

10 D



No. 359.268

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386 - PANAMA -

Panamá

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE 6 α , 6 β -DIFLUORESTEROIDES"

Prioridad: Patente estadounidenses, n.º 676,060 del 18-10-67
763,918 30-9-68

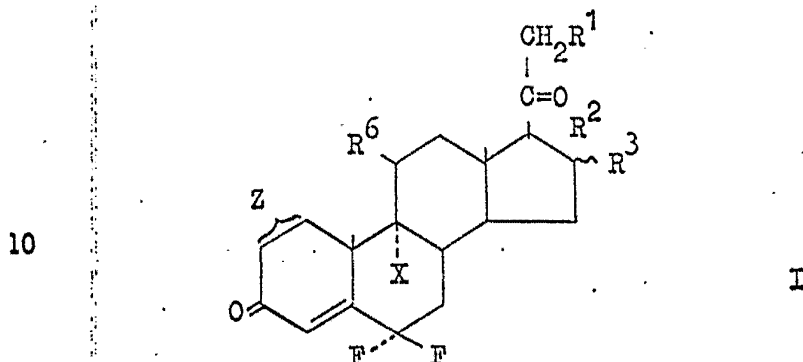
MJ/S

-1-



1 Este invento se refiere a nuevos derivados de gem-
difluoresteroides y a los nuevos procedimientos para su pre-
paración.

Más especialmente, este invento se refiere a los nue-
5 vos 6 α ,6 β -difluoresteroides de la siguiente fórmula:



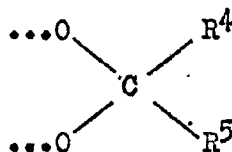
15 donde R¹ es hidroxilo, flúor, cloro o un éster hidrolizable
convencional;

R² es hidrógeno, hidroxilo o un éster hidrolizable
convencional;

R³ es hidrógeno o metilo;

R² y R³ tomados juntos constituyen el grupo

20



25

donde cada uno de los radicales R⁴ y R⁵, es, inde-
pendientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo in-
ferior, alquilo inferior halogenado, cicloalquilo
monocíclico, cicloalquil(monocíclico)alquilo infe-
rior, arilo monocíclico, aril(monocíclico)alquilo
inferior, monocicloheterociclo o monociclohetero-
cicloalquilo inferior; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo
30 de carbono al que están unidos forman un grupo



1 cicloalquilideno monocíclico o un grupo ilideno
 monocicloheterocíclico;

 R⁶ es hidroxilo o cloro;

5 X es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de
 que X es cloro cuando R⁶ es cloro; y

 Z es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace
 doble carbono-carbono.

 La línea ondulada en la posición C-16 indica que el
sustituyente R³ puede estar en la configuración α o β .

10 Dentro del presente invento se incluyen los 6-gem-
difluoresteroides optativamente sustituidos en la posición
C-9 α con flúor o cloro; en la posición C-11 β con hidroxilo
o cloro, con la condición de que cada una de las posiciones
C-9 α y C-11 β solo tengan el sustituyente cloro cuando ambas
15 posiciones están sustituidas simultáneamente con cloro; en
las posiciones C-16 α o C-16 β con metilo; en la posición
C-17 α con hidroxilo o un éster del mismo; o en la posición
C-21 con flúor, cloro, hidroxilo o un éster del mismo. Estos
nuevos 6-gem-difluoresteroides pueden estar también susti-
20 tuidos optativamente con un grupo acetal o cetal uniendo las
posiciones 16 α , 17 α .

 Los nuevos 6-gem-difluoresteroides del presente in-
vinto son valiosos esteroides medicinales que poseen activi-
dad anti-inflamatoria y glucocorticóide. Por consiguiente,
25 estos compuestos son útiles en el tratamiento de las enfer-
medades alérgicas, enfermedades del colágeno, enfermedades
de la piel y similares. Estos nuevos esteroides se adminis-
tran por los métodos farmacéuticos habituales, tales como
vía oral, parentérica, tópica y similares.

30 Estos compuestos se administran en las formas habi-



1 tuales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se admi-
nistran por vía oral en formas sólidas como píldoras, ta-
bletas, polvos (libres o encapsulados) y similares; o como
líquidos en forma de soluciones, suspensiones, jarabes y si-
5 milares; estos compuestos generalmente se administran por
vía parentérica como líquidos en suspensiones o soluciones.
La dosis para la administración oral o parentérica está com-
prendida entre unos 0,001 mg y 1 mg por kilogramo de peso
corporal por día. Tópicamente, estos compuestos se adminis-
10 tran en forma de polvos, cremas, ungüentos, soluciones, sus-
pensiones, aerosoles, espumas y similares, conteniendo alre-
dedor de 0,001 % a 1 % del esteroide, siendo el resto un ve-
hículo inerte farmacéuticamente aceptable o una combinación
de vehículos inertes.

15 Oral, parentérica y tópicamente, los nuevos 6-gem-
difluoresteroides se administran solos o en combinación con
uno o más agentes terapéuticos farmacéuticamente aceptados,
tales como antibióticos.

20 El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo
que comprende un hidrocarburo alifático de cadena lineal o
ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono. Como grupos alquilo
inferior típicos mencionaremos metilo, etilo, isopropilo,
butilo, hexilo y similares. El término "alquilo inferior
halogenado" se refiere a grupos alquilo inferiores que lle-
25 van 1 o más átomos de halógeno como sustituyentes, preferi-
blemente flúor o cloro.

30 El término "cicloalquilo monocíclico" se refiere a
un grupo que comprende un hidrocarburo cíclico de 5 a 6 áto-
mos de carbono, es decir ciclopentilo y ciclohexilo. El tér-
mino "cicloalquil(monocíclico)alquilo inferior" se refiere



1 a un grupo alquilo inferior con un cicloalquilo como sustituyente.

El término "arilo monocíclico" se refiere a un grupo fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior, hidroxilo, flúor, cloro o alquil(inferior)oxi.

Los términos "heterociclo monocíclico" y "heterociclo-ilideno monocíclico" se refieren a moléculas en forma de anillo de 5 a 6 átomos de carbono que contienen en el anillo 1 ó 2 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Como heterociclos monocíclicos típicos citaremos el furano, la morfolina, la pirrolidina y similares. Son heterociclo-ilidenos monocíclicos típicos el tetrahidrofuranilideno, pirdilideno, 1-tia-1-óxido-4,4-ciclohexilideno y similares.

