

386005



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C 07
SUBCLASE D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá

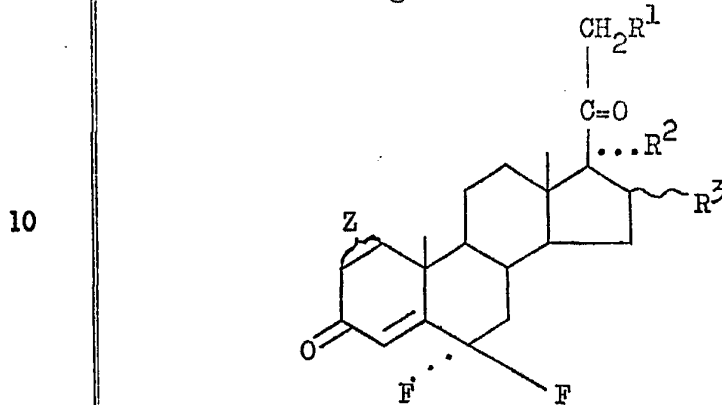
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 6-GEM-DIFLUORESTEROIDES"

Prioridad: Patente n.º del



1 La presente invención se refiere a nuevos gem-
difluoresteroides y a nuevos procedimientos para su prepara-
ción.

Más particularmente, la presente invención se
5 refiere a la preparación de los novedosos 6 α , 6 β -difluoresteroides de la siguiente fórmula:



15 donde R¹ es fluor o cloro; R² es hidrógeno, hidroxilo o un
éster hidrolizable convencional; R³ es hidrógeno, hidroxilo
o metilo; con la condición de que R³ es metilo cuando R¹
es fluor, y R² es hidrógeno, hidróxilo o un éster hidroliza-
ble convencional; R² y R³ cuando se toman juntos son el gru-
po



25 donde cada uno de los radicales R⁴ y R⁵ es, independiente-
mente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, alquilo in-
ferior halogenado, cicloalquilo monocíclico, cicloalquil (mo-
nocíclico) alquilo inferior, arilo monocíclico, aril (monocíclico),
alquilo inferior, heterociclo monocíclico o heterociclo
(monocíclico) alquilo inferior; o R⁴ y R⁵ tomados junto con el
30 átomo de carbono al cual están unidos son cicloalquilideno
monocíclico o ilideno heterocíclico monocíclico; y Z es un



1 enlace sencillo ó doble carbono-carbono.

La línea ondulada en la posición 16 indica que el sustituyente R^3 puede estar en la configuración α ó β .

5 Incluídos dentro de la presente invención están los 6-gem-difluoresteroides con fluor o cloro en la posición C-21 y opcionalmente sustituidos en la posición C-16 α con hidroxilo o metilo; en las posiciones C-16 β con metilo y en la posición C-17 α con hidróxilo o un éster del mismo. Los presentes novedosos 6-gem-difluoresteroides están
10 también opcionalmente sustituidos con un grupo cetal o acetal uniendo las posiciones 16 α , 17 α .

15 Los nuevos 6-gem-difluoresteroides de la presente invención poseen actividad progestativa y por lo tanto son útiles en el control de la fertilidad, tratamiento de la dismenorrea, en el tratamiento de la hemorragia uterina y padecimientos semejantes en que se usan dichos agentes progestativos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vías farmacológicas conocidas, tales como vía oral, parentérica o similares. La unidad de
20 dosis dependerá de varios factores incluyendo el tipo de padecimiento que está siendo tratado, las condiciones físicas del paciente y la respuesta del mismo a la unidad de dosis. Generalmente se emplea una dosis de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 0,33 mg. por kilogramo de peso corporal. Los compuestos se administran en formas convencionales, tales como píldoras, polvos, gránulos, jarabes, soluciones, suspensiones y cápsulas; solos o en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo, lactosa, estearato de magnesio, agua y solución salina.

30 El término "alquilo inferior" denota un grupo



1 que comprende un hidrocarburo alifático de cadena lineal o
ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo
inferior típicos son: metilo, etilo, isopropilo, butilo,
hexilo, etc. El término "alquilo inferior halogenado" deno-
5 ta un alquilo inferior sustituido con 1 o más átomos de ha-
lógeno de preferencia fluor o cloro. Ejemplos de alquilos in-
feriores halogenados son: triclorometilo, trifluormetilo,
fluormetilo, diclorometilo, 2,2,2-trifluoretilo, 3-bromopropi-
lo, 4-cloro-4-fluorbutilo, 5,5-dicloropentilo y 6,6-difluor-
10 hexilo.

El término "cicloalquilo monocíclico" denota
un grupo que comprende un hidrocarburo cíclico de 5 a 6 áto-
mos de carbono, es decir, ciclopentilo y ciclohexilo. El -
término "cicloalquil (monocíclico) alquilo inferior" denota
15 un grupo alquilo inferior sustituido con un sustituyente
cicloalquilo, tal como ciclopentilmetilo o 2-ciclohexileti-
lo.

El término "arilo monocíclico" denota un grupo
fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 3 grupos alquilo
20 inferior, hidroxilo, fluor, cloro o alquilo inferior. Re-
presentantes de arilos monocíclicos son: fenilo, toli-
lo, 2,5-dihidroxifenilo, fluorfenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-
trimetoxifenilo y 3,5-dietilfenilo.

Los términos "heterociclo monocíclico" e "ili-
25 deno heterocíclico monocíclico" denota moléculas anulares
de 5 a 6 átomos de carbono conteniendo 1 ó 2 átomos de oxí-
geno, nitrógeno o azufre en el anillo. Los heterociclos mono-
cíclicos típicos son: furano, morfolina, piperidina, pirro-
lidina, etc. Ilidenos heterocíclicos monocíclicos son: te-
30 trahidrofuranilideno, piridilideno, 1-tia-1-óxido-4,4-ciclo



1 hexilideno, etc.

