por ejemplo, cuando se reemplaza con una azida un grupo 11 β -halógeno o un grupo 11 β -tosiloxilo en C-11, es ventajoso utilizar metanol acuoso como solvente más bien que metanol anhidro.

- 15.
20. Con la presencia de agua en la mezcla de reacción, además de efectuar el reemplazo del grupo 11 β -halógeno o grupo 11 β -tosiloxilo por azida, se forma también un poco de 11 β -hidroxi esteroide que puede ser fácilmente separado con respecto al derivado 11 β -azido resultante, por vía de técnicas cromatográficas.

De manera similar, al reemplazar un grupo 11 β -tosiloxilo con un haluro por reacción con cloruro de sodio o bromuro de sodio, el presente procedimiento se lleva mejor a cabo en metanol acuoso. El 21-cetilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona, cuando se le agita a 60°C en una solución cloruro

- 25.

- de sodio (o bromuro de sodio) en metanol acuoso, propor -
ciona el reemplazo del grupo saliente 11β -tosiloxilo por
el ión haluro nucleófilo para obtener 21-catilato de
9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-
5. -diona (o 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -bromo-16 α -metil-1,4-
-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona cuando el bromuro de
sodio es el reactivo nucleófilo utilizado).

- Corresponde observar que en el presente procedi -
miento el grupo saliente X puede ser halógeno y, al mismo
10. tiempo, el anión nucleófilo puede ser un anión de haluro.
Así, por ejemplo el 2- acetato de 9 α ,11 β -dibromo-1,4-preg
nadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona, por reacción con una so -
lución saturada de cloruro de sodio en metanol acuoso
(1:4) de acuerdo con el presente procedimiento, proporcio
15. nará 21-acetato de 9 α -bromo-11 β -cloro-1,4-pregnadieno-17 α -
-21-diol-3,20-diona.

- Mediante el procedimiento de la presente invención
es por lo tanto posible ahora reemplazar el sustituyente
X en C-11 de un 9 α -halo-11 β -X-esteroide con un anión nu -
20. cleófilo Y con retención de las respectivas configuracio
nes espaciales en C-9 y C-11, y obtener así un 9 α -halo-
11 β -Y-esteroide. Por lo tanto, en esencia, el procedimien
to de acuerdo con la presente invención representa una
reacción de sustitución nucleófila en un átomo de carbono
25. saturado sobre un sustrato de esteroideal, siendo el gru
po 11 β -X el "grupo saliente", y actuar el 9 α -halógeno co
mo un grupo "vecino", entrando los aniones nucleófilos Y
con la formación del correspondiente 9 α -halo-11 β -Y-esteroide.

Además, es ventajoso que el presente procedimiento produce un producto esteroidal de sustitución 9 α -halo-11 β -nucleófilo que tiene la misma configuración especial que el 9 α -halo-esteroide de partida puesto que, en la técnica

5. de los esteroides, y particularmente en las series del pregnano andrenocorticoide, es importante tener la configuración 9 α -halo-11 β -Y para que tenga actividad farmacológica, particularmente cuando Y es hidroxilo, puesto que los 9 α -halo-11 β -hidroxipregnanos que tienen la cadena co-

10. lateral cortical en C-17 son en general activos como corticoides, mientras que sus isómeros de la configuración espacial inversa, es decir los derivados 11 α -hidroxilados, son en general inactivos como corticoides.

Además de lo precedente, el procedimiento de acuerdo

15. con la presente invención provee un método conveniente para preparar ésteres de 21-fosfato y sus sales de 9 α -halo-11 β -hidroxipregnanos que tienen la cadena lateral cortical C-17. Este es de particular valor cuando se desea preparar el 21-fosfato de un 9 α -cloro-11 β -hidroxio o un 9 α -bromo-

20. 11 β -hidroxipregnano tal como 9 α -cloro-16 α -metil-prednisolona o 9 α -bromo-16 α -metil-prednisolona que son difíciles de preparar por vía de procedimientos conocidos en la técnica.

En general, sin afectar el curso del presente procedimiento, el esteroide de partida, de preferencia un

25. 9 α -halo-11 β -X-pregnano o androstano o su análogo 19-nor, puede tener dobles enlaces presentes en el núcleo esteroidal, tales como en C-1 y C-4, C-6, C-7, C-8, C-14, C-15, y

340842

- C-16 C-16, y sustituyentes adicionales tales como agrupaciones metilo, metileno, hidroxilo, éster y éter, tales como en C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-14 y C-16; fluoro y cloro tales como en C-6 y C-16; y grupos ceto tales como en C-3, C-17 y C-16; y similares.

Además de los aniones nucleófilos preferidos, se puede utilizar por ejemplo sus equivalentes mencionados más arriba, con los cuales se preparará el correspondiente 9 α -halo-11 β -Y-esteroide.

10. Por ejemplo, el 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en una solución metanólica acuosa, cuando se le agita a 60°C con un nucleófilo tal como cianuro de potasio, metilato de sodio, ácido fosfórico, amoníaco, metil amina, fenol amina, ácido acético, ácido benzoico, sulfuro de hidrógeno, metil mercaptano o fenil mercaptano, producirá el reemplazo del grupo 11 β -tosiloxilo por el anión nucleófilo Y con la formación del correspondiente 9 α -halo-11 β -Y-esteroide, a saber:
15. 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -ciano-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -metoxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -fosforiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -amino-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -metilamino-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -fenilamino-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -fenilamino-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-

340842

- diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -acetoxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -benzoiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tiol-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tiofenol éter-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona respectivamente.

