

376398



376398

DISEÑO DE LA SOLICITACION CLASE <u>AGI</u> SUB-CASE <u>k</u>
---

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

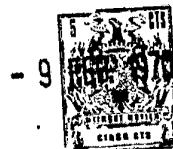
SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO UTIL PARA PREPARAR  
UN 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -DICLORO ESTEROIDE"

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....

376398



1 La presente invención se refiere a adelantos  
en procesos de Química Orgánica. Más particularmente, la  
presente invención está dirigida a un nuevo método en una  
sola etapa, útil para preparar los conocidos 9,11-dicloro  
5 esteroides, usados como agentes anti-inflamatorios.

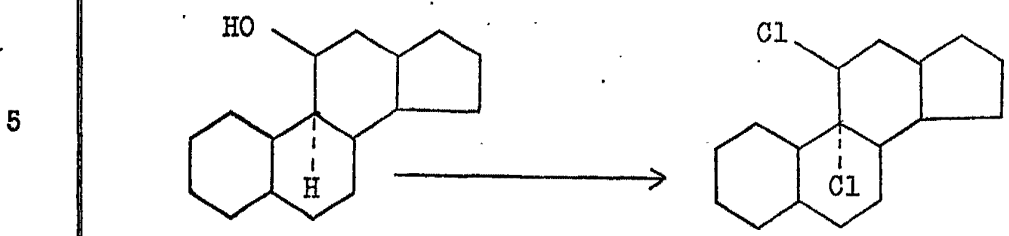
Hasta ahora los 9,11-dicloro-esteroides han  
sido preparados por procedimientos que requieren varios pa-  
sos. Uno de ellos implica la esterificación de un 11 $\beta$ -hidro-  
xi compuesto, eliminación del grupo éster para formar el  
10  $\Delta^9(11)$  compuesto correspondiente, y finalmente la dihaloge-  
nación del doble enlace en C-9(11). Otro método aún más com-  
plicado parte del 9,11-óxido compuesto, que se transforma  
en el 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi derivado, de allí al 9 $\alpha$ -cloro-11-  
ceto compuesto, luego al 9 $\alpha$ -cloro-11 $\alpha$ -hidroxi, después al  
15 9 $\alpha$ -cloro-11 $\alpha$ -éster y finalmente al 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro compuesto,  
efectuándose la sustitución en C-11 por cloro con inversión  
de la configuración. Estos y otros métodos poseen las des-  
ventajas de requerir varias etapas, algunas aparentemente  
tortuosas.

20 Se ha descubierto ahora que los 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diclo-  
ro esteroides pueden prepararse por un proceso de una sola  
etapa a partir de compuestos 9 $\alpha$ -insustituidos-11 $\beta$ -hidroxi-  
lados. El proceso de la presente invención consiste esencial-  
mente en hacer reaccionar un esteroide 9 $\alpha$ -insustituido-11 $\beta$ -  
25 hidroxilado con un reactivo que contiene cloruro de tionilo  
y cloro, para preparar así el 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro esteroide co-  
rrespondiente. Por lo tanto, de acuerdo con esta invención,  
los 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro compuestos se preparan a partir de 9 $\alpha$ -in-  
sustituidos-11 $\beta$ -hidroxi-esteroides en un sólo paso. Este  
30 proceso puede ilustrarse por la siguiente ecuación en la que

376398



1 se representan solamente fórmulas parciales de esteroides:



10 Al practicar el proceso de la presente inven-  
ción un 9 $\alpha$ -insustituido-11 $\beta$ -hidroxi-esteroide se hace reac-  
cionar con cloruro de tionilo y cloro. La reacción se efectúa  
preferentemente en un medio de reacción líquido inerte. Ade-  
más la reacción se efectúa preferentemente en presencia de  
una amina terciaria, a temperaturas comprendidas entre apro-  
ximadamente -10 $^{\circ}$ C ó menor y aproximadamente 30 $^{\circ}$ C o mayor, y  
15 por un período de tiempo comprendido entre aproximadamente  
1 minuto y aproximadamente 30 minutos o más. Temperaturas su-  
periores o inferiores y/o tiempos de reacción mayores pueden  
también emplearse, dependiendo del sustrato escogido, medio  
líquido de reacción (cuando se usa), amina terciaria (si se  
20 usa), y otras características físicas que pueden emplearse  
tales como agitación y uso de presión ya sea superior o in-  
ferior a la atmosférica. En general estas modificaciones  
equivalentes están comprendidas dentro de las manipulaciones  
usuales y ordinarias en este campo y están incluidas dentro  
25 del alcance del invento.