5 Los términos "aril (monocíclico) alquilo inferior" y "heterociclo (monocíclico) alquilo inferior" denotan alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo arilo monocíclico o heterociclo monocíclico, tales como bencilo, fenetilo, metiltetrahidropiran-4-ilmetilo y 2-(4'-piperidino) etilo.

10 El término "éster hidrolizable convencional" en el sentido utilizado aquí denota aquellos ésteres hidrolizables empleados convencionalmente en la técnica de los esteroides, de preferencia derivados de ácidos carboxílicos hidrocarbonados. El término "ácido carboxílico hidrocarbonado" define los ácidos carboxílicos hidrocarbonados sustituidos y no sustituidos. Estos ácidos pueden estar completa-

15 mente saturados o poseer varios grados de insaturación (incluyendo la aromática), pueden ser de cadena lineal, ramificada o de estructura cíclica y contienen de preferencia de 1 a 12 átomos de carbono. Además pueden estar sustituidos con grupos funcionales, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi conteniendo

20 hasta 6 átomos de carbono, aciloxi conteniendo hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno y similares, unidos a la cadena hidrocarbonada principal. Los ésteres hidrolizables convencionales típicos incluidos así dentro del alcance del término y la presente invención son: acetato, propionato,

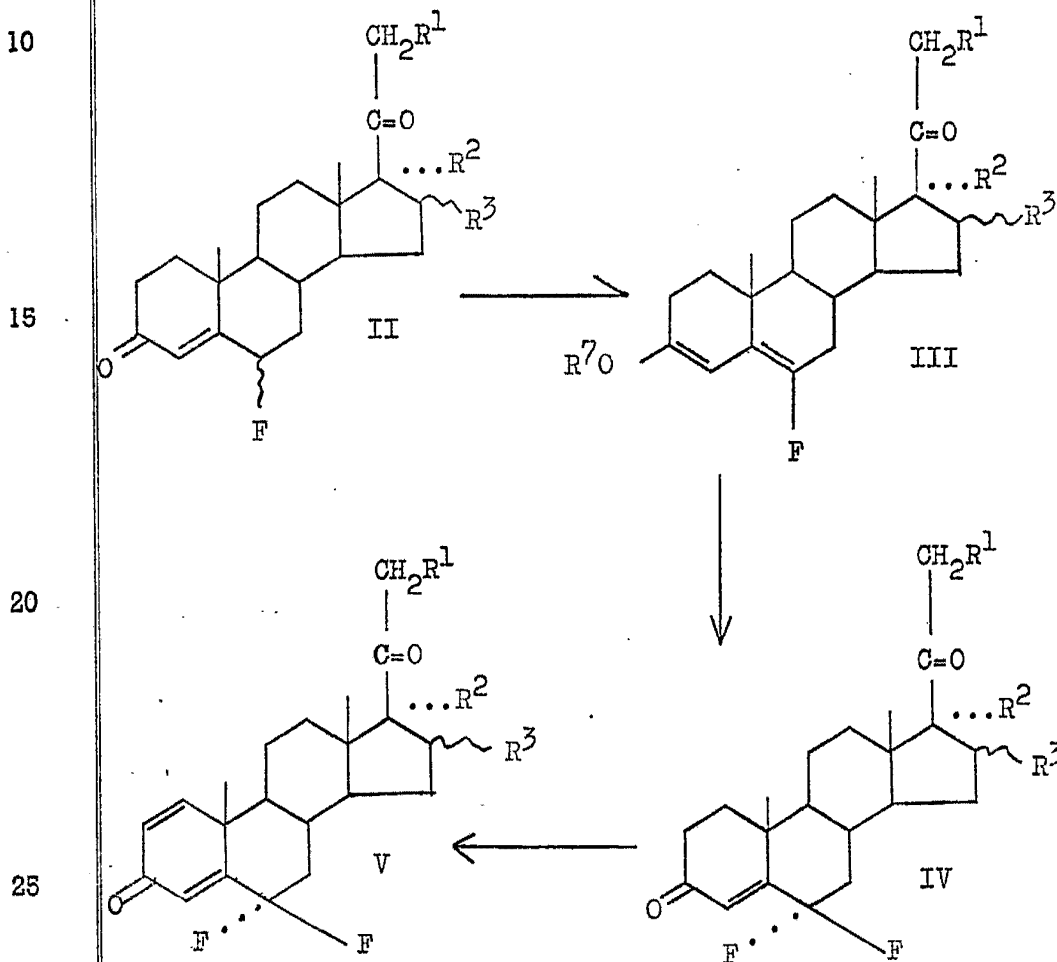
25 butirato, valerato, caproato, enantato, caprilato, pelargonato, acrilato, undecenoato, fenoxiacetato, benzoato, fenilacetato, difenilacetato, dietilacetato, trimetilacetato, t-butilacetato, trimetilhexanoato, metilneopentilacetato, ciclohexilacetato, ciclopentilpropionato, adamantato, glicolato, metoxiacetato, hemisuccinato, hemiadipato, hemi- β ,

30



1 β -dimetilglutarato, acetoxiacetato, 2-cloro-4-nitrobenzoato, aminoacetato, dietilaminoacetato, piperidinoacetato,
2 β -cloropropionato, tricloroacetato, β -clorobutirato, etc.

3 Los nuevos compuestos 6-gem-difluorados de la
4 presente invención se preparan a partir de los correspondien
5 tes compuestos 6-fluorados. El novedoso procedimiento de la
6 presente invención puede ilustrarse por la siguiente secuen
7 cia de reacciones:
8



donde R^1 , R^2 y R^3 son los definidos anteriormente, R^7 es
alquilo inferior de preferencia metilo o etilo; y la línea
ondulada en la posición C-16 indica que el sustituyente R^3
puede estar ya sea en configuración α o β .