Los términos "arilalquilo inferior monocíclico" y "heterocicloalquilo inferior monocíclico" se refieren a grupos alquilo inferiores de 1 a 6 átomos de carbono con un grupo arilo monocíclico o heterociclo monocíclico como sustituyente.

El término "éster hidrolizable convencional" en el sentido utilizado aquí se refiere a los grupos éster hidrolizables empleados normalmente en la técnica de los esteroides, preferiblemente los derivados de los ácidos carboxílicos hidrocarbonados o de los ácidos fosfóricos y sus sales.

El término "ácido carboxílico hidrocarbonado" define a los ácidos carboxílicos hidrocarbonados con y sin sustituyentes. Estos ácidos pueden estar completamente saturados o poseer varios grados de insaturación (incluida la aromática), pueden ser de cadena lineal, cadena ramificada o estructura cíclica y preferiblemente contienen de 1 a 12 átomos de carbono. Además, pueden estar sustituidos con grupos funciona-



1 les, por ejemplo hidroxilo, alcoxilo de hasta 6 átomos de
carbono, aciloxi de hasta 12 átomos de carbono, nitro, ami-
no, halógeno y similares, unidos al esqueleto hidrocarbóna-
do. Por lo tanto los ésteres hidrolizables convencionales
5 típicos incluidos dentro de los límites del término y del
presente invento son los siguientes: formiato, acetato, pro-
pionato, butirato, valerato, caproato, enantato, caprilato,
pelargonato, acrilato, undecenoato, fenoxiacetato, benzoato,
fenilacetato, difenilacetato, dietilacetato, trimetilaceta-
10 to, terc-butilacetato, trimetilhexanoato, metilneopentil-
acetato, ciclohexilacetato, ciclopentilpropionato, adamantato,
glicolato, metoxiacetato, hemisuccinato, hemiadipato,
hemi- β, β -dimetilglutarato, acetoxiacetato, 2-cloro-4-nitro-
benzoato, aminoacetato, dietilaminoacetato, piperidinoaceta-
15 to, β -cloropropionato, tricloroacetato, β -clorobutirato,
fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, bencilfosfato hidró-
geno, bencilfosfato sódico, bencilfosfato ciclohexilamónico,
fenilfosfato sódico, etilfosfato sódico, di-p-nitrobencil-
fosfato, o-metoxifenilfosfato sódico, p-cianobencilfosfato
20 de ciclohexilamonio, fenacilfosfato sódico, o-carbometoxi-
fenilfosfato de bencilo y similares.

Los nuevos derivados gem-difluorados del presente
invento se preparan a partir de los correspondientes 6-flúor-
derivados. El nuevo procedimiento del presente invento pue-
25 de ser ilustrado por la siguiente secuencia de reacciones:



1

5

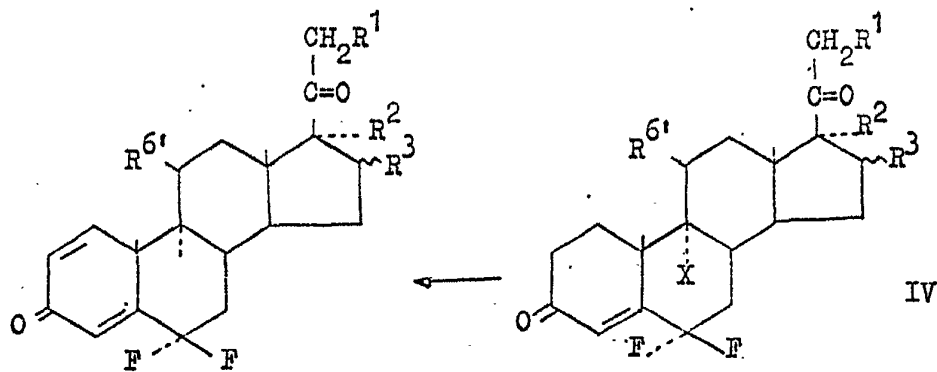
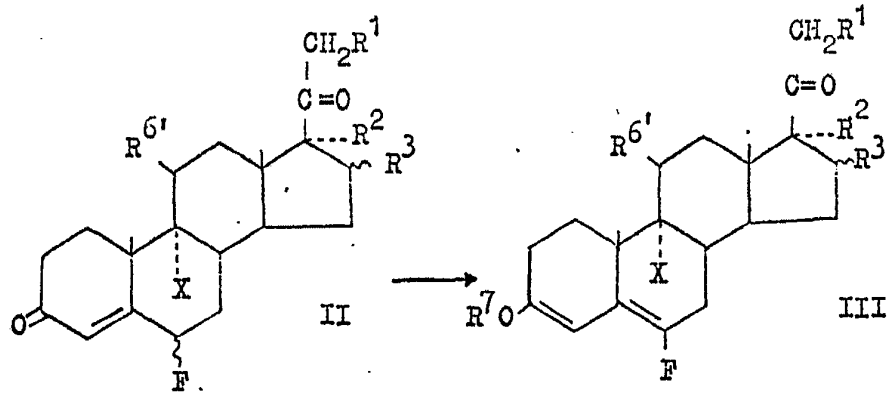
10

15

20

25

30



donde

R^1 , R^2 , R^3 y X son los definidos anteriormente;

$R^{6'}$ es hidrógeno, hidroxilo o cloro;

R^7 es alquilo inferior, preferiblemente metilo o etilo;

y

la línea ondulada en la posición C-16 indica que el sustituyente R^3 puede ser de configuración α o β .

Estos nuevos 6-gem-difluoresteroides, los compuestos de fórmula I (los compuestos de fórmulas IV y V en los que $R^{6'}$ es hidroxilo o cloro), pueden ser preparados a par-



1 tir de 6-fluoresteroides, fórmula II, en 3 ó 4 etapas. La
primera etapa consiste en preparar los 3-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -6-
flúoresteroides, fórmula III, que se preparan a partir de los
correspondientes 6-fluoresteroides de partida, fórmula II.
5 En la segunda etapa, los nuevos 6-gem-fluoresteroides, fór-
mula IV, se preparan a partir de los correspondientes com-
puestos de fórmula III por los nuevos procedimientos del
presente invento. En la tercera etapa, los nuevos $\Delta^{1,4}$ -6-
gem-difluoresteroides, fórmula V, se preparan a su vez a
10 partir de los correspondientes compuestos nuevos de fórmu-
la IV.