- Los esteroides de partida para el presente procedimiento pueden ser cualquier 9 α -halo-esteroide que lleve un grupo 11 β -X tal como se ha decidido más arriba, siempre que cuando hay un grupo 9 α -iodo en C-9, el halógeno en C-11 sea distinto de iodo, es decir 11 β -fluro 11 β -cloro u 11 β -bromo. Por lo general, los presentes compuestos de partida son esteroides 9 α -halo-11 β -X-sustituidos de las series del androstano y del pregnano incluyendo sus análogos 19-ner. Muchos de estos compuestos son conocidos y, si no son fácilmente obtenibles, se los puede preparar convenientemente a partir del correspondiente 9(11)-dehidro esteroide de acuerdo con procedimiento conocidos tales como los descritos (en el caso de los 9 α , 11 β -dihalo esteroide) en las patentes Norteamericanas Nº 2.894.963; 3.009.927; 3.009.033; 3.009.938; 3.026.339; 3.032.564; 3.049.554 y 3.131.200. Un procedimiento conocido para la preparación de 9 α -halo-11 β -sulfoniloxi esteroides de partida, ilustrados por los ejemplos 8, 11 y 15 a 18, comprende hacer reaccionar el correspondiente 9(11)-dehidro esteroide con ácido p-toluen sulfónico en piridina

340842

juntamente con por ejemplo N-bromosuccinimida o N-cloro-succinimida, con lo cual se prepara los correspondientes 9 α -halo-11 β -tosiloxi esteroides. Algunos ejemplos típicos de este grupo son: 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-1,4-

5. pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona;
9 α -cloro-11 β -tosiloxi-1,4-androstadien-17 β -el-3-ona;
9 α -cloro-11 β -tosiloxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona.

- Cuando se trata los precedentes 9 α -cloro-11 β -tosiloxi esteroides con agua en metanol por ejemplo a 60°C, el grupo
10. tosiloxilo en C-11 es reemplazado por hidroxilo y se obtiene los correspondientes derivados 9 α -halo-11 β -hidroxilados, es decir 9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en mezcla con su 21-catilato, 9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-17 β -el-3-ona y 9 α -cloro-11 β -hidroxi-19-
15. nor-4-androsteno-3,17-diona-respectivamente.

- 9,11-dihalo esteroides de partida típica incluyen 9,11-dihalo-androstano tales como :
- 9 α ,11 β -dicloro-1,4-androstadieno-3,17-diona;
acetato de 9 α ,11 β -dicloro-17 α -metil-testosterona;
20. 9 α -bromo-11 β -fluoro-1,4-androstadieno-3,17-diona;
9 α -iodo-11 β -cloro-1,4-androstadieno-3,17-diona;
17-propionato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-17 β -el-3-ona;
17-propionato de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-17 β -el-3-ona, respectivamente.
- 25.

Otros 9 α -11 β -dihalo esteroides de partida incluyen 9 α ,11 β -dihalo-19-nor-androstanos tales como :

340842

- 6 α -fluoro-9 α ,11 β -dicloro-19-nor-4-androsteno-3,17-diona; y
9 α -bromo-11 β -cloro-19-nor-4-androsteno-3,17-diona
que, cuando se los trata con agua en metanol a 60°C, propor-
cionan 6 α -fluoro-9 α -cloro-11 β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-
5. 3,17-diona, y 9 α -bromo-11 β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-
3,17-diona, respectivamente, que son valiosos como agentes
anabólicos y andrógenos.

- Entre las 9 α -11 β -dihalo progesteronas que pueden
ser utilizadas en el presente procedimiento están inclui-
10. das:

- 9 α ,11 β -dicloro-17 α -hidroxi-progesterona;
9 α ,11 β -dicloroprogesterona;
9 α ,11 β -dicloro-17 α -acetoxiprogesterona-
9 α ,cloro-11 β -fluoro-1,4-pregnadieno-3,20-diona;
15. 9 α ,11 β -dicloro-19-norprogesterona; y
9 α -bromo-11 β -fluoro-17 α -hidroxi-19-norprogesterona.

Cada una de las precedentes, por tratamiento con
agua en metanol a 60°C de acuerdo con el presente procedi-
miento, proporciona :

20. 9 α -cloro-11 β ,17 α -hidroxi-progesterona;
9 α -cloro-11 β -hidroxiprogesterona;
9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -acetoxiprogesterona;
9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona;
9 α -cloro-11 β -hidroxi-19-norprogesterona; y
25. 9 α -bromo-11 β ,17 α -dihidroxi-19-norprogesterona, respectivamente;
que son valiosas como agentes progestacionales y anticoncep-
tivos.

340842

De particular valor como compuestos de partida para el modo preferido del presente procedimiento son los 21-oxigenados-9,11-dihalo-pregnanos tales como los descritos en las patentes Norteamericanas nº 2.894.963 y

5. 3.049,554, incluyendo $9\alpha,11\beta$ -dicloro-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona, sus homólogos 16 α -metilo y 16 β -metilo como así también los 21-alcanoatos inferiores y sus ésteres de 21-fosfato disódico, cada uno de los cuales, cuando se le trata con agua de acuerdo con el presente
10. procedimiento, proporciona el correspondiente 9 α -cloro-11 β -hidroxi-pregnano, a saber 9 α -cloro-pregnisolona, sus homólogos 16 α -metilo y 16 β -metilo como así también sus 21-alcanoatos inferiores y sus ésteres de 21-fosfato disódico, todos los cuales son valiosos agentes anti-inflamatorios conocidos.
- 15.

Se ilustra el procedimiento de la presente invención mediante los siguientes ejemplos. Se comprenderá que los ejemplos son simplemente ilustrativos del procedimiento y no se los debe considerar como limitando la presente

20. invención.

Preparación A

Preparación de 21-fosfato disódico de 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona

1) 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona

25. A una solución de 20,6 g de 21-catilato de 16 α -me

til-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en 150 ml de tetrahidrofurano, 100 ml de metanol y 50 ml de agua a 0°C, se agrega gota a gota 50 ml de hidroxido de sodio acuoso 1-normal a través de un periodo de 1 hr con agitación mientras se hace burbujear nitrógeno a través de la solución. Se continua la agitación a 0°C bajo un manto de nitrógeno durante otra 1 1/2 hr. y se neutraliza entonces con ácido acético.

5. Se vierte en agua y se filtra el precipitado resultante que comprende 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

10. 2) 21-metansulfonato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

A una solución de 16 g de 6 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en 160 ml de piridina a 0°C, se agrega gota a gota a través de un periodo de 30 min, con agitación, 16 ml de cloruro de metansulfonilo, se la agita a 0°C durante 30 min, luego se la vierte en ácido clorhídrico acuoso diluido, se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca al aire para obtener 21-metansulfonato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

15. Se purifica mediante recristalización en acetona-hexano.

20. 3) 16 α -metil-21-iodo-1,4,9(11)-pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona.