1 Estos nuevos 6-gem-difluoresteroides, los com-
puestos de fórmula I pueden prepararse a partir de los co-
rrespondientes 6-fluoresteroides, los compuestos de fórmu-
la II, en 3 etapas. En la primera etapa, los 3-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -
5 6-fluoresteroides de fórmula III se preparan a partir de
los correspondientes 6-fluoresteroides de partida de fórmu-
la II. En la segunda etapa, los nuevos 6-gem-difluoresteroi-
des de fórmula IV se preparan a partir de los correspondien-
tes compuestos de fórmula III por el nuevo procedimiento de
10 la presente invención. En la tercera etapa, los nuevos -
 $\Delta^{1,4}$ -6-gem-difluoresteroides de fórmula V se preparan a su
vez a partir de los correspondientes compuestos nuevos de
fórmula IV.

15 Los compuestos de fórmula III, los 3-enol-éteres
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
fórmula II se tratan con un ortoformiato de alquilo, de pre-
ferencia ortoformiato de metilo u ortoformiato de etilo en
20 presencia de un catalizador ácido, tal como ácido p-toluensul-
fónico, ácido sulfúrico, etc., en un disolvente orgánico -
inerte no acuoso, de preferencia anhidro, para dar los com-
puestos de fórmula III.

25 Los compuestos de fórmula III se aislan después
por técnicas convencionales, por ejemplo, la mezcla de reac-
ción se neutraliza con una base acuosa y se agrega agua pa-
ra solidificar los derivados éter-enólicos. El sólido se re-
coge después por filtración.

30 Los compuestos de fórmula III se tratan a con-
tinuación con fluoruro de perclorilo en un disolvente orgá-



1 nico, aprótico, inerte, no acuoso, de preferencia anhídrido,
como por ejemplo, una amida carboxílica N,N-dialquilhidro-
carbonada, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida y si-
5 milares, para dar los nuevos compuestos de fórmula IV. La
reacción se efectúa a temperaturas comprendidas aproximada-
mente entre 0°C y 100°C, siendo más conveniente a la tempe-
ratura ambiente. Se usa por lo menos un equivalente molar de
fluoruro de perclorilo por equivalente molar del compuesto de
fórmula III, y generalmente se utilizan 2 o más equivalentes
10 molares de fluoruro de perclorilo.

Los nuevos 6-gem-difluoresteroides de fórmula
IV se aíslan por técnicas convencionales. Por ejemplo, la
mezcla de reacción se neutraliza cuidadosamente con una solu-
ción acuosa básica y el nuevo producto se cristaliza agre-
15 gando agua. El producto sólido se recoge por filtración. El
producto puede purificarse entonces disolviéndolo en un di-
solvente orgánico inerte, no miscible con agua, como por
ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de me-
tileno o un éter no miscible con agua, tal como éter dietí-
20 lico; lavando con agua a neutralidad, secando y evaporando
a sequedad. El producto puede purificarse después por recris-
talización, cromatografía, etc. Los compuestos de fórmula
IV son los nuevos 6-gem-difluoresteroides de fórmula I donde
Z es un enlace sencillo carbono-carbono.

25 El grupo 6-fluor del esteroide de partida 6-
fluorado de fórmula II está en la configuración α ó β . El
presente procedimiento es operable con esteroides de partida
que poseen el fluor en configuración 6 α ó 6 β .

30 La insaturación Δ^1 , el doble enlace en C-1,2,
se introduce en los nuevos compuestos de fórmula IV por téc-

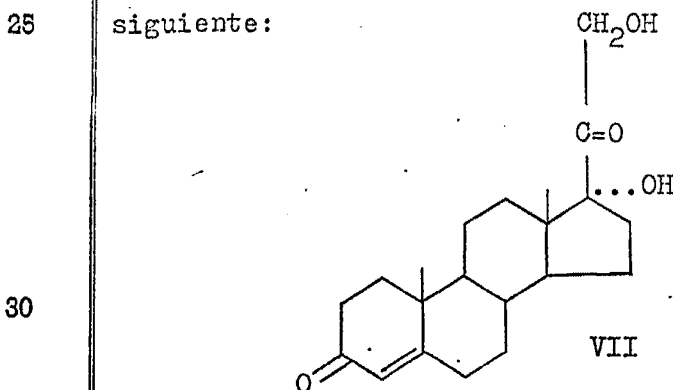


1 nicas convencionales para dar los nuevos compuestos $\Delta^{1,4}$
de fórmula V. Por ejemplo, los nuevos compuestos de fórmula
IV se pueden calentar a reflujo con dióxido de selenio en
presencia de t-butanol y piridina, o con dióxido de selenio
5 y clorobenceno, o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoqui-
nona, para dar los compuestos de fórmula V. Los compuestos
de fórmula V son los nuevos 6-gem-difluoresteroides de fór-
mula I, donde Z es un doble enlace carbono-carbono.

10 Los compuestos de fórmula V se aíslan por téc-
nicas convencionales. Por ejemplo, la mezcla de reacción se
puede evaporar a sequedad, disolver el residuo en un disol-
vente orgánico inerte no miscible con agua, lavar a neutra-
lidad, secar y evaporar a sequedad. Los compuestos pueden
purificarse por recristalización, cromatografía y similares.

15 Los 6-fluoresteroides de partida empleados en
el presente procedimiento y usados para preparar los nuevos
6-gem-difluoresteroides están descritos en la bibliografía
y en patentes norteamericanas y extranjeras. Por ejemplo,
ver las Patentes Norteamericanas 2,983,737, 2,983,739,
20 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
prepararse por técnicas convencionales bien conocidas en el
arte de los esteroides a partir de compuestos de la fórmula
siguiente:





1 Por ejemplo, el grupo 6-fluor se introduce tratando un 6-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -esteroide con fluoruro de perclorilo en dimetilformamida.