 Cuando R^{6'} es hidrógeno, se requiere una cuarta eta-
pa: la introducción de un grupo 11 β -hidroxilo o un grupo
11 β -cloro en los compuestos de fórmulas IV y V para dar los
15 11 β -hidroxi-derivados y 11 β -cloro-derivados de fórmula I.

 Los compuestos de fórmula III, éteres 3-enólicos
de los 6-fluoresteroides de partida de fórmula II, se pre-
paran a partir de los compuestos de fórmula II por técnicas
convencionales conocidas. Por ejemplo, los compuestos de
20 fórmula II se tratan con un ortoformiato de alquilo, prefe-
riblemente ortoformiato de metilo o formiato de etilo, en
presencia de un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico,
ácido p-toluensulfónico y similares, en un disolvente orgá-
nico inerte no acuoso, preferiblemente anhidro, para dar
25 los compuestos de fórmula III.

 A continuación los compuestos de fórmula III se ais-
lan por técnicas convencionales; por ejemplo, se neutraliza
la mezcla de reacción y se añade agua para solidificar los
derivados de éter enólico. A continuación el sólido se re-
30 coge por filtración. Los compuestos de fórmula III se tra-

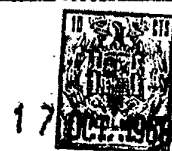


17 OCT. 1968

1 tan después con fluoruro de perclorilo en un disolvente or-
gánico inerte aprótico, no acuoso, preferiblemente anhidro,
por ejemplo una amida de ácido N,N-dialquilcarboxílico hi-
drocarbonado, como dimetilformamida, dimetilacetamida y si-
5 milares, para dar los nuevos compuestos de fórmula IV. La
reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre
0° y 100°C aproximadamente, de preferencia a la temperatura
ambiente. Se emplea como mínimo un equivalente en moles de
fluoruro de perclorilo por equivalente en moles del compues-
10 to de fórmula III y generalmente se utilizan 2 ó más equi-
valentes en moles de fluoruro de perclorilo.

Los nuevos 6-gem-difluor-esteroides, fórmula IV,
se aíslan por técnicas convencionales. Por ejemplo, la mez-
cla de reacción se neutraliza cuidadosamente con una solu-
15 ción acuosa básica y el nuevo producto se cristaliza median-
te la adición de agua. El producto sólido se recoge por fil-
tración. A continuación el producto puede ser purificado di-
solviéndolo en un disolvente orgánico inerte, inmiscible con
el agua, por ejemplo un hidrocarburo halogenado como el clo-
20 ruro de metilo o un éter inmiscible con el agua, como el
éter dietílico, lavando con agua hasta neutralidad, secando
y evaporando a sequedad. El producto puede ser purificado
más por recristalización, cromatografía y similares. Los
nuevos compuestos de fórmula IV en los que R^{6'} es hidroxilo
25 o cloro, son los nuevos 6-gem-difluoresteroides de fórmula I
en los que Z es un enlace sencillo carbono-carbono.

El grupo 6-flúor del 6-fluoresteroide de partida de
fórmula II se encuentra en la configuración α o β . Este pro-
cedimiento puede llevarse a cabo con esteroides de partida
30 que posean la configuración 6 α -flúor o 6 β -flúor.



1 La insaturación Δ^1 , el doble enlace C-1,2, se introduce en los nuevos compuestos de fórmula IV por técnicas convencionales para dar los nuevos compuestos $\Delta^{1,4}$ de fórmula V. Por ejemplo, los nuevos compuestos de fórmula IV
5 pueden calentarse a reflujo con dióxido de selenio en presencia de terc-butanol y piridina o calentarse a reflujo con dióxido de selenio y clorobenceno o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, para dar los compuestos de fórmula V. Estos últimos, en los que $R^{6'}$ es hidroxilo o cloro,
10 son los nuevos 6-gem-difluoresteroides de fórmula I, en los que Z es un doble enlace carbono-carbono.

 Los compuestos de fórmula V se aíslan por técnicas convencionales. Por ejemplo, la mezcla de reacción puede evaporarse a sequedad, recoger el residuo en un disolvente
15 orgánico inerte inmiscible con el agua, lavar hasta neutralidad, secar y evaporar a sequedad. Los compuestos pueden purificarse más por recristalización, cromatografía y similares.

 En la situación en la que los compuestos de fórmula IV y V no llevan sustituyentes en la posición C-11 β , el grupo 11 β -hidroxilo se introduce incubando dichos compuestos con glándulas adrenales extirpadas o con sus extractos,
20 o incubándolos con microorganismos 11 β -hidroxilantes como *Cunninghamella bainieri* o *Curvularia lunata*, en un medio nutritivo apropiado.
25

 En la realización preferida del proceso antes descrito, R^1 es flúor, cloro o un éster hidrolizable convencional.

 En la realización preferida del presente invento,
30 los 6-flúor-9 α ,11 β -dicloroesteroides de partida de fórmula



1 la II se emplean para preparar 6-gem-difluor-9 α ,11 β -diclo-
roesteroides.

5 En la realización preferida del presente invento,
la configuración 17 α -aciloxi-21-hidroxi en los compuestos
de fórmula I se introduce después de la introducción de la
5 porción 6-gem-difluor y de la insaturación Δ^1 . Esta con-
figuración puede ser introducida por hidrólisis de los co-
rrespondientes derivados de 17 α ,21-(1'-metoxi)-1',1'-alqui-
lidendioxi-6-gem-difluoresteroides con un ácido mineral en
10 un alcohol inferior para dar el correspondiente 17 α -aciloxi-
21-hidroxi-6-gem-difluoresteroides de fórmulas IV ó V. Los
derivados de 17 α ,21-(1'-metoxi)-1',1'-alquilidendioxi-6-gem-
difluoresteroides se preparan tratando los derivados 17 α ,21-
dihidroxi-6-gem-difluoresteroides con el trimetilalquiliden-
15 trioxi-derivado correspondiente en presencia de un cataliza-
dor ácido.