340842

A 12 g de 21-metansulfonato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en 130 ml de acetona, se agrega 12 g de ioduro de sodio y se somete a reflujo la mezcla de reacción durante 15 min. Se la vierte en agua y se la filtra, se la lava con agua y se seca el precipitado resultante que comprende 16 α -metil-21-iodo-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α -ol-3,20-diona-

4) 21-fosfato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

10. A 43,03 ml de metanol a la temperatura ambiente, se agrega gota a gota con agitación 24,05 ml de ácido fosfórico al 85%. Se le agrega cuidadosamente 75,40 ml de trietilamina seguida por 12,7 g de 16 α -metil-21-iodo-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α -ol-3,20-diona. Se calienta la mezcla de reacción sobre un baño de vapor durante 30 min, y se la vierte entonces, con agitación, en agua (260 ml) que contiene ácido clorhídrico concentrado (72,54 ml).

15. Se filtra el precipitado resultante que comprende 21-fosfato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona. Se le purifica mediante cristalización en acetona acuosa.

20. 5) 21-fosfato de 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona.

25. A una solución de 3,27 g de 21-fosfato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en 120 ml de ácido acético glacial, se agrega 13,05 g de cloruro de li-

340842

tio y 1,13 g de N-bromo acetamida seguido inmediatamente por 315 mg de cloruro de litio en tetrahidrofurano (1,35 ml).

Se deja calentar la solución a la temperatura ambiente y luego se la agita durante 1 hr y 15 min. Se la vierte en

5. agua y se la acidifica con ácido clorhídrico concentrado.

Se filtra y se seca el precipitado resultante que comprende 21-fosfato de 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona. Se le purifica mediante cristalización en acetona-hexano

10. $\left[\text{p.f} = 140^{\circ}\text{C (desc.)} ; \left[\alpha \right]_{\text{D}}^{25} = + 116,8^{\circ} \text{ (dioxano)} \right]$

6) 21-fosfato disódico de 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona.

A una solución de 2 g de 21-fosfato de 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en

15. 100 ml de metanol acuoso (1:3), se agrega con agitación hidróxido de sodio acuoso hasta que el pH de la solución es 9,5.

Se vierte la mezcla de reacción en 600 ml de acetona y se filtra y se seca al aire el precipitado resultante

20. que comprende 21-fosfato disódico de 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

340842

EJEMPLO 1

9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (9 α -cloro-16 α -metilprednisolona)

A. Preparación de 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona a partir de 21-fosfato disódico de 9 α -11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona por tratamiento con agua.

5. 1) Se calienta una solución de 21-fosfato disódico de 9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (800 mg) en 40 ml de reacción hasta un pH menor de 1 agregando ácido clorhídrico, y se filtra el precipitado resultante que comprende 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (400 mg). Se le purifica mediante recristalización en acetona-agua.

[p.f. \approx 173-175,1°C; $[\alpha]_D^{25} = +106^{\circ}$ (dioxano).]

15. 2) En una manera similar a la descrita más arriba, se trata cada uno de 21-fosfato disódico de 9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona y 21-fosfato disódico de 9 α ,11 β -dicloro-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona con agua a 60°C durante 6 hr. Se aísla y purifica los productos resultantes, producidos en la manera descrito, para obtener, respectivamente, 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona y 21 fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

25. 3) De manera, similar utilizando 21-fosfato disódico de 9 α ,11 β -dicloro-4-pregnano-17 α ,21-diol-3,20-diona como com-

340842

puesto de partida en el precedente procedimiento, se obtiene 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β hidroxio-4-pregnano-17 α , 21-diol-3,20-diona (es decir 21-fosfato de 9 α -cloro-(hidrocortisona), que es activo como agente anti-inflamatorio.

5. B. 9 α -cloro-11 α -hidroxio-16 α -metil-1,4-pregnadieno 17 α , 21-diol-3,20 diona.

- 1) A 300 mg. de 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxio-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona disuelto en 4,0 ml. de una solución de tris-hidroximetilaminometano acuosa 1 molar titulada a pH 8 con ácido clorhídrico, se agrega 0,2 ml. de fosfatasa alcalina bacteriana (Worthington Biochemical Corporation, Freehold, N.J. calidad cromatográficamente purificada). Se mantiene la mezcla de reacción a 37° C. durante 20 minutos, se la enfria hasta 25° C, se agrega agua y se filtra el precipitado resultante que comprende 9 α -cloro-11 β -hidroxio-16 α -1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona. Se purifica mediante cromatografía sobre capa delgada utilizando, como solvente, cloroformo-acetato de etilo (1:1). Se concentra este extracto de acetato de etilo-cloroformo, se recristaliza el residuo resultante en acetano-hexano.
- 10.
- 15.
- 20.

[p.f. = 237-238°C (desc.); [a]_D²⁵ = + 106,9 (dimetilfor-

memida), λ Nujel max. = 2,81, 2,88, 5,82, 6,00, 6,12, 6,20, 11,26 μ]

- 2) En una manera similar, se trata el 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona con fosfatasa alcalina bacteriana, en tris-hidroxi metilaminometano acuosa. Se aísla y purifica los productos resultantes, en una manera similar a la expuesta más arriba, para obtener 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona (es decir 9 α -cloro-16 β -metilprednisolona).
- 5.
- 3) De manera similar, se trata el 21-fosfato de 9 α -cloro-10. hidrocortisona con fosfatasa alcalina bacteriana tal como se ha descrito más arriba para obtener 9 α -cloro-hidrocortisona.
- 4) En una manera similar a la descrita en el precedente Procedimiento 1B (1), se trata 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -15. hidroxi-1,4,-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona con fosfatasa alcalina bacteriana. Se aísla el producto resultante en una manera similar a la descrita en 1B (1), para obtener 9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4,-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (es decir 9 α -cloroprednisolona).
20. Se disuelve 150 mg de 9 α -cloroprednisolona (preparada tal como se indicó en el parrafo) en piridina (1,5 ml) con anhídrido acético (0,15 ml) y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 18 hr. Se vierte en agua y se filtra, se lava con agua, se seca el precipitado resultante que comprende 21-acetato de 9 α -cloroprednisolona. Se le
- 25.