5 El grupo 16-metilo se introduce tratando el correspondiente 20-ceto- Δ^{16} -esteroide con bromuro de metilmagnesio en presencia de cloruro cuproso en un éter tal como tetrahidrofurano. El 20-ceto- Δ^{16} -esteroide se produce preparando la 3,20-bis-semicarbazona de un 3,20-diceto-17 α -hidroxiesteroide, tratándola con ácido acético glacial y
10 anhídrido acético y luego dejando reaccionar el producto resultante con ácido pirúvico acuoso.

El grupo 17 α -hidroxi se introduce junto con el grupo 16-metilo tratando primero el correspondiente 16-metil- Δ^{16} -esteroide (el cual se prepara tratando el correspondiente Δ^{16} -esteroide con diazometano y luego calentando el
15 producto resultante a 180°C) con peróxido de hidrógeno, en un medio básico acuoso, y después dejando reaccionar el 16,17-óxido-16-metilesteroide resultante con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. El 17-hidroxi-16-metilenesteroide resultante se hidrogena usando un catalizador de paladio para dar el correspondiente 16-metil-17 α -hidroxi-derivado.
20

Los grupos 16 α , 17 α -dihidroxi se introducen tratando un Δ^{16} -esteroide con permanganato potásico, acetona y ácido acético. Los grupos 16 α , 17 α -cetal o acetal se introducen tratando el correspondiente 16 α ,17 α -dihidroxiesteroide, en presencia de ácido perclórico, con un aldehído inferior, tal como paraldehído, propanal y hexanal; un aldehído inferior halogenado tal como hidrato de cloral, hemiacetal trifluoroacetaldehído y etilhemiacetal de hepta-
25
30



1 fluorbutanal; una dialquil (inferior) cetona tal como acetona, dietilcetona, dibutilcetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; una dialquil (inferior) cetona halogenada, tal como 1,1,1-trifluoracetona; una cicloalcanona, tal como

5 ciclopentanona, ciclohexanona, ciclobutanona y ciclodexanona; una mono y diciticloalquilcetona, tal como ciclohexilmetilcetona y diciticlopropilcetona; un aldehido monocíclico aromático, tal como benzaldehido, halobenzaldehidos (v.g. p-clorobenzaldehido y p-fluorobenzaldehido), alcoxi (inferior)

10 benzaldehidos (v.g. o-anisal-dehido), dialcoxi (inferior) benzaldehidos (v.g. veratraldehido), hidroxibenzaldehidos (v.g. salicilaldehido), dihidroxibenzaldehidos (v.g. resorcilaldehido), alquil (inferior) benzaldehidos (v.g. m-tolualdehido y p-etilbenzaldehido); dialquil (inferior) benzaldehidos (v.g. o,p-dimetilbenzaldehido), acilamidobenzaldehidos (v.g. N-acetil-antranilaldehido), alcanoles monocíclicos - aromáticos inferiores, tales como fenilacetaldehido, α -fenilpropionaldehido, β -fenilpropionaldehido, γ -fenilbutiraldehido y sustituidos en el anillo aromático y con grupos tales

20 como halógeno, alcoxi inferior, hidroxilo, alquilo inferior, acilamido y sus derivados; aldehidos monocíclicos heterocíclicos, tales como picolinaldehidos, furfural, tiofeno carbonales y sus derivados sustituidos con grupos halógeno, alcoxi inferior, hidroxilo y alquilo inferior; un aldehido inferior monocíclico heterocíclico tal como oxaciclopent-

25 4-il-acetaldehido; una cetona alquímica inferior monocíclica aromática tal como acetofenona, propiofenona, butirofenona, valerofenona, isocaprofenona; halofenil-alquil (inferior) -cetonas (v. g. p-cloroacetofenona, p-fluoroacetofenona, p-cloropropiofenona y p-fluorpropiofenona), alcoxi (inferior)

30



1 fenil-alquil (inferior)-cetonas (v.g. p-anisilmetilcetona),
dialcoxi (inferior) fenil-alquil (inferior)-cetonas, hidroxil-
fenil-alquil (inferior)-cetonas, dihidroxifenil-alquil (in-
ferior)-cetonas, (v.g. resacetofenona), alquil (inferior) fenil-
5 alquil (inferior)-cetonas (v.g. metil-p-tolilcetona), dial-
quil (inferior) fenil-alquil (inferior)-cetonas, (v.g. o,
p-xililmetilcetona), y acilamidofenil-alquil (inferior)-ce-
tonas (v.g. acetilanilinas), benzofenona y sus derivados
mono o bis sustituidos con fluor o cloro, alcoxilo inferior,
10 hidroxilo, alquilo inferior y acilamido; una alcanona in-
ferior monociclica aromática, tal como 1-fenil-3-butanona y
1-fenil-4-pentanona, y sus derivados sustituidos en el ani-
llo aromático; cetonas monociclicas heterociclicas tales
como 2-acetilfurano, 2-benzoilfurano y 2-acetiltiofeno; alcan-
15 nonas inferiores monociclicas heterociclicas; y cetonas mo-
nociclicas heterociclicas, tales como aloxana, y ácidos oxoal-
canoicos (inferiores) tales como ácido glioxílico, ácido pi-
rúvico, ácido acetoacético, ácido β -cetopropiónico, ácido
 α -cetobutírico, ácido levulínico, ácido β -cetocaproico y
20 ácido β -cetocaprílico (así como sus sales y ésteres, tales
como ésteres alquílicos inferiores, v.g. metílico y etílico).