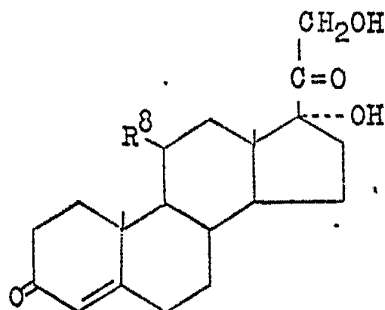
Los 6-fluoresteroides de partida empleados en el
presente procedimiento y utilizados para preparar los nue-
vos 6-gem-difluoresteroides están descritos en la biblio-
20 grafía y en las patentes estadounidenses y extranjeras. Por
ejemplo, véanse las patentes estadounidenses 2.983.737,
2.983.739, 3.053.838, 3.057.858, 3.124.251, 3.126.375,
3.201.391 y 3.248.389.

Además, los 6-fluoresteroides de partida pueden ser
25 preparados por técnicas convencionales conocidas a partir
de los esteroides de la siguiente fórmula:



1

5



VI

donde R^8 es hidrógeno o hidroxilo.

10 Por ejemplo, el grupo 6-flúor se introduce tratando un 6-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -esteroide con fluoruro de perclorilo en dimetilformamida. El grupo 9α -flúor o 9α -cloro se introduce tratando un $9\beta, 11\beta$ -óxido-esteroide con fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, respectivamente, en un

15 disolvente inerte no acuoso, preferiblemente anhidro, o mezclas de tales disolventes. El $9\beta, 11\beta$ -óxido-esteroide se prepara a partir del correspondiente $\Delta^{4,9(11)}$ -esteroide (que se prepara tratando el correspondiente 11-hidroxi- Δ^4 -esteroide con cloruro de metanosulfonilo en dimetilformamida,

20 en presencia de piridina), tratando este último con N-bromoacetamida y ácido perclórico en dioxano o tetrahidrofurano y después calentando a reflujo el 9-bromo-11-hidroxiesteroide resultante con acetato potásico en acetona. Los grupos $9\alpha, 11\beta$ -dicloro se introducen tratando el correspondiente $\Delta^{9(11)}$ -esteroide con cloro gaseoso en cloroformo.

25 El grupo 16-métilo se introduce tratando el correspondiente 20-ceto- Δ^{16} -esteroide con bromuro de metilmagnesio en presencia de cloruro cuproso, en un éter como el tetrahidrofurano. El 20-ceto- Δ^{16} -esteroide se prepara obteniendo la 3,20-bis-semicarbazona de un 3,20-diceto- 17α -

30



1 hidroxiesteroide, tratándola con ácido acético glacial y
anhídrido acético y después permitiendo que el producto
resultante reaccione con ácido pirúvico acuoso.

5 El grupo 17 α -hidroxilo se introduce en combinación
con el grupo 16-metilo, tratando primero el correspondien-
te 16-metil- Δ^{16} -esteroide (que se prepara por tratamiento
del correspondiente Δ^{16} -esteroide con diazometano y des-
pués calentando el producto resultante a 180^oC) con peróxido
10 de hidrógeno, en un medio básico acuoso, permitiendo des-
pués que el 16,17-óxido-16-metilesteroide resultante reac-
cione con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. La
16,17-bromohidrina resultante se hidrogena empleando un ca-
talizador de paladio para dar el correspondiente 16-metil-
17 α -hidroxil-derivado.

15 Los grupos 16 α ,17 α -dihidroxilo se introducen tra-
tando un Δ^{16} -esteroide con permanganato potásico, aceto-
na y ácido acético. Los grupos 16 α ,17 α -acetal o cetal se
introducen tratando el 16 α ,17 α -dihidroxiesteroide corres-
pondiente, en presencia de ácido perclórico, con un alcanal
20 inferior, tal como paraldehído, propanal y hexanal; un al-
canal inferior halogenado, como hidrato de cloral, hemi-
acetal de trifluoracetaldehído y etilhemiacetal de hepta-
fluorbutanal; una dialquil(inferior)cetona, como acetona,
diethylcetona, dibutilcetona, metil-etil-cetona y metil-iso-
25 butilcetona; una dialquil(inferior)cetona halogenada, como
1,1,1-trifluoracetona; una cicloalcanona como ciclopenta-
nona, ciclohexanona, ciclobutanona y ciclodexanona; mono y
dicicloalquilocetona, como ciclohexilmetilcetona y diciclo-
propilcetona; un aldehído aromático monocíclico como benzal-
30 dehído, halobenzaldehídos (v.g. p-clorobenzaldehído y p-



1 fluorbenzaldehído), alcoxi(inferior)benzaldehydos (v.g. o-anisaldehído), dialcoxi(inferior)benzaldehydos (v.g. veratraldehído), hidroxibenzaldehídos (v.g. salicilaldehído),
5 dihidroxibenzaldehídos (v.g. resorcilaldehído), alquil(inferior)benzaldehydos (v.g. m-tolualdehído y p-etilbenzaldehído), dialquil(inferior)benzaldehydos (v.g. o,p-dimetilbenzaldehído), acilamidobenzaldehídos (v.g. N-acetilantranilaldehído), alcanales inferiores aromáticos monocíclicos, como fenilacetaldehído, α -fenilpropionaldehído, β -fenilpropionaldehído, γ -fenilbutiraldehído y los derivados sustituidos aromáticamente con sustituyentes halógeno, alcoxilo inferior, hidroxilo, alquilo inferior y acilamido; aldehídos heterocíclicos monocíclicos como picolinaldehydos, furfural, tiofenocarbonales y derivados de los mismos con sustituyentes halógeno, alcoxilo inferior, hidroxilo y alquilo inferior; un alcanal inferior heterocíclico monocíclico como oxacicloopen-4-il-acetaldehído; una alquil(inferior)-cetona aromática monocíclica como acetofenona, propiofenona, butirofenona, valerofenona, isocaprofenona, halofenilalquil-
15 (inferior)cetonas (v.g. p-cloroacetofenona, p-fluoroacetofenona, p-cloropropiofenona y p-fluorpropiofenona), alcoxi(inferior)fenilalquil(inferior)cetonas (v.g. p-anisilmetilcetona), dialcoxi(inferior)fenilalquil(inferior)cetonas, hidroxifenilalquil(inferior)cetonas, dihidroxifenilalquil(inferior)cetonas (v.g. resacetofenona); alquil(inferior)fenilalquil(inferior)cetonas (v.g. metil-p-tolilcetona), dialquil(inferior)fenilalquil(inferior)cetonas (o,p-xililmetilcetona) y acilamidofenilalquil(inferior)cetonas (v.g. acetilanilinas), benzofenona y derivados de la misma con uno o dos sustituyentes flúor o cloro, alcoxilo inferior,
20
25
30