- purifica mediante cromatografía sobre una capa delgada preparatoria, con gel de sílice utilizando, como solvente, cloroformo-acetato de etilo (3:2). Se extrae del producto más polar, de la placa preparatoria un cloruro de metileno y tetrahidrofurano. Se le cristaliza en acetano-
5. hexano proporcionando 2l-acetato de 9 -cloroprednisona,

$$\left[p.f. = 22-235^{\circ}C \text{ (desc.)}; \left[a \right]_D^{25} = + 141^{\circ} \text{ (etanol)}; \right]$$

$$\left[\begin{array}{l} \text{metanol} \\ \text{max.} \end{array} = 239 \text{ m}\mu \left(\xi = 14.700 \right) \right]$$

EJEMPLO 2

10. Preparación de 9l-fosfato de 9a-cloro-11β-hidroxi-16α-metil-1,4-pregnadieno-17a,21-diol-3,20-diona a partir de 2l-fosfato sódico de 9a-11β-dicloro-16α-metil-1,4-pregnadieno-17a,21-diol-3,20-diona por tratamiento agua-metanol (50:50).

En una manera similar a la descrita en el ejemplo 1

15. (A), se calienta una solución de 500 mg de 2l-fosfato disódico de 9a,11β-dicloro-16α-metil-1,4,2pregnadieno-17a,21-diol-3,20-diona en 40 ml. de una mezcla metanol-agua (50:50) a 60° durante 24 hr. Se acidifica la mezcla de reacción hasta un pH menor que 1, agregando ácido clorhídrico. Se filtra
20. el precipitado resultante que comprende 2l-fosfato de 9a-cloro-11β-hidroxi-16α-metil-1,4-pregnadieno-17a-21-diol-3,20-diona. Se le purifica mediante cristalización en acetona)hexano, (p.f.173-175° C).

340842

EJEMPLO 3

9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-9 α -cloro-16 α -metilprednisolona.

A. Preparación de 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona a partir de
5. 21-fosfato disódico de 9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona por tratamiento con suero humano.

Se disuelve 800 mg de 21-fosfato disódico de 9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona en
10. 40 ml de suero humano (sangre integral humana menos glóbulos rojos) a pH 7. Se agita la mezcla de reacción a 33 $^{\circ}$ C durante 5 días, luego se agrega agua. Se agrega ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es menos que 1, y luego se la extrae en acetato de
15. etilo (aproximadamente 1 lt). A los extractos de acetato de etilo combinados se los lava con agua, luego se los seca sobre sulfato de sodio y se los evapora bajo presión reducida hasta un residuo que comprende 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-
20. diona (469 mg). Se utiliza este producto sin purificación en el Procedimiento SB que se indica más adelante.

De manera similar, cuando se lleva a cabo la precedente reacción durante solamente 24 hr. a 30 $^{\circ}$ C (más bien durante 5 días según se indicó más arriba) y se aisla el producto resultante y se le purifica en una manera
25. similar a la describe más arriba, se obtiene 21-fosfato

de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona.

B. 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

5. A 300 mg. del producto del Ejemplo 3 (A) que comprende 21-fosfato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona disuelto en 6 ml de una solución acuosa 1 molar de tris-hidroxi-metilaminometano titulada a pH 8 con ácido clorhídrico, se agrega 0,3 ml de
10. fosfatasa alcalina bacteriana. Se mantiene la mezcla de reacción a 37° C durante 20 min. Se le agrega agua, se la extrae en cloruro de metileno. Se combina los extractos de cloruro de metileno, se los lava con agua, se los seca sobre sulfato de sodio y se los evapora hasta un residuo
15. (224 mg) que comprende 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona. Se le purifica mediante cromatografía sobre capa delgada utilizando, como solvente, cloroformo-acetato de etilo (3:2). De la placa preparatoria se extrae el producto más polar con cloruro de
20. metileno-acetona. Se concentra el extracto de cloruro de metileno-acetona y se cristaliza el residuo resultante en acetona-hexano para obtener 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona.

340842

EJEMPLO IV

Preparación de 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxiprogesterona a partir de 9 α ,11 β -dicloro-17 α -hidroxiprogesterona por tratamiento con agua-metanol (1:1).

- Se disuelve 115 mg de 9 α -11 β -dicloro-17 α -hidroxi-
5. progesterona en metanol (400 ml) y agua (400 ml). Se ca-
lienta la solución con agitación a 60°C durante 24 hr. Se
destila la mezcla de reacción hasta un volumen más peque-
ño, luego se agrega agua y se extrae con cloruro de meti-
leno. Se evapora los extractos combinados de cloruro de
10. metileno hasta un residuo que comprende 9 α -cloro-11 β ,17 α -
dihidroxiprogesterona. Se purifica mediante cromatografía
sobre capa delgada utilizando como solvente cloroformo/ace-
tato de etilo (3:1). De la placa preparativa se extrae el
producto de solvente más polar mediante cloroformo-acetona.
15. Se concentra los extractos combinados y se cristaliza el
residuo resultante en éter de manera de obtener 9 α -cloro-
11 β ,17 α -dihidroxiprogesterona.

$$\begin{array}{l} \lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} = 240 \text{ m}\mu; \lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 2,87, 5,87, 6,02, \\ \text{y } 6,16 \mu \end{array}$$

340842

EJEMPLO V

9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (9 α -bromo-16 α -metilprednisolona)

A) preparacion de 21-fosfato de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona a partir de
5. 21-fosfato disódico de 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona por tratamiento con
agua.

Se disuelve 21-fosfato disódico en 9 α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (800 mg)
10. en agua destilada (40 ml) y se agita a 60°C durante 3 h, se enfria, y se acidifica la mezcla de reacción (que tiene un pH de 2) hasta un pH menor de uno, agregando ácido clorhídrico. Se extrae la mezcla de reacción en acetato de etilo. A los extractos combinados se los seca sobre sulfato de sodio y se los evapora bajo presión reducida hasta un residuo
15. (560 mg) que comprende 21-fosfato de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona. Se utiliza este producto sin purificación adicional en el siguiente procedimiento 5B.

20. B) 9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

Se disuelve 560 mg de 21-fosfato de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (preparado como en el Ejemplo 5A- en 12 ml de tris-hidroximetilaminometano acuoso 1 molar titulado a pH 8 con áci
25. o.

340842

- do clorhídrico. Se agrega 0,5 ml de fosfatasa alcalina bacteriana y se mantiene la mezcla de reacción a 37° C durante 20 min. A la mezcla de reacción se le agrega agua, se la extrae en cloroformo, se seca los extractos combinados
5. sobre sulfato de sodio y se los evapora hasta un residuo que comprende 9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (323 mg). Se purifica mediante cromatografía sobre capa delgada utilizando, como solvente, cloroformo/acetato de etilo (3:2). De la placa preparatoria, se extrae el producto más polar en cloruro de metilano-acetona (1:1), y se evapora el extracto hasta un residuo que comprende 9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.
- 10.