El grupo 21-cloro se introduce tratando un -
21-hidroxi-derivado con un equivalente molar de trifenilfos-
fina en tetracloruro de carbono, opcionalmente en presencia
25 de dimetilformamida o dimetilacetamida, aproximadamente a la
temperatura ambiente.

El grupo 21-fluor se introduce preparando el
tosilato de un 21-hidroxiesteroide con cloruro de tosilsul-
fonilo en piridina, calentando después a reflujo el ester
30 21-tosilsulfonato resultante con yoduro sódico en acetona



1 para obtener el correspondiente esteroide 21-yodado; y finalmente calentando a reflujo el último con fluoruro potásico en etilenglicol.

5 Los grupos 17α -hidroxi se eterifican y esterifican por métodos convencionales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un 17α -hidroxiesteroide se eterifica tratándolo con hidruro sódico y luego haciéndolo reaccionar con un haluro de alquilo, o similar, y un 17α -hidroxiesteroide se esterifica tratándolo con un anhídrido de ácido en piri-
10 dina.

La insaturación en C-5,6 se introduce tratando el correspondiente Δ^4 -3-ceto-derivado con cloranilo en una mezcla de acetato de etilo y ácido acético o xileno, calentado a reflujo bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a reflujo durante un periodo de 20 a 100 horas. Cuando se termina la reacción, la mezcla se deja enfriar y luego se lava con soluciones acuosas frías de hidróxidos de metales alcalinos.

20 Con los siguientes ejemplos se pretende ilustrar y ejemplificar la naturaleza de esta invención. Estos ejemplos se presentan solamente con fines de ilustración, y no deben considerarse como una limitación en el alcance de la invención.

EJEMPLO 1.

25 Parte A: A una suspensión de 1 g. de 6α , 21-difluor- 16α , 17α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona en 7,5 ml. de dioxano libre de peróxidos, anhidro, se agregan 1,2 ml. de ortoformiato de etilo recién destilado y 0,8 g. de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se deja reposar a
30



1 la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se agre-
gan 0,8 ml. de piridina, seguida de agua hasta que ocurre la
solidificación. El sólido se recoge por filtración, se lava
con agua y se seca al aire para dar la 3-etoxi-6 α ,21-difluor-
5 16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-3,5-dien-20-ona que se
recristaliza de acetona-hexano.

Parte B: Se pasa una corriente de fluoruro de
perclorilo a través de una solución de 1.g. de 3-etoxi-6 α ,
21-difluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-3,5-dien-20-
10 ona en 25 ml. de dimetilformamida, enfriada a 20°C durante
95 minutos. Después de dejar que alcance lentamente una tem-
peratura de 25°C, la solución se vierte en agua y se extrae
con acetato de etilo. Estos extractos se lavan con solución
acusa saturada de bicarbonato sódico y con agua a neutrali-
15 dad, se secan sobre sulfato sódico y evaporan a sequedad para
dar la 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-
-4-en-3,20-diona, que se recristaliza de acetona-hexano.

Similarmente se obtiene la 6 α ,6 β ,21-trifluor-
16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona cuando se
20 emplea en el proceso anterior del Ejemplo 1 la 6 β ,21-difluor-
16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona como el
6-fluor esteroide de partida.

Parte C: Una mezcla de 1 g. de 6 α ,6 β ,21-tri-
fluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona,
25 50 ml. de t-butanol, 0,4 g. de dióxido de selenio reciente-
mente destilado y 0,2 ml. de piridina se calienta a reflujo
en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, se enfría y se
filtra a través de tierra de diatomáceas Celite. El filtrado
se evapora bajo presión reducida y el residuo se disuelve
30 en acetona. Esta solución se calienta a reflujo en presencia



1 de carbón durante 1 hora, se filtra a través de tierra de
diatomáceas Celite y se evapora. El residuo se cromatogra-
fía entonces sobre alúmina neutra para dar la 6 α , 6 β , 21-
trifluor-16 α , 17 α -isopropilidendioxipregna -1,4-dien-3,20-
5 diona.

Repitiendo el método de las Partes A y B. se
preparan los siguientes compuestos a partir de los correspon-
dientes 6 α - ó 6 β -fluoresteroides: 6 α , 6 β , 21-trifluor-
16 α , 17 α -ciclohexilidendioxipregn-4-en-3,20-diona; 6 α , 6 β -
10 difluor-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-21-cloropregn-4-en-3,20-
diona; 6 α , 6 β , 21-trifluor-16 α , 17 α -(1'-fenil-1'-metilmeti-
lendioxi)-pregn-4-en-3,20-diona; 6 α , 6 β -difluoro-16 α , 17 α -
15 (3',3'-tetrahidrofuranylidendioxi)-21-cloropregn-4-en-3,20-
diona; 6 α , 6 β -difluor-21-cloro-16 α , 17 α -(4', 4'-piperili-
dendioxi) pregn-4-en-3,20-diona; 6 α , 6 β , 21-trifluoro-16 α ,
17 α -(3',3'-hexilidendioxi)pregn-4-en-3,20-diona; 6 α , 6 β -di-
fluoro-21-cloro-16 α , 17 α -ciclopentilidendioxipregn-4-en-3,20-
diona; 6 α , 6 β , 21-trifluoro-16 α , 17 α -(3',3'-pentilidendioxi)
pregn-4-en-3,20-diona; y 6 α , 6 β -difluoro-21-cloro-16 α , 17 α -
20 (1'-fenil-1'-metilmetilidendioxi)pregn-4-en-3,20-diona.