1 hidroxilo, alquilo inferior y acilamido; una alcanona infe-
rrior aromática monocíclica como 1-fenil-3-butanona y 1-fe-
nil-4-pentanona y derivados sustituidos aromáticamente de
la misma; cetonas heterocíclicas monocíclicas como 2-acetil-
5 furano, 2-benzoilfurano y 2-acetiltiofeno; alcanonas infe-
riores heterocíclicas monocíclicas; y cetonas heterocícli-
cas monocíclicas como aloxano.

El grupo 21-cloro se introduce tratando un derivado
de 21-hidroxiesteroide con una cantidad equimolecular de
10 trifenilfosfina en tetracloruro de carbono, optativamente
en presencia de dimetilformamida o dimetilacetamida, apro-
ximadamente a la temperatura ambiente.

El grupo 21-flúor se introduce por tosilación de
un derivado de 21-hidroxiesteroide con cloruro de tosil-
15 sulfonilo en piridina, refluendo a continuación el éster
21-tolilsulfonato resultante con yoduro sódico en acetona
para obtener el correspondiente derivado de 21-yodoeste-
roide y finalmente calentando a réflujo este último con
fluoruro potásico en etilenglicol.

20 Los grupos 21-hidroxi y 17 α -hidroxi se eterifican
y esterifican por los métodos convencionales conocidos en
la técnica. Por ejemplo, se eterifica un 17 α -hidroxieste-
roide tratándolo con hidruro sódico y después haciéndolo
reaccionar con un haluro de alquilo o similar. Un 21-hidro-
25 xiesteroide se esterifica tratándolo con anhídrido de ácido
en piridina.

Cuando R⁸ es hidrógeno en los derivados de los com-
puestos de fórmula VI, el grupo 11 β -hidroxilo se introduce
incubando los compuestos con glándulas adrenales extirpadas
30 o con sus extractos o incubándolos con microorganismos 11 β -



1 hidroxilantes como Cunninghamella bainieri o Curvularia
Lunata en un medio nutritivo.

5 El nuevo procedimiento no está limitado al derivado
de 6-fluoresteroides antes mencionado de la serie del preg-
nano, sino que más bien el nuevo proceso puede realizarse
sobre cualquier 3-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -6-fluoresteroides para obte-
ner los correspondientes 6 α ,6 β -difluoresteroides. Por con-
siguiente, pueden emplearse los 6-fluoresteroides de las
series del androstano, estrano o pregnano. Los parámetros
10 de la reacción antes descritos se emplean en todos los
6-fluoresteroides de partida de cualquier serie.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar mejor
y tipificar la naturaleza de este invento. Estos ejemplos
se presentan solamente con fines ilustrativos y no deben
15 ser considerados limitativos del alcance del invento.

EJEMPLO 1

Parte A: A una suspensión de 1 g de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-
16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona
en 7,5 ml de dioxano anhidro exento de peróxido se añaden
20 1,2 ml de ortoformiato de etilo recién destilado y 0,8 g
de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 15 minutos y después se deja en
reposo a la misma temperatura durante 30 minutos. A con-
tinuación se añaden 0,8 ml de piridina, seguido de agua
25 hasta que se produce la solidificación. Este sólido se re-
coge por filtración, se lava con agua y se seca al aire dan-
do 3-etoxi-6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
21-acetoxipregna-3,5-dien-20-ona, que se recristaliza en
acetona/hexano.

30 Parte B: Se hace pasar una corriente de fluoruro de per-



17

1 clorilo a través de una solución de 1 g de 3-metoxi-6 α -
flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-aceto-
xipregna-3,5-dien-20-ona en 25 ml de dimetilformamida, en-
5 friada a 20°C, durante 95 minutos. Después de dejar que se
alcance lentamente una temperatura de 25°C, la solución se
vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Estos
extractos se lavan con solución acuosa saturada de bicarbo-
nato sódico y con agua hasta neutralidad, se secan sobre
sulfato sódico y se evaporan a sequedad dando 6 α ,6 β -difluor-
10 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregn-4-
en-3,20-diona, que se recristaliza en acetona/hexano.

Análogamente, se obtiene 6 α ,6 β -difluor-11 β -hidroxi-
16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona
cuando se emplea 6 β -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropiliden-
15 dioxo-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona en el anterior pro-
cedimiento del Ejemplo 1 como 6-flúoresteroide de partida.

Parte C: Una mezcla de 1 g de 6 α ,6 β -difluor-11 β -hidroxi-
16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona,
50 ml de terc-butanol, 0,4 g de dióxido de selenio recién-
20 temente sublimado y 0,2 ml de piridina se calienta a refluj-
o en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, se enfría y
se filtra a través de tierra de diatomáceas Celite. El fil-
trado se evapora a presión reducida y el residuo se disuel-
ve en acetona. Esta solución se calienta a reflujo en pre-
25 sencia de carbón activo durante 1 hora, se filtra a través
de tierra de diatomáceas Celite y se evapora. Después el
residuo se cromatografía sobre alúmina neutra para dar
6 α ,6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-
acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

30 Por el método de los procedimientos de las Partes



1 A y B, se preparan a partir de los correspondientes 6 α -
fluoresteroides o 6 β -fluoresteroides los siguientes com-
puestos:

5 6 α , 6 β , 21-trifluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
pregn-4-en-3, 20-diona;

6 α , 6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-21-
cloropregn-4-en-3, 20-diona;

6 α , 6 β , 9 α , 21-tetrafluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropiliden-
dioxipregn-4-en-3, 20-diona;

10 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
21-cloropregn-4-en-3, 20-diona;

6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona;

15 6 α , 6 β , 21-trifluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α , 17 α -isopropilidendio-
xipregn-4-en-3, 20-diona;

6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β , 21-tricloro-16 α , 17 α -isopropilidendi-
oxipregn-4-en-3, 20-diona;

6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropiliden-
dioxipregn-4-en-3, 20-diona y

20 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
21-hidroxipregn-4-en-3, 20-diona.