Medios de reacción líquidos inertes, cuando se  
emplean, son los hidrocarburos halogenados tales como cloru-  
ro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; éteres  
tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y dioxano; sul-  
30

376398



1970

1 fóxidos tales como sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de die-  
tilo y sulfóxido de tetrametileno; ácidos carboxílicos ta-  
les como ácido acético, ácido trifluoracético y ácido tri-  
metilacético, o mezclas adecuadas de uno o más de los disol-  
5 ventes anteriores.

Aminas terciarias, si se emplean, son: piridi-  
na, dimetilanilina, lutidina, colidina, trimetilamina, tri-  
tilamina y similares, o mezclas adecuadas de una o más de  
ellas.

10 En la preparación preferida, la reacción se  
efectúa en un medio de reacción líquido inerte y una amina  
terciaria. De este modo, hidrocarburos halogenados y piridi-  
na son respectivamente los preferidos.

15 La reacción consume los reaccionantes a razón  
de una molécula del esteroide  $9\alpha$ -insustituido- $11\beta$ -hidroxila-  
do de partida por una molécula de cloruro de tionilo y una  
molécula de cloro. Sin embargo las cantidades de compuestos  
reaccionantes que se emplean no son críticas, obteniéndose  
siempre cierta cantidad del  $9\alpha, 11\beta$ -dicloro esteroide desea-  
20 do cuando se emplea cualquier otro tipo de proporciones. En  
las preparaciones preferidas, el proceso se efectúa por reac-  
ción de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 5,0 moles o  
más de cada uno de los reactivos cloruro de tionilo y cloro  
por mol de esteroide de partida; la amina terciaria se em-  
25 plea en cantidades comprendidas entre aproximadamente 1 a  
100 o más equivalentes por mol de esteroide de partida, y  
el medio de reacción líquido inerte se emplea en las canti-  
dades usuales para un disolvente.

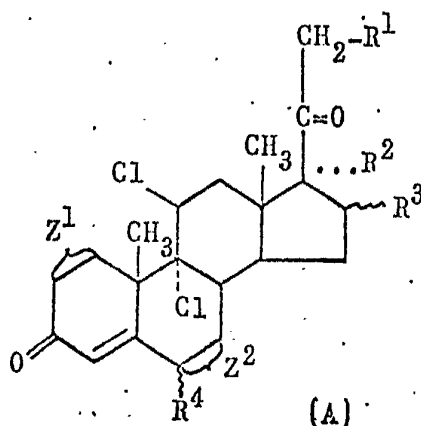
30 Al practicar el paso de este proceso, los com-  
puestos reaccionantes se ponen en contacto y mantienen juntos



1 en cualquier orden o forma conveniente y dentro de los límites de temperatura dados anteriormente, durante un periodo de tiempo suficiente para producir el compuesto diclorado. Después de la reacción el producto puede separarse y aislarse  
5 se siguiendo cualquier técnica convencional, tal como por decantación, filtración, extracción, evaporación, destilación y cromatografía.

En una realización preferida, el cloruro de tionilo y el cloro se dispersan en un medio de reacción líquido inerte, y la mezcla resultante se agrega entonces a  
10 una mezcla del esteroide de partida dispersado en el mismo medio de reacción líquido inerte o en uno diferente, en combinación con la amina terciaria.

La presente invención es útil para la preparación de  $9\alpha,11\beta$ -dicloro-esteroides en general. Los  $9\alpha,11\beta$ -dicloro-esteroides producidos son compuestos conocidos útiles como agentes anti-inflamatorios. En la realización particularmente preferida, la presente invención es útil para la preparación de  $9\alpha,11\beta$ -dicloro-esteroides de la fórmula siguiente (A):  
20



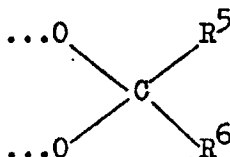
30 donde  $R^1$  es hidroxilo o sus ésteres convencionalmente hidrolizables, bromo, cloro o fluor;

376398



1  $R^2$  es hidroxí o sus ésteres convencionalmente hidrolizables;  
 $R^3$  es  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo, metileno, hidroxí o sus ésteres  
convencionalmente hidrolizables, o cuando se considera junto  
con  $R^2$  es el grupo

5



10

en el cual cada una de  $R^5$  y  $R^6$  es hidrógeno, alquilo inferior,  
cicloalquilo monocíclico o arilo monocíclico;  $R^4$  es hidróge-  
no; metilo, cloro o fluor, y cada uno de los  $Z^1$  y  $Z^2$  es un  
enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono.

