

20



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	C
CLASE	E 07 A 61
SUBCLASE	D K

No. 377.060

377060

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 PREPARAR NUE-
VOS DERIVADOS GEM-DIFLUORO ESTEROIDES"

Prioridad: Patente estadounidense, n.º 803.955 del 3-3-69

MJ/S

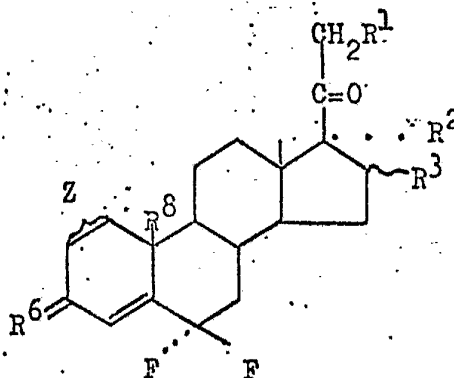
- 1 -



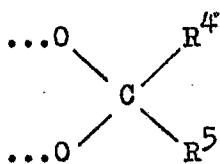
MAY. 1970

1 La presente invención se refiere a nuevos deriva
dos gem-difluoro esteroides y a nuevos procesos para la pre
paración de los mismos.

5 Más particularmente, la presente invención se re
fiere a los nuevos 6 α ,6 β -difluoro esteroides de la fórmula
siguiente:



10 donde R¹ es hidrógeno, fluor ó cloro; R² es hidrógeno, hi
droxi ó un éster convencionalmente hidrolizable; R³ es hi
drógeno, hidroxí, metilo ó metileno; advirtiéndolo que R³ es
15 metilo ó metileno cuando R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno,
hidroxí ó un éster convencionalmente hidrolizable, y Z es
un simple ó doble enlace carbono-carbono; cuando se consi
deran en conjunto R² y R³ son el grupo



20 siendo cada uno de los R⁴ y R⁵, independientemente uno de
otro, hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior haloge
nado, cicloalquilo monocíclico, alquilo inferior cicloalqui
25 lo monocíclico, arilo monocíclico, alquilo inferior arilo
monocíclico, heterocíclico monocíclico, ó alquilo inferior
heterocíclico monocíclico; o R⁴ y R⁵ considerados en conjun
to con los átomos de carbono al cual están unidos son ciclo
30 alquilideno monocíclico ó ilideno monocíclico heterocíclico;

377060

- 3 -



AY. 1970

1 R^6 es O= ó el grupo R^7 $\frac{H}{|}$; R^7 es hidroxilo, éster convencionalmente hidrolizable, tetrahidrofuran-2'-iloxi ó tetrahidropirán-2'-iloxi; R^8 es hidrógeno ó metilo; Z es un enlace sencillo carbono-carbono, un doble enlace carbono-carbono ó un grupo 1 α ,2 α -metilénico; advirtiéndose que Z es un grupo metileno cuando R^1 es fluor ó cloro ó cuando R^1 es hidrógeno y R^2 y R^3 se toman en conjunto y advirtiéndose también que R^8 es metilo cuando Z es un doble enlace ó un grupo metileno.

5
10 La línea ondulada en la posición C-16 indica que el sustituyente R^3 puede estar en cualquiera de las configuraciones α ó β .

15 Includos dentro de la presente invención están los 6-gem-difluoro esteroides sustituidos opcionalmente en C-1 α ,2 α con un grupo metileno, en C-16 α con hidroxilo ó metilo, en C-16 β con metilo, en C-16 con metileno, en C-17 α con hidroxilo ó el éster del mismo y C-21 con fluor ó cloro; e insaturados opcionalmente en C-1,2. Los presentes nuevos 6-gem-difluoro esteroides están también sustituidos opcionalmente con un grupo acetal ó cetal uniendo las posiciones -
20 16 α ,17 α .

25 Los nuevos 6-gem-difluoro esteroides de la presente invención poseen actividad progestacional, y de acuerdo con esto son útiles en el control de la fertilidad, de las dismenorrea, en tratamiento de sangrados uterinos y en padecimientos en los cuales se emplean agentes progestacionales. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por rutas farmacológicas conocidas, tales como por
30 via oral, parenteral ó semejantes. La unidad de dosis dependerá de diversos factores incluyendo el tipo de padecimiento.