Empleando como materiales de partida en el proce-
dimiento de la Parte C los nuevos Δ^4 -6-gem-difluor-deriva-
dos, se preparan respectivamente los nuevos $\Delta^{1,4}$ -6-gem-
25 difluoresteroides siguientes:

6 α , 6 β , 21-trifluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
pregna-1, 4-dien-3, 20-diona;

6 α , 6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-21-
cloropregna-1, 4-dien-3, 20-diona;

30 6 α , 6 β , 9 α , 21-tetrafluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropiliden -



- 1 dioxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
5 21-acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
6 α ,6 β ,21-trifluor-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -isopropilidendio-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
10 6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxipregna-1,4-dien-3,20-diona y
6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
21-hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 2

- 15 Se preparan los siguientes compuestos a partir de
los correspondientes 6 α -fluoresteroides y/o 6 β -fluoreste-
roides empleando estos últimos como materiales de partida
en la Parte A del procedimiento del Ejemplo 1 y a continua-
ción empleando los 3-etoxi- $\Delta^{3,5}$ -esteroides resultantes co-
mo materiales de partida en la Parte B del procedimiento
20 del Ejemplo 1:

- 6 α ,6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(3',3'-pentilidendioxi)-
21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(difenilmetilendio-
25 xi)-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(ciclohexiliden-
dioxo)-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β ,21-trifluor-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -(diciclopentilme-
tilendioxi)pregn-4-en-3,20-diona;
30 6 α ,6 β ,9 α ,21-tetrafluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -ciclopentiliden-



- 1 dioxipregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(1'-tia-4',4'-ciclohexi-
lidendioxi-oxido)-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(N-metil-4',4'-pipe-
5 ridilidendioxi)-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -(4',4'-piperidiliden-
dioxo)-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(1'-tia-4',4'-ciclo-
hexilidendioxi)-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona;
10 6 α ,6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(4',4'-tetrahidropirani-
lidendioxi)-21-acetoxipregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β ,21-trifluor-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -(3',3'-hexiliden-
dioxo)pregn-4-en-3,20-diona; y
6 α ,6 β ,21-trifluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(1'-tia-4',4'-ciclo-
15 hexilidendioxi-dióxido)pregn-4-en-3,20-diona.

Empleando los anteriores 6-gem-difluoresteroides nuevos como materiales de partida en la Parte C del procedimiento del Ejemplo 1 o en la Parte C del procedimiento del Ejemplo 3, se obtienen los correspondientes $\Delta^{1,4}$ -6-gem-fluoresteroides.

20

EJEMPLO 3

Parte A: A una suspensión de 1 g de 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-diona en 7,5 ml de dioxano anhidro exento de peróxido se añaden 1,2 ml de ortoformiato de etilo recién destilado y 0,8 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos y se deja en reposo a esta misma temperatura durante otros 30 minutos. A continuación se añaden 0,8 ml de piridina, seguido de agua hasta que se produce la solidificación. Este sólido se recoge por filtra-

25

30



17

1 ción, se lava con agua y se seca al aire dando 3-etoxi-
6,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-cloropregn-
3,5-dien-20-ona, que se recrystaliza en acetona/hexano.
5 Parte B: Se hace pasar una corriente de fluoruro de per-
clorilo a través de una solución de 1 g de 3-etoxi-6 α ,9 α -
difluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-cloropregna-3,5-
dien-20-ona en 25 ml de dimetilformamida, enfriada a 0°C
durante 5 minutos. Después de dejar que se alcance lenta-
mente una temperatura de 20°C, la solución se vierte sobre
10 agua y se extrae con acetato de etilo. Estos extractos se
lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato só-
dico y después con agua hasta neutralidad, se secan sobre
sulfato sódico y se evaporan a sequedad dando 6 α ,6 β ,9 α -tri-
15 fluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-
diona, que se recrystaliza en acetona/hexano.

Parte C: Una mezcla de 0,5 g de 6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β ,17 α -
dihidroxi-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-diona, 10 ml
de dioxano y 0,35 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzo-
quinona se calienta a reflujo durante 10 horas. A continua-
ción se enfría la mezcla, se filtra y se evapora a seque-
dad. El residuo se disuelve en acetona y esta solución se
20 filtra a través de 10 g de alúmina y se concentra para dar
6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-cloropreg-
na-1,4-dien-3,20-diona.

25 Análogamente, se preparan los nuevos Δ^4 -6-gem-
fluoresteroides siguientes a partir de los correspondien-
tes Δ^4 -6 α - o 6 β -fluoresteroides:

6 α ,6 β -difluor-11 β -17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-acetoxipregn-
4-en-3,20-diona;
30 6 α ,6 β ,21-trifluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregn-4-en-
3,20-diona



- 1 6 α , 6 β , 9 α , 21-tetrafluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metilpregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-3, 20-diona;
- 5 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-21-cloropregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 10 6 α , 6 β , 21-trifluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β , 21-tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 15 6 α , 6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -valeriloxi-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona; y
- 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -valeriloxi-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona.
- 20 Empleado los nuevos Δ^4 -6-gem-fluoresteroides anteriores en el proceso de la Parte C se obtienen respectivamente los siguientes $\Delta^{1,4}$ -6-gem-fluoresteroides nuevos:
6 α , 6 β -difluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 21-trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 25 6 α , 6 β -difluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-cloropregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 30 6 α , 6 β , 9 α , 21-tetrafluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona;



- 1 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-21-cloropregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 5 6 α , 6 β , 21-trifluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β , 21-tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -valeriloxi-21-acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona y
- 10 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -valeriloxi-21-acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona.