15

Los compuestos de la presente invención, par-  
ticularmente los representados por la Fórmula (A), son agen-  
tes anti-inflamatorios útiles en el tratamiento de dermati-  
tis de contacto, artritis, etc. Como tales estos compuestos  
pueden usarse de acuerdo con las condiciones ordinarias en  
este campo, en la misma forma que otros agentes anti-infla-  
matorios conocidos, tales como el acetónido de fluocinolona.

20

Los  $9\alpha$ -insustituidos- $11\beta$ -hidroxí esteroides em-  
pleados como materias primas contienen de preferencia los  
grupos deseados en otras posiciones de la molécula. Sin em-  
bargo estos grupos opcionales pueden introducirse, si se de-  
sea, después del proceso principal de esta invención. Así el  
proceso de la presente invención puede efectuarse a partir de  
compuestos de partida elaboradas o de compuestos de partida  
susceptibles de elaboración adicional después de la reacción  
principal, en particular de acuerdo con el alcance de los com-  
puestos ilustrados por la Fórmula (A) anterior. En la rea-  
lización preferida, la insaturación en  $\Delta^6$  se introduce des-  
pués de la reacción principal anterior, como por ejemplo por

30



376308

1 reflujo con cloranilo. Análogamente, los grupos hidroxil pre-  
sentes en otras posiciones, aparte del oxhidrilo en 11 $\beta$  se  
protegen convenientemente durante la reacción principal, por  
ejemplo por formación de un éster adecuado. Cuando se emplea  
5 como compuesto de partida un 9 $\alpha$ -insustituido-11 $\beta$ ,21-dihidro-  
xi compuesto, por ejemplo, se prepara el 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro  
compuesto.

Los esteroides de partida 9 $\alpha$ -insustituidos-11 $\beta$ -  
hidroxilados son compuestos conocidos y pueden prepararse  
10 siguiendo métodos conocidos por sí mismos.

El término "ésteres convencionalmente hidrolizables" como se usa aquí se refiere a aquellos grupos éster carboxílicos hidrolizables empleados convencionalmente en el campo de las hormonas sintéticas, tales como derivados de  
15 ácidos carboxílicos hidrocarbonados. Estos ésteres carboxílicos hidrolizables se derivan de ácidos carboxílicos hidrocarbonados sustituidos e insustituidos. Estos ácidos pueden ser completamente saturados o poseer varios grados de insaturación (incluyendo la aromática) y pueden ser de cadena  
20 lineal, ramificada o de estructura cíclica, y contienen de preferencia de 1 a 12 átomos de carbono. Además pueden estar sustituidos por grupos funcionales como por ejemplo hidroxil, alcoxi, conteniendo hasta 6 átomos de carbono, aciloxi conteniendo hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno  
25 y similares, unidos al esqueleto hidrocarbonado. Así, típicos ésteres convencionalmente hidrolizables incluidos son: acetato, propionato, butirato, valerianato, caproato, enantato, caprilato, pelargonato, acrilato, undecanoato, fenoxiacetato, benzoato, fenilacetato, difenilacetato, dietilacetato, trimetilacetato, t-butilacetato, trimetilhexanoato,  
30



1 metilneopentilacetato, ciclohexilacetato, ciclopentilpro-  
pionato, adamantato, glicolato, metoxiacetato, hemisucci-  
nato, hemiadipato, hemi- $\beta$ , $\beta$ -dimetilglutarato, acetoxiaceta-  
to, 2-cloro-4-nitrobenzoato, aminoacetato, dietilaminoaceta-  
5 to, piperidinoacetato,  $\beta$ -cloropropionato, tricloroacetato,  
 $\beta$ -clorobutirato, etc.