EJEMPLO 6

15. 9 α ,11 β -óxido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 α ,21-diol-3,20-diona
- Se disuelve 159 mg de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (preparada tal como se describió en el Ejemplo 5B) en metanol, y se enfría hasta 0°C. Se agrega 2 gotas de hidróxido de sodio acuoso normal, y se deja reposar la solución a 0°C durante 15 min.
20. Se le agrega agua, y luego ácido acético hasta que el pH de la solución es 7. Se extrae en cloruro de metileno, se seca los extractos combinados con sulfato de sodio y se los evapora bajo presión reducida hasta un residuo que comprende
25. 9 β ,11 β -óxido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (137 mg.). Se purifica mediante cristalización en ace

tato de etilo ($\lambda_{\text{Nujel max}}$ = 2,95, 5,78, 6,00, 6,17,

6,3 y 11,2 μ).

EJEMPLO 7

5. Preparación de 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (21-acetato de 9 α -cloro-16 α -metil-prednisolona) a partir de 21-acetato de 9 α -11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona por tratamiento con agua-metanol.

10. A. Se disuelve 21-acetato de 9 α -11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno 17 α ,21-diol-3,20-diona (115 mg) en metanol (400 ml) y agua (400 ml) y se agita a 60°C durante 24 hr. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida hasta que es aproximadamente 1/3 su volumen original. Se filtra, se extrae el filtrado acuoso en cloruro de metileno. A los extractos de cloruro de metileno combinados se los seca sobre el sulfato de sodio y se los evapora hasta un residuo que comprende una mezcla de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona y su 21-acetato.

15. Se disuelve la mezcla producto mencionado más arriba en piridina (0,4 ml), y se agrega anhídrido acético (0,04 ml) y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 hr. Se vierte en agua, y se extrae en acetato de etilo. Se combina los extractos de acetato de etilo, se los lava con agua, se los seca sobre sulfato de sodio, se los filtra y se los evapora hasta un residuo que

20. comprende 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-

25.

340842

- pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona. Se purifica mediante cromatografía sobre capa delgada utilizando cloroformo-acetato de etilo (3:2) como solvente. De la placa preparatoria se extrae el producto más polar en acetona y cloro de metileno. Se evapora este extracto hasta un residuo y se le cristaliza en acetona-hexano. El espectro infrarrojo se asemeja al de una muestra auténtica de 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona, como sigue :
- 5.
10. λ $\begin{matrix} \text{Nujel} \\ \text{max} \end{matrix}$ = 2,86, 2,95, 5,64, 5,8, 6,0, 6,14, 6,20 y 11,22 μ .
- B. Se agita una solución de 21-acetato de 9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (200 mg) en metanol (40 ml) más agua destilada (20 ml) a 60°C durante 4 días. Se agrega un gran volumen de agua y se filtra. Se lava con agua y se seca el precipitado resultante que comprende 9-cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona y su 21-acetato, como así también un poco de material de partida (158 mg). Se aísla el producto destilado mediante cromatografía sobre capa delgada utilizando cloroformo-acetato de etilo (3:2) como solvente. De la capa preparatoria se extrae los productos más polares en acetona-cloruro de metileno, y se evapora este extracto hasta un residuo que comprende una mezcla de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α -21-diol-3,20-diona y su 21-acetato. Se disuelve esta mezcla producto en piridina (1,6 ml). Se agrega anhídrido
- 15.
- 20.
- 25.

- acético (0,6 ml) y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 hr. Se vierte en agua, y se filtra. Se lava con agua, y se seca el producto resultante que comprende 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno, 17 α , 21-diol-3,20-diona. Se le purifica mediante cromatografía sobre capa delgada utilizando cloroformo-acetato de etilo (3:2) como solvente y se extrae el producto más polar en acetona-cloruro de metileno para obtener el acetato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona.
5. Se le purifica mediante cromatografía sobre capa delgada utilizando cloroformo-acetato de etilo (3:2) como solvente y se extrae el producto más polar en acetona-cloruro de metileno para obtener el acetato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona.
10. En los precedentes procedimiento 7A y 7B utilizando en vez de 21-acetato de 9 α , 11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona, otros 9 α , 11 β -dihalo esteroides tales como 16, 21-diacetato de 9 α , 11 β -dicloro-4-pregnen-16 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona, se obtiene, respectivamente, 16, 21-diacetato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-4-pregnen-16 α , 17 α , 21-triol-3,20-diona en mezcla con su 16-monocacetato, y 2 α -metil-9 α -cloro-11 β -hidroxi-4-pregnen-17 α , 21-diol-3,20-diona en mezcla con su 21-acetato.
15. La reacción de cada uno de los precedentes con anhídrido acético en piridina proporciona el respectivo producto completamente esterificado.
20. En los precedentes procedimiento 7A y 7B, se puede utilizar otros ésteres de ácido 21-alcanoicos de 9 α , 11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona tales como el 21-t-butirato, 21-enantato, 21-capreato, 21-capri-
- 25.

late y 21-decanoato y se prepara 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 α -21-diol-3,20-diona en mezcla con el correspondiente 21-alcanoato.

EJEMPLO 8

5. 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (21-catilato de 9 α -cloro-16 α -metil-prednisolona).
- A. 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.
10. Se prepara el 21-catilato de 16 α -metil-1,4,9 (11) pregnatrieno 17 α ,21-diol-3,20-diona intermediario necesario, a partir de 16 α -metil-1,4,9(11)-preguatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona, utilizando procedimientos conocidos, por tratamiento con clorocarbonato de etilo en piridina a la temperatura ambiente.
15. Se disuelve 100 g de monohidrato de ácido p-teluen sulfónico y 27,33 g de p-toluen sulfonado de sodio en 1 Lt de piridina y se concentra esta solución bajo presión reducida aproximadamente hasta 500 ml manteniendo la temperatura aproximadamente a 40 $^{\circ}$ C. Se enfría así a la temperatura ambiente y se agrega 3,17 g de N-clorosuccinimida cristalina seguido inmediatamente con 20 g de 21-catilato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (preparado tal como se ha descrito más arriba). Se agita
20. la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante
- 25.