EJEMPLO 4

- Los siguientes 6-gen-difluor-esteroides se preparan por los métodos de las Etapas A y B del Ejemplo 3 a partir de los correspondientes 6-fluoresteroides:
- 15 6 α , 6 β -difluor-11 β , 17 α -dihidroxi-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β -dicloro-17 α -valeriloxi-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 20 6 α , 6 β -difluor-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-21-cloropregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 9 α , 21-tetrafluor-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 25 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β -dicloro-17 α -valeriloxi-16 α -metil-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β -difluor-11 β -hidroxi-16 β -metil-21-caproxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 β -metil-21-(tetrahidrofuran-2'-iloxi)pregn-4-en-3, 20-diona;
- 30



- 1 6 α , 6 β -difluor-11 β -hidroxi-17 α , 21-diacetoxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-21-cloropregn-4-en-3, 20-diona;
- 5 6 α , 6 β , 21-trifluor-9 α -11 β -dicloro-16 β -metil-17 α -hidroxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-21-cloropregn-4-en-3, 20-diona;
- 6 α , 6 β , 21-trifluor-9 α -11 β -dicloro-17 α -hidroxipregn-4-en-3, 20-diona;
- 10 6 α , 6 β -difluor-11 β , 17 α -dihidroxi-21-acetoxipregn-4-en-3, 20-diona; y
- 6 α , 6 β -difluor-9 α , 11 β -dicloro-17 α , 21-diacetoxipregn-4-en-3, 20-diona.

15 Empleando los 6-gem-difluor- Δ^4 -esteroides anteriores como materiales de partida en el procedimiento de de la Parte C del Ejemplo 3, se preparan los correspondientes 6-gem-difluor- $\Delta^{1,4}$ -esteroides.

EJEMPLO 5

20 Una suspensión de 1 g. de 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α -dihidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 60 ml de metanol se trata con una solución de 1 g de carbonato potásico en 6 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría en hielo y se diluye con agua.

25 El sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 6 α , 6 β , 9 α -trifluor-11 β , 17 α , 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, que se recristaliza en acetona/hexano.

30 Análogamente, se preparan los otros 21-aciloxi-6-gem-difluoresteroides de acuerdo con los procedimientos



1 de los Ejemplos 1 y 3 o bien los citados en los Ejemplos
1-4 pueden ser hidrolizados para dar los correspondientes
compuestos 21-hidroxilados.

EJEMPLO 6

5 Parte A: A una mezcla de 1 g de 6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -
dicloro-17 α ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona y 10 ml
de dioxano anhidro exento de peróxido se añaden 4 g de
orto-valerilato de metilo y 0,5 g de ácido p-toluensulfóni-
co. La mezcla se calienta a 100°C durante un periodo de
10 2 horas; después se enfría y se añade 1 ml de piridina, se-
guido de la adición de 100 ml de agua. El sólido resultan-
te se recoge por filtración, se lava con agua y se seca
dando 6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -dicloro-17 α ,21-(1'-metoxi-1',1'-
pentilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona, que se recris-
15 taliza en acetona/hexano.

Parte B: Se calienta a 40°C durante 10 minutos una solu-
ción de 1,5 g de 6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -dicloro-17 α ,21-(1'-
metoxi-1',1'-pentilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona,
40 ml de metanol y 30 ml de ácido oxálico 2 N. La mezcla
20 de reacción se evapora a presión reducida y el residuo re-
sultante se cristaliza en metanol dando 6 α ,6 β -difluor-
9 α ,11 β -dicloro-17 α -valeriloxi-21-hidroxi-pregna-1,4-dien-
3,20-diona.

Análogamente, se preparan 6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -
25 dicloro-17 α -acetoxi-21-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -dicloro-17 α -butiriloxi-21-hidroxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona y 6 α ,6 β -difluor-9 α ,11 β -dicloro-
17 α -caproiloxi-21-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona em-
pleando orto-acetato de metilo, orto-butilato de metilo y
30 orto-caproato de metilo en el procedimiento anterior.



1

EJEMPLO 7

5

10

Se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas una mezcla de 1 g de 6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 4 ml de piridina y 7 ml de anhídrido caproico. A continuación la mezcla se vierte sobre agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua y se seca dando 6 α ,6 β ,9 α -trifluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-caproiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, que puede ser purificada más por recristalización en acetona/hexano.

EJEMPLO 8

15

20

Parte A: A una suspensión de 1 g de 6 α -fluor-17 α -etinil-17 β -hidroxiestr-4-en-3-ona en 7,5 ml de dioxano anhidro exento de peróxido se añaden 1,2 ml de orto-formiato de etilo recién destilado y 0,8 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos y después se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añaden 0,8 ml de piridina, seguido de agua hasta que se produce la solidificación. Este sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al aire para dar 3-etoxi-6 α -flúor-17 α -etinilestra-3,5-dien-17 β -ol, que se recristaliza en acetona/hexano.

25

30

Parte B: Se hace pasar una corriente de fluoruro de perclorilo a través de una solución de 1 g de 3-etoxi-6 α -flúor-17 α -etinilestra-3,5-dien-17 β -ol en 25 ml de dimetilformamida, enfriada a 20°C, durante 95 minutos. Después de dejar que alcance lentamente una temperatura de 25°C, la solución se vierte sobre agua y se extrae con acetato de



1 etilo. Estos extractos se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad dando 6 α ,6 β -difluor-17 α -etinil-17 β -hidroxiestr-4-en-3-ona, que se recristaliza en acetona/hexano.