377060



MAY. 1970

- 4 -

1 to que está siendo tratado, condición física de la paciente
y la respuesta de la paciente a la unidad de dosis. Se em-
5 plea generalmente una dosis de aproximadamente 0,002 a apro-
ximadamente 0,33 mg. por kilogramo de peso corporal. Los -
compuestos se dan en formas convencionales, tales como pí-
doras, polvos, grageas, jarabes, soluciones, suspensiones
y cápsulas; solos ó en combinación con excipientes farmaceu-
ticamente aceptables. Excipientes farmacéuticamente acepta-
bles representativos son: lactosa, magnesio, estearatos,
10 agua y solución salina.

El término "alquilo inferior" indica un grupo que
comprende un hidrocarburo alifático de cadena lineal ó rami-
ficada de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquilo inferior-
res típicos incluyen metilo, etilo, isopropilo, butilo, he-
15 xilo, etc. El término "alquilo inferior halogenado" indica
un alquilo inferior sustituido con uno ó más átomos de haló-
geno, de preferencia, fluor ó cloro. Grupos alquilo inferior-
res halogenados representativos son triclorometilo, trifluo-
rometilo, fluorometilo, diclorometilo, 2,2,2-trifluoroeti-
20 lo, 3-bromopropilo, 4-cloro-4-fluoro butilo, 5,5,-dicloro-
pentilo, y 6,6-difluorohexilo.

El término "cicloalquilo monocíclico" indica un
grupo integrado por un hidrocarburo cíclico de 5 a 6 átomos
de carbo, i.e., ciclopentilo y ciclohexilo. El término "al-
25 quilo inferior cicloalquilo monocíclico" indica un grupo al-
quilo inferior sustituido con un sustituyente cicloalqui-
lo, tal como ciclopentilmetilo ó 2-ciclohexiletilo.

El término "arilo monocíclico" designa un grupo
fenilo sustituido opcionalmente con uno ó tres grupos de -
30 alquilo inferior, hidroxil, fluor, cloro ó grupos alquiloxi

377060



1970

1 inferiores. Aros monocíclicos representativos son fenilo, tolilo, 2,5-dihidroxifenilo, fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo y 3,5-dietilfenilo.

5 Los terminos "heterocíclico monocíclico" e "ilide no heterocíclico monocíclico" indican moléculas de anillo de 5 a 6 átomos de carbono conteniendo 1 ó 2 átomos de oxígeno, nitrógeno ó azufre en el anillo. Heterocíclicos monocíclicos típicos incluyen furano, morfolina, piperidina, piperolidina, etc. Ilidenos heterocíclicos monocíclicos incluyen tetrahydrofuranilideno, piridilideno, 1-tia-1-óxido-4,4-ciclohexilideno y los semejantes.

10 Los términos "alquilo inferior arilo monocíclico" y "alquilo inferior heterocíclico monocíclico" indican alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo arilo monocíclico ó heterocíclico monocíclico; tal como bencilo, fenetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, y 2-(4'-piperidino)etilo.