Empleando en el proceso de la Parte C como ma-
teriales de partida los nuevos Δ^4 -6-gem-difluoresteroides,
anteriores, se obtienen respectivamente los siguientes nue-
vos $\Delta^{1,4}$ -6-gem-difluoresteroides: 6 α , 6 β , 21-trifluor-16 α ,
17 α -ciclohexilidendioxipregn-4-en-3,20-diona; 6 α , 6 β -difluor
25 -16 α , 17 α -isopropilidendioxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-
diona; 6 α , 6 β , 21-trifluoro-16 α , 17 α -(1'-fenil-1'-metilme-
tilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α , 6 β -difluor-
16 α , 17 α -(3',3'-tetrahidrofuranylidendioxi)-21-cloropregna-
30 1,4-dien-3,20-diona; 6 α , 6 β -difluor-21-cloro-16 α , 17 α -(4',
4'-piperidilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α , 6 β ,



1 21-trifluor-16 α , 17 α -(3', 3'-hexilidendioxi)pregna-1,4-dien-
3,20-diona; 6 α , 6 β -difluor-21-cloro-16 α , 17 α -ciclopentili-
dendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α , 6 β , 21-trifluor-16 α ,
5 17 α -(3', 3'-pentilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona y 6 α ,
6 β -difluor-21-cloro-16 α , 17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendioxi)
pregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 2

Los siguientes compuestos se obtienen a partir
de los correspondientes 6 α - y/o 6 β -fluoresteroides usando
10 éstos como materias primas en la Parte A del proceso del -
Ejemplo 1, y posteriormente empleando los 3-etoxi- $\Delta^{3,5}$ -este-
roides resultantes como materiales de partida en la Parte B
del proceso del Ejemplo 1:

15 6 α , 6 β -difluor-16 α , 17 α -(3', 3'-pentilidendioxi)-21-cloro-
pregn-4-en-3,20-diona;
6 α , 6 β -difluor-16 α , 17 α -(difenilmetilendioxi)-21-cloropregn
-4-en-3,20-diona;
6 α , 6 β -difluor-21-cloro-16 α , 17 α -(ciclohexilidendioxi)-pregn
-4-en-3,20-diona;
20 6 α , 6 β , 21-trifluor-16 α , 17 α -(diciclopentilmetilendioxi)
pregn-4-en-3,20-diona;
6 α , 6 β , 21-trifluor-16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-pregn-4-
en-3,20-diona;
25 6 α , 6 β -difluor-16 α , 17 α -(1'-tia-4', 4'-ciclohexilidendioxi
óxido)-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
6 α , 6 β -difluor-16 α , 17 α -(N-metil-4', 4'-piperidilidendioxi)
-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
6 α , 6 β , 21-trifluor-16 α , 17 α -(4', 4'-piperidilidendioxi)pregn
-4-en-3,20-diona;
30 6 α , 6 β -difluor-16 α , 17 α -(1'-tia-4', 4'-ciclohexilidendioxi)



- 1 -21-cloropregn-4-en,3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-16 α ,17 α -(4',4'-tetrahidropiraniidendioxi)
-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
5 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α ,17 α -(2',2'-hexilidendioxi)pregn-
4-en-3,20-diona; y
6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α ,17 α -(2'-tia-3',3'-ciclohexiliden
dioxido)pregn-4-en-3,20-diona.

10 Empleado en la Parte C del proceso del Ejem-
plo 1 o Parte C del proceso del Ejemplo 3 los nuevos 6-gem-
difluoresteroides anteriores como materias primas, se ob-
tienen los correspondientes $\Delta^{1,4}$ -6-gem-difluoresteroides.

EJEMPLO 3

15 Parte A: A una suspensión de 1 g. de 6 α -fluor-
17 α -hidroxi-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-diona en 7,5
ml. de dioxano libre de peróxidos, anhídoro, se le agregan
1,2 ml. de ortoformiato de etilo recién destilado y 0,8 g.
de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita a tempera-
tura ambiente durante 15 minutos y se deja reposar a la mis-
ma temperatura durante 30 minutos. Luego se le agregan 0,8
20 ml. de piridina, seguida de agua hasta que ocurre la solidi-
ficación. Este sólido se recoge por filtración, se lava con
agua y se seca al aire para dar la 3-etoxi-6-fluor-17 α -hidroxi
-16 α -metil-21-cloropregn-3,5-dien-20-ona que se recrista-
liza de acetona-hexano.

25 Parte B: Se pasa una corriente de fluoruro de
perclorilo a través de una solución de 1 g. de 3-etoxi-6-
fluor-17 α -hidroxi-16 α -metil-21-cloropregna-3,5-dien-20-
ona en 25 ml. de dimetilformamida, enfriada a 0 $^{\circ}$ durante 5
minutos. Después de dejar subir la temperatura lentamente
30 a 20 $^{\circ}$ C, la solución se vierte en agua y se extrae con acetato



1 de etilo. Estos extractos se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y luego con agua a neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad para dar la $6\alpha,6\beta$ -difluor- 17α -hidroxi- 16α -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-diona, que se recristaliza de acetona-hexano.

5 Parte C: Una mezcla de 0,5 g. de $6\alpha,6\beta$ -difluor- 17α -hidroxi- 16α -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-benzoquinona se calienta a reflujo durante 10 horas. Después la mezcla se enfría, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en acetona y esta solución se filtra a través de 10 g. de alúmina y se concentra para dar la $6\alpha,6\beta$ -difluor- 17α -hidroxi- 16α -metil-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona.