5 Análogamente se obtienen 6 α ,6 β -difluor-17 α -acetoxipregn-4-en-3,20-diona y 6 α ,6 β -difluor-17 α -etinil-17 β -acetoxiandrost-4-en-3-ona a partir de 6 α -flúor-17 α -acetoxiandrost-4-en-3-ona respectivamente, por los procedimientos de las Partes A y B del Ejemplo anterior.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

15

20

25

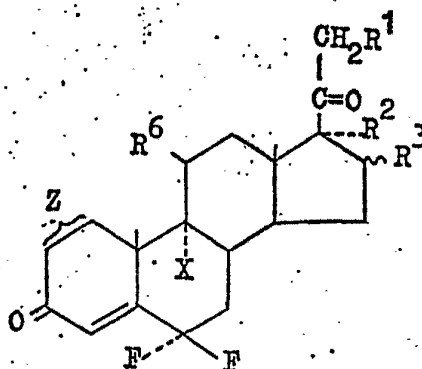
30



10

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de 6 α ,6 β -difluoresteroides de fórmula



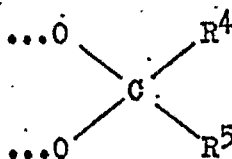
donde

R¹ es hidroxilo, flúor, cloro o un éster hidrolizable convencional;

R² es hidrógeno, hidroxilo o un éster hidrolizable convencional;

R³ es hidrógeno o metilo;

R² y R³ tomados juntos son el grupo



donde cada uno de los radicales R⁴ y R⁵ es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, cicloalquilo monocíclico, cicloalquil(monocíclico)alquilo inferior, arilo monocíclico, aril(monocíclico)alquilo inferior, heterociclo monocíclico, heterociclo(monocíclico)alquilo inferior; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos son cicloalquilideno monocíclico o heterociclo-ilideno monocíclico;

R⁶ es hidroxilo o cloro;



1

X es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que X es cloro cuando R⁶ es cloro; y

Z es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono,

5

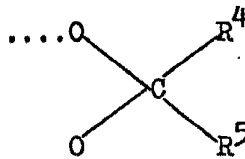
a partir de los correspondientes 3-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -6-fluores-teroides, cuyo procedimiento consiste en tratar estos últimos con fluoruro de perclorilo.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el proceso se lleva a cabo con 1 equivalente en moles como mínimo de fluoruro de perclorilo, a temperaturas comprendidas entre 0° y 100°C aproximadamente, en un disolvente orgánico inerte aprótico y anhidro.

15

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidroxilo o un ester convencional hidrolizable; R² y R³ cuando se toman juntos son el grupo



20

donde cada uno de R⁴ y R⁵ es un alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un cicloalquilo de 5 o 6 átomos de carbono, o fenilo, y R², R³, R⁶, X y Z son como se definen en la reivindicación 1.

25

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que

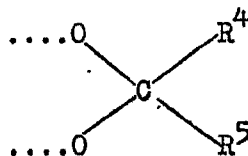
R¹ es hidroxilo, flúor, cloro o acetoxi;

R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o valeriloxi;

R³ es hidrógeno o metilo;

R² y R³ tomados juntos son el grupo

30



10 DIC.



- 1 donde R^4 y R^5 son, independientemente uno de otro, metilo, etilo, propilo o butilo; o R^4 y R^5 tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos son ciclopentilideno, ciclohexilideno, 4',4'-tetrahidropiranilideno, 4',4'-piperidileno, N-metil-4',4'-piperidilideno, N-etil-4',4'-piperidileno, 1'-tia-4',4'-ciclohexilideno, óxido de 1'-tia-4',4'-ciclohexilideno o dióxido de 1'-tia-4',4'-ciclohexilideno; y
- 5 R^6 y X son los definidos en la reivindicación 1.
- 10 5. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtienen los compuestos $6\alpha, 6\beta$ -difluor- $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona y el éster 21-acetato del mismo.
- 15 6. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtienen el compuesto $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona.
7. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta$ -difluor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metil-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona.
- 20 8. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -trifluor- $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona y el éster 21-acetato del mismo.
- 25 9. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta, 9\alpha, 21$ -tetrafluor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona.
10. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -trifluor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metil-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona.
- 30 11. Un procedimiento según la reivindicación 4 en



1 el que se obtienen los compuestos $6\alpha, 6\beta$ -difluor- $11\beta, 21$ -dihidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendiosipregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona y el éster 21-acetato del mismo.

5 12. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendiosipregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta$ -difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendiosipregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona.

14. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtienen los compuestos $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -trifluor- $11\beta, 21$ -dihidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxipregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona y el éster 21-acetato del mismo.

15 15. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta, 9\alpha, 21$ -tetrafluor- 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxipregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona.

20 16. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -trifluor- 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxipregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona.

25 17. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta$ -difluor- $9\alpha, 11\beta$ -dicloro- $17\alpha, 21$ -dihidroxi- 16α -metilpregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona y el éster 21-acetato del mismo.

18. Un procedimiento según la reivindicación 4 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- $9\alpha, 11\beta$ -dicloro- 17α -hidroxi- 16α -metilpregna- $1, 4$ -dien- $3, 20$ -diona.

30 19. Un procedimiento según la reivindicación 4



10

1 en el que se obtiene el compuesto $6\alpha,6\beta$ -difluor- $9\alpha,11\beta,21$ -
tricloro- 17α -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

20. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
en el que se obtienen los compuestos $6\alpha,6\beta$ -difluor- $9\alpha,11\beta$ -
5 dicloro- $16\alpha,17\alpha$ -isopropilidendioxi-21-hidroxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona y el éster 21-acetato del mismo.

21. Un procedimiento según la reivindicación 4,
en el que se obtiene el compuesto $6\alpha,6\beta,21$ -trifluor- $9\alpha,11\beta$ -
dicloro- $16\alpha,17\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-dio-
10 na.

22. Un procedimiento según la reivindicación 4,
en el que se obtiene el compuesto $6\alpha,6\beta$ -difluor- $9\alpha,11\beta,21$ -
tricloro- $16\alpha,17\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-dio-
na.

15 23. Un procedimiento según la reivindicación 4
en el que

R^2 es acetoxi o valeriloxi;

R^3 es metilo; y

R^1, R^6, X y Z son los definidos en la reivindica-
ción 4.

20 24. Un procedimiento según la reivindicación 23
en el que se obtienen los compuestos $6\alpha,6\beta$ -difluor- $11\beta,21$ -
dihidroxi- 17α -valeriloxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona
y el éster 21-acetato del mismo.

25 25. Un procedimiento según la reivindicación 4
en el que se obtienen los compuestos $6\alpha,6\beta,9\alpha$ -trifluor- $11\beta,21$ -
dihidroxi- 17α -valeriloxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-
diona y el éster 21-acetato del mismo.

30 26. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:



1 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6 α ,6 β -DIFLUORESTEROIDES".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de treinta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 Octubre 1968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30