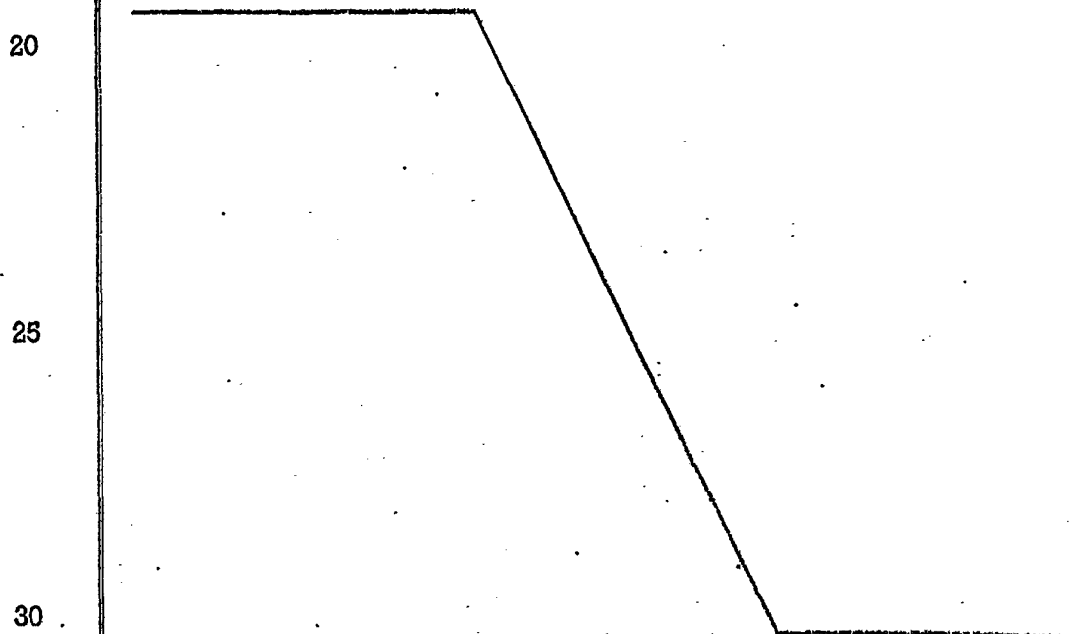
15 El término "éster convencionalmente hidrolizable" como se usa aquí indica aquellos grupos ésteres hidrolizables empleados convencionalmente en el campo de los esteroides, de preferencia aquellos derivados de los ácidos carboxílicos hidrocarbonados. El término "ácido carboxílico hidrocarbonado" define ambos ácidos carboxílicos hidrocarbonados sustituidos e insustituidos. Los ácidos pueden estar -
20 completamente saturados ó poseer variados grados de insaturación (incluyendo la aromática), pueden ser de cadena lineal, ramificada ó estructura cíclica y preferiblemente contener de 1 a 12 átomos de carbono. Además, pueden estar sustituidos por grupos funcionales, por ejemplo, hidróxi, alcoxi
25 conteniendo hasta 6 átomos de carbono, aciloxi contien

377060⁶



1 do hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno, y
similares, unidos a la cadena principal hidrocarbonada. Es-
teres convencionalmente hidrolizables típicos incluidos así
dentro de la extensión del término y la presente invención
5 son acetato, propionato, butirato, valerianato, caproato,
enantato, caprilato, pelargonato, acrilato, undecanoato, feno-
xiacetato, benzoato, fenilacetato, difenilacetato, dietil-
acetato, trimetilacetato, t-butilacetato, trimetilhexanoato,
metilneopentilacetato, ciclohexilacetato, ciclopentilpropio-
10 nato, adamantato, glicolato, metoxiacetato, hemisuccinato,
hemiadipato, hemi- β, β -dimetilglutarato, acetoxiacetato, 2-
cloro-4-nitrobenzoato, aminoacetato, dietilaminoacetato, -
piperidinoacetato, β -cloropropionato, tricloroacetato, β -clo-
robutirato, etc.

15 Los nuevos gem-difluoro compuestos de la presente
invención se preparan a partir de los correspondientes 6-fluo-
ro compuestos. El nuevo proceso de la presente invención se
puede ilustrar por la secuencia de reacciones siguiente:





377060

1

5

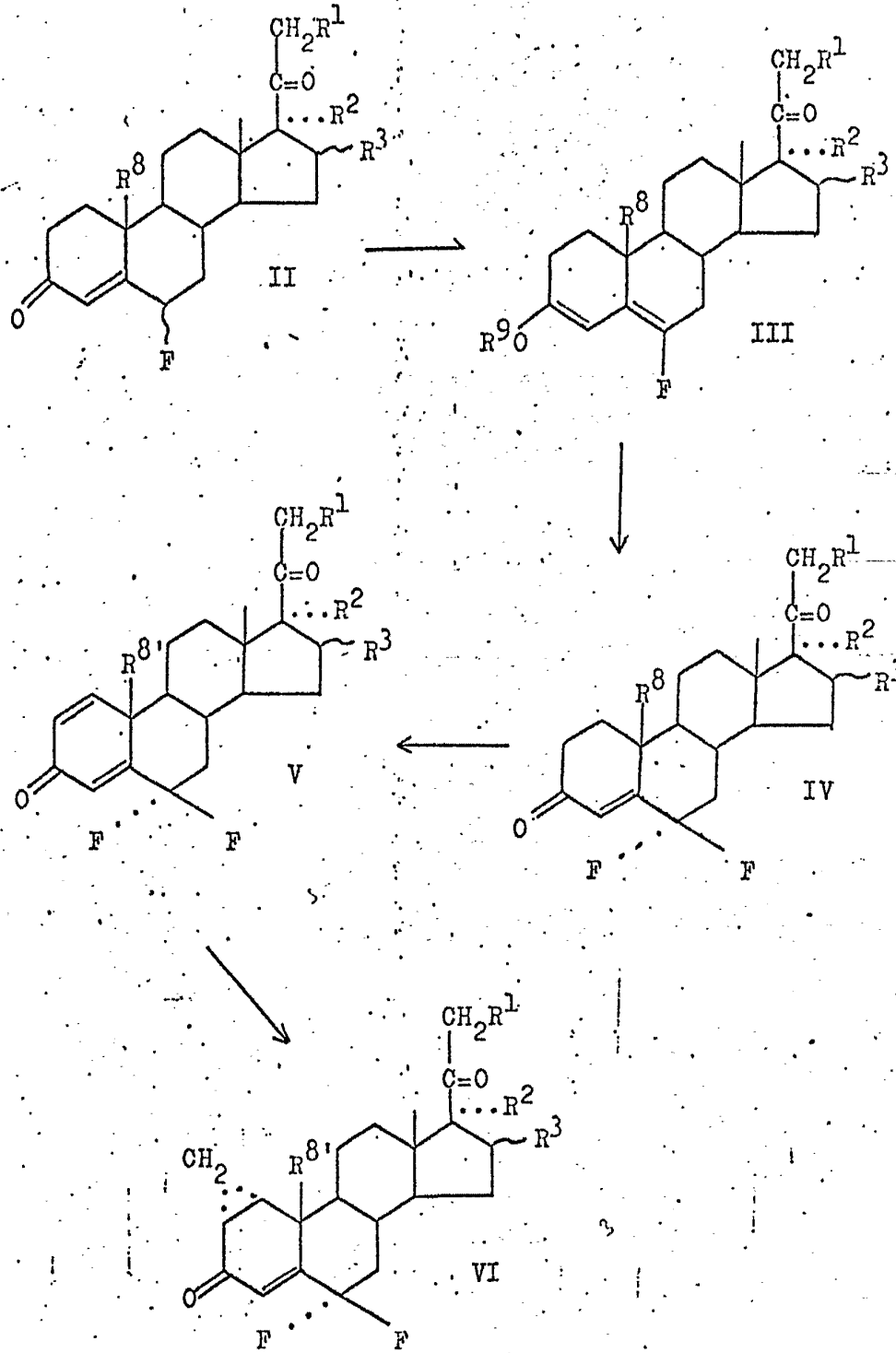
10

15

20

25

30



8
377060



1 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^8 son como ya se definió, R^8 es metilo, R^9 es alquilo inferior de preferencia metilo ó etilo.

5 Los presentes nuevos 6-gem-difluoro esteroides, los compuestos de fórmula I, se pueden preparar a partir de los correspondientes 6-fluoro esteroides, los compuestos de fórmula II, en 2 a 4 pasos. En el primer paso, los 3-alcoxy- $\Delta^{3,5}$ -6-fluro esteroides, los compuestos de fórmula III, se preparan a partir de los correspondientes 6-fluoro esteroides de partida, los compuestos de fórmula II. En el segundo paso los nuevos 6-gem-difluoro esteroides, los compuestos de fórmula IV, se preparan a partir de los correspondientes compuestos de fórmula III según los nuevos procesos descritos en la presente invención. En el tercer paso, los nuevos $\Delta^{1,4}$ -6-gem-difluoro esteroides, los compuestos de fórmula V se preparan a su vez a partir de los correspondientes nuevos compuestos de fórmula IV. En el cuarto paso, los nuevos 1 α ,2 α -metilen-6-gem-difluoro esteroides, los compuestos de fórmula VI, se preparan a partir de los correspondientes nuevos compuestos de fórmula V. Los nuevos compuestos de fórmula I, donde R^6 es el grupo R^7 $\frac{H}{\cdot}$; se preparan a partir de los compuestos de fórmulas IV, V y VI por reducción selectiva del grupo 3-ceto del último y esterificación ó esterificación de los 3 β -hidroxi compuestos resultantes como se requiere.