El término "alquilo inferior" como se usa  
aquí se refiere a metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo,  
hexilo, y los varios isómeros de los mismos. El término  
10 "cicloalquilo monocíclico" se refiere a ciclopentilo y ci-  
clohexilo. El término "arilo monocíclico" se refiere a fe-  
nilo y fenilo sustituido tal como p-metilfenilo.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para  
ilustrar la presente invención. Sin embargo como tales de-  
ben considerarse simplemente como ilustraciones y no como  
15 limitaciones al alcance general del invento.

EJEMPLO 1

Se dispersan 3,6 g. de cloruro de tionilo en  
250 ml. de tetracloruro de carbono a temperatura ambiente.  
20 Se pasa una corriente de cloro gaseoso a través de la mez-  
cla resultante, a temperatura ambiente, hasta que la canti-  
dad en moles de cloro dispersada en la mezcla se aproxima a  
la cantidad en moles de cloruro de tionilo presente. Se  
prepara una solución de esteroide a temperatura ambiente di-  
25 solviendo 23,8 g. de 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendiosi-  
21-acetoxipregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona en 100 ml. de  
cloruro de metileno que contienen 4 ml. de piridina. La mez-  
cla de cloruro de tionilo, cloro y tetracloruro de carbono  
se agrega entonces en porciones, con agitación y a temperatu-  
30 ra ambiente a la solución de esteroide. Después de la adi-

376308



1 ción, la mezcla de reacción resultante se deja reposar a  
temperatura ambiente durante 5 minutos. Al cabo de este  
tiempo se lava la mezcla reaccionante con ácido clorhídri-  
co diluído y luego con agua hasta neutralidad. La mezcla  
5 lavada se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y evapora  
para dar la 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropiliden-  
dioxi-21-acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona que se puede  
purificar por recristalización en cloruro de metileno-hexa-  
no.

10

EJEMPLO 2

Se dispersan un equivalente de cloruro de tío-  
nilo y un equivalente de cloro en un litro de cloroformo, a  
temperatura ambiente. Se dispersan 10 milimoles de 6 $\alpha$ -fluoro-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-  
15 diona en 100 ml. de cloroformo conteniendo 10 ml. de trie-  
tilamina, a temperatura ambiente. A la mezcla esteroidea  
resultante se le agregan 10 ml. de la mezcla de cloruro de  
tionilo, cloro y cloroformo, en porciones y bajo agitación,  
a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante  
20 se enfría y mantiene a 0 $^{\circ}$ C durante 1 hora y bajo agitación.  
Al cabo de este tiempo se lava con ácido clorhídrico diluí-  
do y después varias veces con agua hasta neutralidad. La  
mezcla lavada se seca sobre sulfato de sodio y se evapora  
para dar la 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropi-  
25 lidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona que puede purificarse  
adicionalmente por recristalización en acetona-hexano.

25

EJEMPLO 3

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 con  
resultados similares empleando cloruro de metileno y lutidi-  
30 na en la preparación de la mezcla esteroidea en lugar de

30



370398

- 9 FEB 1954

1 cloroformo y trietilamina. Además, la reacción se efectúa a 30°C por un periodo de 5 minutos.

EJEMPLO 4

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 en ausencia de la amina terciaria, con resultados similares.

EJEMPLO 5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 en ausencia de cloroformo, con resultados similares.

EJEMPLO 6

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 en ausencia de cloroformo, con resultados similares.

EJEMPLO 7

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 usando además de cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano o ácido acético respectivamente, obteniéndose resultados similares en cada caso.

EJEMPLOS 8 A 30

20 De acuerdo con los métodos anteriores, los compuestos de partida mencionados en lista en la Columna B se tratan con cloruro de tionilo y cloro, para dar respectivamente los productos colocados en lista en la Columna C:

COLUMNA B

COLUMNA C

	16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-cloropregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona	9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona
25	6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-cloropregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona	6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona
	6 $\alpha$ ,21-dicloro-16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxipregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona	6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tetracloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona
30	6 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi-21-fluoropregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona	6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -tricloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-fluoropregna-1,4-dien-3,20-diona



376108

1

COLUMNA B

COLUMNA C

6 $\alpha$ -21-difluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-  
pregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

6 $\alpha$ -21-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-  
pregna-1,4-dien-3,20-diona

5

16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-  
21-fluoropregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-fluoro-  
pregna-1,4-dien-3,20-diona