20 hr, luego se la vierte en 10 lt de una mezcla hielo/a-gua que contiene 1 lt de ácido sulfúrico concentrado. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua hasta neutralidad y se le seca al aire a 60° C para obtener

5. 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregna-dieno-17 α , 21-diol-3,20-diona. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo al 10-15 % en cloroformo. Se combina las primeras fracciones y se las concentra hasta un residuo. Se cristaliza este residuo en acetona-hexano para obtener 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona; [p.f. = 201-203° C, [a]_D²⁵ = + 65° C dioxano); λ _{max}^{metanol} = 231 m μ (ϵ = 26.600)]

- B. Preparación de 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona (21-catilato de 9 α -cloro-16 α -metil-prednisolona) a partir de 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona por tratamiento con metal-agua (1:1);

20. Se calienta una solución 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona (100 mg) en metanol (400 ml) y agua destilada (400 ml) a 60° C durante 24 hr. Se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. Se enfría
25. y se filtra el producto resultante que comprende 21-cati-

lato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona. Se le purifica mediante cromatografía sobre capa delgada sobre una placa de capa delgada preparatoria (gel de sílice) utilizando acetato de etilo-cloroformo (1:3) como solvente seguido por cristalización en acetona-hexano, (p.f. 214-219° C, rendimiento 55 mg).

El espectro infrarrojo y la cromatografía sobre capa delgada del compuesto preparado de acuerdo con el precedente párrafo son idénticos a los de una muestra preparada de acuerdo con el procedimiento alternativo que se describe en el Ejemplo 8-C más adelante.

C. Se disuelve 100 mg de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20 diona en 1 ml de piridina seca a 0-5°C. Se agrega 0,03 ml de cloroformiato de etilo y se agita a 0-5°C durante una hora. Se vierte la mezcla de reacción en 10 ml de agua que contiene 1 ml de ácido clorhídrico. Se filtra y se seca el precipitado resultante que comprende 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

20.

EJEMPLO 9

Preparación de 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -azido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona a partir de 21-catilato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona por tratamiento con sodio azida en metanol-agua (1:1).

25.

- Se agrega ácido acético a una solución de 150 g de sodio azida en 1,5 lit de agua y 1,5 lit de metanol hasta que el pH de la solución es 6,6. Se agrega 3 g de 21-catilitato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona y se agita a 60°C durante 48 horas.
5. Se agrega 2 lit de agua y se extrae en cloruro de metileno. Se lava con agua los extractos de cloruro de metileno combinados y se los seca sobre sulfato de magnesio. Se los concentra bajo presión reducida hasta un residuo que comprende 21-catilitato de 9 α -cloro-11 β -azido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona. Se purifica por vía de cromatografía sobre capa delgada preparatoria sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-ciclohexano (2:3) como solvente, seguido por cristalización en acetona-hexano para
10. obtener 21-catilitato de 9 α -cloro-11 β -azido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona;

$$\left[\begin{array}{l} \text{p.f.} = 222-223^{\circ}\text{C}; \left[\alpha \right]_{\text{D}}^{25} = + 168,4^{\circ} \text{ (dioxano: } \lambda \text{ metanol} \\ \text{max} \\ = 238 \text{ m } \mu \text{.)} \end{array} \right]$$

EJEMPLO 10

20. Preparación de 21-catilitato de 9 α 11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona a partir de 21-catilitato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona por tratamiento con cloruro de sodio en metanol-agua (1:1).
25. A una solución de 40 g de cloruro de sodio en 200 ml.

de metanol y 200 ml de agua, se agrega 50 mg de 21-catilitato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (compuesto del Ejemplo 8-A), y se calienta a 60°C durante 70 horas. Se concentra la mezcla de reacción casi hasta sequedad y luego se agrega cloruro de metileno y se filtra. Se seca la solución de cloruro de metileno sobre sulfato de magnesio y se la concentra hasta un residuo que comprende 21-catilitato de 9 α ,11 α -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

5.

10.

EJEMPLO 11

21-acetato de 9 α -cloro-11 β -azido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

A) 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

15.

A una solución de 21-acetato de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona (6,0 g) en 600 ml de piridina, se agrega 8 g de tosilato de sodio y 30 g de monohidrato de ácido p-toluen sulfónico. Se concentra la mezcla hasta un volumen de 300 ml, luego se agrega 4 g de N-cloro-succinimida y se agita a la temperatura ambiente durante 24 h. Se vierte la mezcla de reacción en 3 lt de ácido sulfúrico acuoso al 10% frío. Se filtra y se seca al aire el precipitado resultante que comprende 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona.

20.

25.

Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15 % en cloroformo. Se evapo-

340842

ra los eluatos combinados hasta un residuo, luego se cristaliza el residuo en acetato-hexano. [p.f. = 203-206°C ;

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = + 71,2^\circ \text{ (dioxano); } \lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} = 230 \text{ m}\mu (\epsilon = 19,500)$$

5. B) Preparación de 21-acetato de 9 β -cloro-11 β -azido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona a partir de 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona por tratamiento con metanol-agua.

10. A una solución de 100 g de sodio azida en 1 lt de agua y 2,5 lt de metanol, se agrega ácido acético hasta que el pH de la solución es 6,0. Se agrega 2 g de 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona y se agita a 60°C durante 24 h. A la mezcla de reacción se agrega 3 lt de agua y se la extrae en cloruro de metileno. Se lava con agua los extractos de cloruro de metileno, se los seca sobre sulfato de magnesio y se los concentra hasta un residuo que comprende 21-acetato de 9 α -cloro-11 β -azido-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona. Se le purifica mediante cromatografía sobre capa delgada sobre gel de sílice utilizando, como solvente, acetato de etilo-ciclohexano (2:3). Se extrae en cloroformo el producto cloro-azida según se determina mediante espectros infrarrojos y ultravioletas, luego se recristaliza el residuo de los extractos cloroformicos en acetato de etilo.

25. [p.f. = 246-247°C; $\left[\alpha \right]_D^{25} = + 177,8^\circ$ (dioxano:

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} = 238 \text{ m}\mu (\epsilon = 15.600)] .$$

340842

EJEMPLO 12

Preparación de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -metil-4-androsten-17 β -ol-3-ona a partir de 9 α -11 β -dicloro-17 α -metil-4-androsten-17 β -ol-3-ona por tratamiento con agua metanol.