15 Similarmente los nuevos Δ^4 -6-gem-fluoresteroides siguientes se preparan a partir de los correspondientes Δ^4 - 6α - ó 6β -fluoresteroides:

$6\alpha,6\beta$ -difluor- 17α -hidroxi- 16β -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;

20 $6\alpha,6\beta$,21-trifluor- 17α -hidroxi- 16α -metilpregn-4-en-3,20-diona;

$6\alpha,6\beta$ -difluor- 16α 17α -dihidroxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;

25 $6\alpha,6\beta$,21-trifluor- 17α -hidroxi- 16β -metilpregn-4-en-3,20-diona;

$6\alpha,6\beta$,21-trifluor- 16α -metilpregn-4-en-3,20-diona;

$6\alpha,6\beta$ -difluor- 17α -hidroxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;

$6\alpha,6\beta$,21-trifluor- 16β -metilpregn-4-en-3,20-diona;

$6\alpha,6\beta$,21-trifluorpregn-4-en-3,20-diona;

30 $6\alpha,6\beta$ -difluor-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;



1 $6\alpha, 6\beta$ -difluor- 16α -metil- 17α -valeriloxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona; y

$6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- 16α -metil- 17α -valeriloxipregn-4-en-3,20-diona.

5 Empleado los nuevos Δ^4 -6-gem-fluoresteroides anteriores en el proceso de la Parte C se preparan respectivamente los nuevos $\Delta^{1,4}$ -6-gem-difluoresteroides siguientes:

$6\alpha, 6\beta$ -difluor- 17α -hidroxi- 16β -metil-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

10 $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- 17α -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona;

$6\alpha, 6\beta$ -difluor- $16\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

15 $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- 17α -hidroxi- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona;

$6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona;

$6\alpha, 6\beta$ -difluor- 17α -hidroxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

$6\alpha-6\beta, 21$ -trifluor- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona;

20 $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluorpregna-1,4-dien-3,20-diona;

$6\alpha, 6\beta$ -difluor-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

$6\alpha, 6\beta$ -difluor- 16α -metil- 17α -valeriloxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona; y

25 $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- 16α -metil- 17α -valeriloxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 4

Los siguientes 6-gem-difluoresteroides se preparan por los métodos de las etapas A y B del Ejemplo 3 a partir de los correspondientes 6-fluoresteroides:

30 $6\alpha, 6\beta, 21$ -trifluor- 16α -metil- 17α -acetoxipregn-4-en-3,20-



- 1 diona;
6 α ,6 β -difluor-17 α -valeriloxi-21-cloropregn-4-en-3,20-
diona;
6 α ,6 β -difluor-16 α -metil-17 α -acetoxi-21-cloropregn-4-en-
5 3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-17 α -acetoxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
6 α ,6 β -difluor-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-diona
6 α ,6 β -difluor-16 α -metil-17 α -caproxi-21-cloropregn-4-en-
3,20-diona;
10 6 α ,6 β -difluor-16 β -metil-17 α -propioniloxi-21-cloropregn-
4-en-3,20-diona.

Empleando los Δ^4 -6-gem-difluoresteroides como
materiales de partida en el proceso de la Parte C del Ejem-
plo 3 se preparan los correspondientes $\Delta^{1,4}$ -6-gem-difluor-
15 esteroides. Por ejemplo, 6 α ,6 β -difluor-17 α -valeriloxi-21-
-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluor-
17 α -acetoxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β -
-difluor-16 α -metil-17 α -acetoxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-
-diona; y 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α -metil-17 α -acetoxipregna-
20 1,4-dien-3,20-diona; se preparan respectivamente a partir
de: 6 α ,6 β -difluor-17 α -valeriloxi-21-cloropregn-4-en-3,20-
diona; 6 α ,6 β -difluor-17 α -acetoxi-21-cloropregn-4-en-3,20-
diona; 6 α ,6 β -difluor-16 α -metil-17 α -acetoxi-21-cloropregn-
-4-en-3,20-diona; y 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α -metil-17 α -ace-
25 toxipregn-4-en-3,20-diona.

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita, deberá recaer sobre las siguientes:

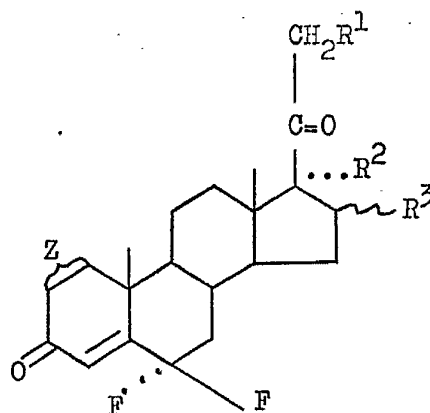
REIVINDICACIONES

- 30 1. Un procedimiento para preparar 6-gem-difluor-
esteroides representados por la fórmula:



1

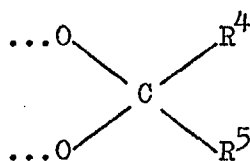
5



10

donde R¹ es fluor o cloro; R² es hidrógeno, hidroxilo o un grupo aciloxi convencionalmente hidrolizable; R³ es hidrógeno, hidroxilo o metilo; con la condición de que R³ es metilo cuando R¹ es fluor y R² es hidrógeno, hidroxilo o un grupo aciloxi convencionalmente hidrolizable; R² y R³ cuando se toman juntos son el grupo

15

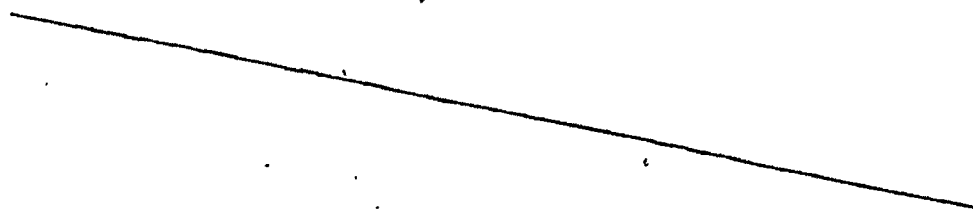


20

25

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 cual están unidos representan un grupo cicloalquilideno monocíclico o un grupo ilideno heterocíclico monocíclico; y Z es un enlace sencillo o doble carbono-carbono; cuyo procedimiento consiste en convertir un compuesto de fórmula:

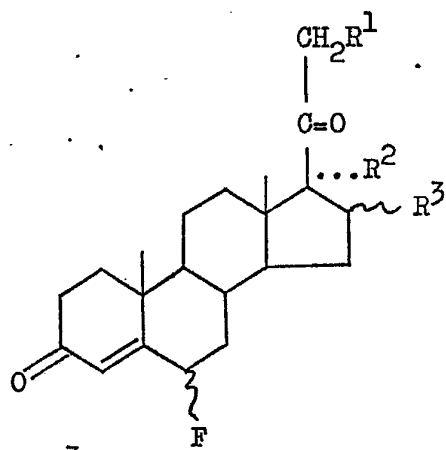
30





1

5



10

15

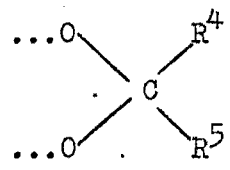
20

donde R¹, R² y R³ tienen el significado anteriormente indicado, en el correspondiente 3-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -6-fluoresteroide, por reacción con un ortoformiato de alquilo tal como ortoformiato de metilo u ortoformiato de etilo, en un disolvente inerte no acuoso y en presencia de un catalizador ácido, hacer reaccionar el 3 enol-éter así obtenido con por lo menos un equivalente molar de fluoruro de perclorilo en un disolvente orgánico aprótico anhidro, a temperatura comprendida entre 0°C y 100°C para producir el 6 α ,6 β -difluor- Δ^4 -3-cetoesteroide, y optativamente introducir un doble enlace en C-1,2 por deshidrogenación con dióxido de selenio o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

25

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior en que tanto en las materias primas como en los productos obtenidos R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o valeriloxi.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en que tanto en las materias primas como en los productos obtenidos en el agrupamiento



30

cada uno de R⁴ y R⁵, independientemente uno de otro, es fenil



1 lo, metilo, etilo, propilo o butilo; o R⁴ y R⁵ tomados jun-
to con el átomo de carbono al cual están unidos son ciclo-
pencilideno; ciclohexilideno, 4',4'-tetrahidropiranilideno,
4',4'-piperidilideno, N-metil-4',4'-piperidilideno, N-etil-
5 4',4'-piperidilideno, 1'-tia-4',4'-ciclohexilideno, 1'-tia-
4',4'-ciclohexilideno óxido o 1'-tia-4',4'-ciclohexilidendióxi-
do.

10 4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 donde se emplean como materias primas la 6 α -
fluor-21-cloropregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona, su 6 β -isómero
o los correspondientes acetatos o valeratos, obteniéndose
como productos la 6 α ,6 β -difluor-21-cloropregn-4-en-17 α -ol-
-3,20-diona, la 6 α ,6 β -difluor-21-cloropregna-1,4-dien-17 α -
-ol-3,20-diona y los correspondientes acetatos y valeratos.

15 5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 donde se emplean como materias primas la
6 α -fluor-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona,
su 6 β -isómero o los correspondientes acetatos y valeratos
y se obtienen como productos la 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-
20 21-cloropregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona y los correspondientes
acetatos y valeratos.

25 6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 en que la materia prima empleada es la 6 α -
fluor-16 α ,17 α -isopropilidendióxido-21-cloropregn-4-en-3,20-
diona o su 6 β -isómero, y se obtienen como productos la 6 α ,
6 β -difluor-16 α ,17 α -isopropilidendióxido-21-cloropregn-4-en-
3,20-diona y la 16 α ,17 α -isopropilidendióxido-21-cloropregna-
1,4-dien-3,20-diona.

30 7. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 en que la materia prima empleada es la 6 α -



1 fluor-16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendioxi-21-cloropregn
-4-en-3,20-diona o su 6 β -isómero, y se obtienen como produc-
tos la 6 α ,6 β -difluor-16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilen
dioxo)-21-cloropregn-4-en-3,20-diona y la 6 α ,6 β -difluor-
5 16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendioxi)-21-cloropregna-1,4
-dien-3,20-diona.

8. Un procedimiento de acuerdo con las reivin-
dicaciones 1 y 2 en que la materia prima empleada es la 6 α ,
21-difluor-16 α -metilpregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona, su 6 β -
10 isómero o los correspondientes acetatos y valeratos, y se
obtienen como productos la 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α -metil
pregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona, la 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α -
metilpregna-1,4-dien-17 α -ol-3,20-diona, y los correspondien-
tes acetatos y valeratos.

15 9. Un procedimiento de acuerdo con las reivin-
dicaciones 1 y 3 en que la materia prima empleada es la 6 α ,
21-difluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-pregn-4-en-3,20-diona
o su 6 β -isómero y se obtienen como productos la 6 α ,6 β ,21-
trifluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-pregn-4-en-3,20-diona
20 y la 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-pregna-
1,4-dien-3,20-diona.

10. Un procedimiento de acuerdo con las reivin-
dicaciones 1 y 3 en que la materia prima empleada es la
6 α ,21-difluor-16 α ,17-(1'-fenil-1'-metilmetilendioxi)-pregn-
25 4-en-3,20-diona o su 6 β -isómero, y se obtienen como produc-
tos la 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilen
dioxo)pregn-4-en-3,20-diona y la 6 α ,6 β ,21-trifluor-16 α ,
17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-
diona.

30 11. Se reivindica por último como objeto sobre



1 la que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 6-GEM-DIFLUORESTEROIDES".

5 Todo tal y como queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva que consta de veinticin-
co páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de Abril de 1.969

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30