16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxipregna-  
1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxipregna-1,4-  
dien-3,20-diona

16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -21-diacetoxi-  
pregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-diacetoxipregna-1,4-  
dien-3,20-diona

10

6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxipregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-  
diol-3,20-diona

6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-  
pregna-1,4-dien-3,20-diona

6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-17,21-  
diacetoxipregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-diacetoxi-  
pregna-1,4-dien-3,20-diona

15

6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxipregna-  
1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona

6 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-17 $\alpha$ -acetoxipregna-1,4-  
dien-3,20-diona

6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-diacetoxi-  
pregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

6 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ ,21-diacetoxipregna-1,4-  
dien-3,20-diona

20

16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-triacetoxipregna-  
1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -17 $\alpha$ -21-triacetoxipregna-1,4-dien-  
3,20-diona

17 $\alpha$ -acetoxipregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,  
21-diol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-17 $\alpha$ -acetoxipregna-1,4-dien-  
3,20-diona

17 $\alpha$ ,21-diacetoxipregna-1,4-  
dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ ,21-diacetoxipregna-1,4-dien-3,20-  
diona

25

16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxipregna-  
1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxipregna-1,4-  
dien-3,20-diona

16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ ,21-diacetoxi-  
pregna-1,4-dien-11 $\beta$ -ol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ ,21-diacetoxipregna-1,4-  
dien-3,20-diona

17 $\alpha$ -acetoxipregn-4-en-11 $\beta$ ,21-  
diol-3,20-diona

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-17 $\alpha$ -acetoxipregn-4-en-3,20-diona

30

376308



1

COLUMNA B

COLUMNA C

17 $\alpha$ , 21-diacetoxipregn-4-en-11 $\beta$ -ol-3, 20-diona

9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ , 21-diacetoxipregn-4-en-3, 20-diona

6 $\alpha$ , 21-difluoro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregn-4-en-11 $\beta$ -ol-3, 20-diona

6 $\alpha$ , 21-difluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregn-4-en-3, 20-diona

5

6 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1, 4, 6-trien-11 $\beta$ -ol-3, 20-diona

6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -tricloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1, 4, 6-trien-3, 20-diona

10

6 $\alpha$ , 21-dicloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1, 4, 6-trien-11 $\beta$ , ol-3, 20-diona

6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-tetracloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1, 4, 6-trien-3, 20-diona

6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-21-trimetilacetoxipregna-1, 4-dien-11 $\beta$ -ol-3, 20-diona

6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-21-trimetilacetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona

15

Los siguientes procedimientos ilustran la forma por la cual se pueden hidrolizar los grupos éster en C-16 y/o C-21 para preparar los compuestos hidroxilados libres, y la forma por la cual se puede introducir la insaturación en C-6, efectuándose cada una de dichas reacciones después de la reacción principal:

20

Una solución de 0,17 g. de hidróxido de potasio en 0,2 ml. de agua y 2,5 ml. de metanol se agrega en un periodo de 30 minutos a una solución a reflujo de 1 g. de 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona en 30 ml. de metanol, bajo nitrógeno. La solución se refluje por 2 horas, se enfría, neutraliza con ácido acético y concentra bajo presión reducida. Después de agregar agua se filtra el sólido formado y se seca, para dar la 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1, 4-dien-21-ol-3, 20-diona, que se recristaliza de acetona-hexano.

25

30

37630



1 Una mezcla de 1 g. de 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-21-ol-3,20-diona, 2 g. de clorano, 15 ml. de acetato de etilo y 5 ml. de ácido acético se refluje bajo nitrógeno durante 96 horas. 5 La mezcla se enfría entonces y se lava con solución acuosa fría de hidróxido de sodio al 10% hasta que los lavados son incoloros. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el acetato de etilo se evapora. Por cromatografía del residuo sobre alúmina neutra se obtiene la 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ -10 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-21-ol-3,20-diona que puede purificarse adicionalmente por recristalización en acetona-hexano.