- Se calienta una solución de 100 g de 9 α -11 β -dicloro-17 β -metil-4-androsten-17 β -ol-3-ona en 400 ml de metanol y 400 ml de agua destilada, a 60°C durante 48 h. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida aproximadamente hasta 20 ml, luego se extrae el residuo en cloruro de metileno. Se seca el extracto de cloruro de metileno con sulfato de magnesio anhidro y se le concentra bajo presión reducida hasta un residuo que comprende 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -metil-4-androsten-17 β -ol-3-ona (es decir 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -metiltestosterna). Se purifica por vía de cromatografía sobre capa delgada preparatoria sobre gel de sílice eluyendo con cloroforno-acetato de etilo (9:1). Se cristaliza en acetona-hexano.

EJEMPLO 13

- Preparación de 6 α -fluoro-9 α -cloro-11 β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-3,27-diona a partir de 6 α -fluoro-9 α ,11 β -dicloro-19-nor-androsteno-3,17-diona por tratamiento con agua-metanol.

- En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 12, se calienta 100 mg de 6 α -fluoro-9 α ,11 β -dicloro-19-nor-4-androsteno-3,17-diona en 400 ml de agua y 400 ml de metanol durante 72 h a 60°C. Se aísla y purifica el producto

340842

resultante en una manera similar a la descrita en el Ejemplo 12 para obtener 6α -fluoro- 9α -cloro- 11β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona.

EJEMPLO 14

5. Preparacion de 9α -cloro- 11β -hidroxi-19-nor-4-pregнено-3,20-diona (9α -cloro- 11β -hidroxi-19-nor-progesterona) a partir de $9\alpha,11\beta$ -dicloro-19-nor-4-pregнено-3,20-diona por tratamiento con agua-metanol.

Se calienta 100 mg de $9\alpha,11\beta$ -dicloro-19-nor-4-pregнено-3,20-diona en 400 ml de agua destilada y 400 ml de metanol a 60°C durante 48 h. Se aísla y purifica el producto resultante en la manera descrita en el Ejemplo 12 para obtener 9α -cloro- 11β -hidroxi-19-nor-4-pregнено-3,20-diona.

EJEMPLO 15

15. 9α -cloro- 11β -hidroxi-1,4-androstadien-17 β -ol-3-ona.

A) 9α -cloro- 11β -toxioloxi-1,4-androstadien-17 β -ol-3-ona.

Se disuelve 40 g de monohidrato de ácido p-toluen sulfónico y 7 g de p-toluen sulfonato de sodio en 600 ml de piridina. Se concentra entonces la solución bajo presión reducida aproximadamente hasta 300 ml. A la temperatura ambiente, se agrega 3 g de 1,4,9(11)-androstatrien-17 β -ol-3-ona seguido inmediatamente por 2,8 g de N-cloro-succinimida recristalizada. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 20 h, luego se la vierte en 4 lt de agua enfriada con hielo que contiene 400 ml de

ácido sulfúrico concentrado. Se filtra, se lava hasta neutralidad con agua y se seca al aire a 60°C, el precipitado resultante que comprende 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-1,4,-androstatien-17 β -ol-3-ona. Se purifica mediante cromatografía

5. sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-15 % en el cloroformo. Se concentra los eluyentes combinados y se cristaliza el residuo resultante en acetona-hexano.

10. B) Preparación de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-17 β -ol-3-ona a partir de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-1,4-androstadien-17 β -ol-3-ona por tratamiento con agua metanol.

15. Se calienta una solución de 100 mg de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-1,4-androstadien-17 β -ol-3-ona en 400 ml de agua destilada y 400 ml de metanol a 60°C durante 24 h. Se aísla y purifica el producto resultante en una manera similar a la descrita en el Ejemplo 12 para obtener 9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-17 β -ol-3-ona.

EJEMPLO 16

9 α -cloro-11 β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona.

20. A) 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona

25. Se disuelve 70 g de monhidrato de ácido p-toluen sulfónico y 19 g de p-toluen sulfonato de sodio en 1 lit de piridina, luego se concentra la solución hasta un volumen de 500 ml. Se agrega 5 g de 19-nor-4,9(11)-androstadieno-3,17-diona seguido inmediatamente por 5 g de N-clorosucci-nimida recristalizada y se agita a la temperatura ambiente

durante 18 h. Se vierte la mezcla de reacción en 4 tl de agua enfriada con hielo que contiene 400 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua hasta neutralidad y se le seca al

5. aire para obtener 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10:15 % en cloroformo. Se concentra los eluyentes combinados y se cristaliza el residuo resultante en acetona-hexano.

10. B) Preparación de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona a partir de 9 α -11 β -tosiloxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona.

Se agita una solución de 100 mg de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona en 400 ml de metanol

15. y 400 ml de agua a 60°C durante 24 h. Se aísla el producto resultante en una manera similar a la descrita en el Ejemplo 12 para obtener 9 α -cloro-11 β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-3,17-diona.

EJEMPLO 17

20. 9 α -cloro-11 β -17-dihidroxi-19-nor-progesterona

- A) 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-17 α -hidroxi-19-nor-progesterona

En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 15-A, se disuelve 48 g de monohidrato de ácido p-toluen sulfónico y 9,7 g de p-toluen sulfonato de sodio en 600 ml

25. de piridina y se concentra la solución bajo presión reducida hasta un volumen de 400 ml. Se agrega 4 g de 17 α -hi-

droxi-19-nor-4,9(11)-pregnadieno-3,20-diona seguida inmediatamente por 3,4 g de N-clorosuccinimida recristalizada. Se agita a la temperatura ambiente durante 18 h. Se aísla y purifica el producto resultante en una manera similar a la descrita en el Ejemplo 15-A para obtener 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-19-nor-progesterona.

B) Preparación de 9 α -cloro-11 β -17 α -dihidroxi-19-nor-progesterona a partir de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-17 α -hidroxi-19-nor-progesterona

10. Se agita una solución de 100 mg de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-17 α -hidroxi-19-noreprogesterona en 400 ml de metanol y 400 ml de agua a 60°C durante 24 h. Se aísla y purifica el producto resultante en una manera similar a la descrita en el Ejemplo 12 para obtener 9 α -cloro-11 β -17 α -dihidroxi-19-nor-progesterona.

15.

EJEMPLO 18

21-alcoxicarboxilato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona.