De acuerdo con los métodos anteriores, se preparan los compuestos siguientes:

- 15 6 $\beta$ -metil-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluorometilen-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-21-ol-3,20-diona,  
6 $\beta$ ,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -tricloro-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluorometilen-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,  
20 6 $\beta$ ,21-difluoro-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluorometilen-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,  
6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metilen-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-21-fluoropregn-4-en-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,  
6,6-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona;  
25 6,6-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-21-ol-3,20-diona,  
6,6-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -ciclohexilidendioxipregna-1,4-dien-21-ol-3,20-diona,  
6,6-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -bencilidendioxipregna-30 1,4-dien-21-ol-3,20-diona, y

376398



1

6,6-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -metilfenilmetilendioxi-  
pregna-1,4-dien-21-ol-3,20-diona.

En resumen, la Patente de Invención que se  
solicita deberá recaer sobre las siguientes:

5

- REIVINDICACIONES -

10

1. Un procedimiento útil para preparar un  
9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro esteroide, que consiste esencialmente en el  
paso de hacer reaccionar el correspondiente esteroide 9 $\alpha$ -in-  
sustituido-11 $\beta$ -hidroxilado con un reactivo constituido por  
cloruro de tionilo y cloro.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivin-  
dicación 1 en que la reacción se efectúa en un medio de  
reacción líquido inerte.

15

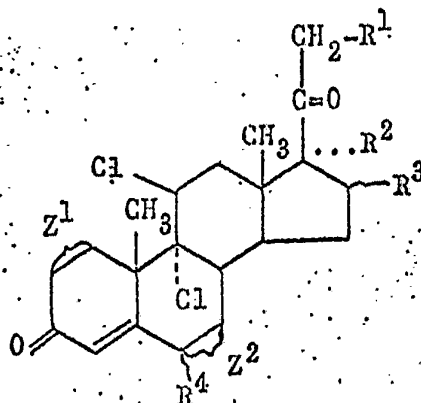
3. El procedimiento de acuerdo con la reivin-  
dicación 2 en que la reacción se efectúa en presencia de  
una amina terciaria.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivin-  
dicación 3 en que la reacción se efectúa a temperatura com-  
prendida entre aproximadamente -10 $^{\circ}$ C a aproximadamente 30 $^{\circ}$ C.

20

5. El procedimiento de acuerdo con la reivin-  
dicación 3 donde el compuesto preparado está seleccionado  
entre los representados por la fórmula siguiente:

25

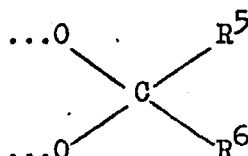


30



376308

1 donde R<sup>1</sup> es hidroxilo o sus ésteres convencionalmente hidrolizables, bromo, cloro o fluor;  
 R<sup>2</sup> es hidroxilo o sus ésteres convencionalmente hidrolizables;  
 R<sup>3</sup> es α-metilo, β-metilo, metileno; hidroxilo o sus ésteres  
 5 convencionalmente hidrolizables, o junto con R<sup>2</sup>, el grupo



10 en el que cada una de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo monocíclico o arilo monocíclico;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, cloro o fluor; y cada uno de los Z<sup>1</sup> y  
 Z<sup>2</sup> es un enlace sencillo o un doble enlace carbono-carbono.

15 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 donde el producto obtenido es 6α-fluoro-9α,11β-dicloro-16α,17α-isopropilidendioxipregna-1,4-dien-21-ol-3,20-diona.

20 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 donde el producto preparado es 6α,21-difluoro-9α,11β-dicloro-16α,17α-isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

25 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 donde el producto preparado es 6α-fluoro-9α,11β,21-tricloro-16α,17α-isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

30 9. El procedimiento útil para preparar un 9α,11β-dicloro esteroide, que consiste esencialmente en el paso de hacer reaccionar el correspondiente esteroide 9α-insustituido-11β-hidroxilado con cloruro de tionilo y cloro en un medio de reacción líquido inerte y una amina terciaria.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivin-

370308



1        dicación 9 donde el medio de reacción líquido inerte es un hidrocarburo clorado.

5        11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 donde dicho reactivo consiste en cloruro de tiónilo y cloro en cantidades sustancialmente equimoleculares.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 donde la amina terciaria es la piridina.

10        13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 en que la reacción se efectúa a temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C.

15        14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 donde el producto preparado es 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-21-ol-3,20-diona.

15        15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 donde el producto preparado es 6 $\alpha$ ,21-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

20        16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 donde el producto preparado es 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

25        17. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO UTIL PARA PREPARAR UN 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -DICLORO ESTEROIDE".

376398



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 9 Febrero 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30