A) En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8-A, se prepara otros 21-alcoxicarboxiloxi ésteres de 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α , 21-diol-3,20-diona por tratamiento de los mismos con otros clorocarbonato de alquilo, tales como:

5. Clorocarbonato de metilo
Clorocarbonato de propilo
Clorocarbonato de n-butilo
Clorocarbonato de n-octilo, y
Clorocarbonato de n-decilo

para obtener, respectivamente :

10. 21-carbometoxilato
21-carbopropoxilato,
21-carbobutoxilato,
21-carbo-octoxilato, y el
21-carbodecoxilato de

16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α -21-diol-3,20-diona.

15. Se trata cada uno de los precedentes 21-carbocalco-
xilatos con ácido p-tolueno sulfónico y su sal sódica en
la manera descrita en el Ejemplo 8 $\frac{1}{2}$. Se aísla y purifica
los productos resultantes en la manera descrita, para ob-
tener respectivamente :

20. 21-carbometoxilato,
21-carbopropoxilato,
21-carbobutoxilato,
21-carbo-octoxilato, y
21-carbodecoxilato, respectivamente

de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-
diol-3,20-diona.

340842

- B) Se trata cada uno de los 21-carboalcoxilatos de 9 α -cloro-11 β -tosiloxi-pregnadieno, preparados en el presente ejemplo, con metanol acuoso a 60°C en una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8-B. Se aísla y purifica los productos resultantes en una manera similar a la descrita, para obtener respectivamente:
- 5.

21-carbometoxilato

21-carbopropoxilato,

21-carbobutoxilato,

21-carbo-octoxilato, y

10.

21-carbodecoxilato, respectivamente, de

9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona. En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes

= . =

340842

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial número 551.926 del 23 de mayo de 1966.

5.

1.- Un procedimiento para la conversión de un 9 α -halo-11 β -X-esteroide, en que X es un grupo saliente (tal como queda definido en la descripción) y preferentemente un miembro elegido del grupo que consiste en halógeno y sulfonyloxi, siendo X distinta de iodo cuando dicho 9 -halógeno es 9 α -iodo, caracterizado por el hecho de que se trata dicho 9 α -halo-11 β -X-esteroide con un reactivo YZ, donde Y es un anión nucleófilo fuerte y Z es un catión, produciéndose así el reemplazo de dicho grupo 11 β -X-por dicho anión Y y se forma así un 9 α -halo-11 β -Y-esteroide.

10.

15.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que elige el 9 α -halo-11 β -X-esteroide del grupo que consiste en los 9 α -halo-11 β -X-esteroides de las series del pregnano y del androstano, y sus análogos 19-nor.

20.

3.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo en presencia de agua el tratamiento del

340842

9 α -halo-11 β -X-esteroide con el reactivo YZ.

- 4.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el halógeno es cloro.
5. 5.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el radical sulfoniloxilo es un radical hidrocarburo-sulfoniloxilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 20 átomos de carbono, y de preferencia tosiloilo.
10. 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que Y es hidroxilo, azida o haluro.
- 7.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que Z es hidrógeno, amonio, metal alcalino o metal alcalinotérreo.
15. 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que el reactivo YZ es agua o una azida o haluro de metal alcalino de preferencia sodio azida o cloruro de sodio.
20. 9.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que dicho 9 α -halo-11 β -X-esteroide es un 9 α -halo-11 β -X-pregnano sustituido en C-21 por hidroxilo, alcanciloxilo inferior o alcoxicarboniloxilo inferior con pre -

340842

ferentemente hasta 10 átomos de carbono o fosfato de metal alcalino.

5. 10.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que dicho pregnano es una sal de metal alcalino de 21-fosfato de $9\alpha 11\beta$ -dihalo-pregnano, de preferencia una sal de sodio de 21-fosfato de $9\alpha 11\beta$ -dihalo-4-pregneno-17 α , 21-diol-3, 20-diona, y dicho reactivo YZ es agua.

10. 11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que dicho 4-pregneno es un 21-fosfato disódico de $9\alpha 11\beta$ -X-dicloro-16 (α ó β) metil-1, 4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 20-diona.

15. 12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que 4-pregneno es un 21-fosfato disódico de 9α -bromo-11 β -cloro-16 α -metil-1, 4-pregnadieno-17 α -21-diol-3, 20-diona.

20. 13.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que dicho pregnano es un 9α -halo-11 β -tosiloxi pregnano, y de preferencia un 9α -cloro-11 β -tosiloxi-4-pregneno, o un 21-alcanoato inferior o 21-alcoxicarboxilato del mismo.

25. 14.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 13, caracterizado por el hecho de que dicho 4-pregneno es un 21-catilato de 9α -cloro-11 β -tosiloxi-16 α -metil-1, 4-pregnadieno-17 α -21-diol-3, 20-diona y que dicho reactivo YZ es agua, sodio azida o cloruro de sodio.

340842

5. 15.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 13, caracterizado por el hecho de que dicho 4-pregнено es un 31-acetato de 9 α -cloro-11 β -toxiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona y que dicho reactivo YZ es agua o sodio azida.

10. 16.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo el tratamiento del 9 α -halo-11 β -X-esteroide, con el reactivo YZ, en presencia de un solvente polar.

17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado por el hecho de que el solvente polar es un solvente hidroxílico.

15. 18.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado por el hecho de que el solvente hidroxílico comprende agua y/o metanol.

20. 19.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo el tratamiento del 9 α -halo-11 β -X-esteroide con el reactivo YZ a una temperatura comprendida en la gama de aproximadamente 30 a 75 $^{\circ}$ C.

25. 20.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se aplica el reactivo YZ en un exceso molar con relación al 9 α -halo-11 β -X esteroide.

340842

21.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo el tratamiento del 9α -halo- 11β -X-esteroide, con el reactivo YZ, a un pH comprendido en la gama de aproximadamente 4 a 3,5.

22.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se esterifica en C-21 un 9α -halo- 11β -Y-21-hidroxi-esteroide posiblemente presente en el producto de reacción.

23.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado por el hecho de que se hidroliza en C-21 un 21-éster de un 9α -halo- 11β -Y-esteroide posiblemente presente en el producto de reacción.

24.- Un procedimiento para la conversión de un 9α -halo- 11β -X-esteroide.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 51 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a , 22 de Mayo de 1.967.

p.a.

JAIMÉ ISERD

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