25 Los compuestos de fórmula III, los 3-enoléteres de los 6-fluoro esteroides de partida de fórmula II, se preparan a partir de los compuestos de fórmula II por técnicas convencionales conocidas en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II se tratan con un ortoformiato de alquilo, de preferencia ortoformiato de metilo u ortoformia

30



377060

1 to de etilo, en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, etc. en un disolvente orgánico inerte no acuoso, de preferencia anhidro, para dar los compuestos de fórmula III.

5 Los compuestos de fórmula III se aíslan entonces - por técnicas convencionales; por ejemplo, la mezcla reaccionante se neutraliza con una base acuosa y se agrega agua para solidificar los enoléteres. El sólido se filtra después.

10 Los compuestos de fórmula III se tratan entonces con fluoruro de perclorilo en un disolvente orgánico inerte no acuoso, de preferencia aprótico anhidro, como por ejemplo una N,N-dialquilamida carboxílica hidrocarbonada, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc., para producir los nuevos compuestos de fórmula IV. La reacción se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferentemente a temperatura ambiente. Se usa por lo menos un equivalente de fluoruro de perclorilo por equivalente del compuesto de Fórmula III, y generalmente se utilizan 2 ó más equivalentes de fluoruro de perclorilo.

20 Los nuevos 6-gem-difluoro esteroides, los compuestos de Fórmula IV, se aíslan por técnicas convencionales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se neutraliza cuidadosamente con una solución básica acuosa y el nuevo producto cristaliza agregando agua. El producto sólido se filtra. El producto se puede purificar después por disolución en un disolvente orgánico inerte, no miscible con el agua, como por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, ó un éter no miscible con el agua, tal como el éter dietílico; lavando con agua a neutralidad, secando y -

25

30

377060

20 MAY.



1 evaporando a sequedad. El producto se puede purificar por
recristalización, cromatografía, etc. Los nuevos compues-
tos de fórmula IV son los nuevos 6-gem-difluoro esteroides
de fórmula I donde Z es un enlace sencillo carbono-carbono.

5 El 6-fluor de los 6-fluoro esteroides de partida
de fórmula II está en cualquiera de las configuraciones α ó
 β . El Presente proceso es aplicable a esteroides de partida
que poseen el fluor ya sea en la configuración 6α ó 6β .

10 La insaturación de C-1, el doble enlace C-1,2, se
introduce en los nuevos compuestos de fórmula IV por tecni-
cas convencionales para producir los nuevos $\Delta^{1,4}$ compuestos
de formula V. Por ejemplo, los nuevos compuestos de fórmu-
la IV se pueden refluir con dióxido de selenio en presen-
cia de t-butanol y piridina, ó refluir con dióxido de sele-
15 nio y clorobenceno, ó refluir con 2,3-dicloro-5,6-diciano-
1,4-benzoquinona para dar los compuestos de fórmula V. Los
compuestos de fórmula V son los nuevos 6-gem-difluoro este-
roides de fórmula I, donde Z es un doble enlace carbono-car-
bono.

20 Los compuestos de fórmula V se aíslan por tecni-
cas convencionales. Por ejemplo, la mezcla reaccionante 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 se pue-
den purificar después por recristalización, cromatografía,
25 etc.

30 El grupo $1\alpha,2\alpha$ -metileno se introduce en los nue-
vos compuestos de fórmula V por técnicas convencionales pa-
ra producir los correspondientes nuevos $1\alpha,2\alpha$ -metilen com-
puestos de fórmula VI. Por ejemplo, los nuevos compuestos

377060

20



1 de fórmula V se tratan con metiluro de dimetilsulfoxonio en
una solución sulfóxido de dimetilo a temperaturas desde --
aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C. El metiluro de
5 dimetilsulfoxonio se prepara por reacción del cloruro ó yoduro de trimetilsulfoxonio en sulfóxido de dimetilo con un
hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de potasio ó hi
druro de sodio bajo una atmósfera inerte.

Los compuestos de fórmula VI se aislan por técnicas
convencionales, por ejemplo, la mezcla reaccionante se
10 diluye con agua y extrae con un disolvente orgánico inerte,
no miscible con el agua. Los extractos orgánicos se combinan,
se lavan con agua hasta neutralidad, se secan y evaporan.
El producto crudo se cristaliza para eliminar cualquier
isómero 1 β ,2 β -metileno que pueda existir.

15 La unidad 3 β -hidroxi se introduce en los compuestos de fórmula IV, V y VI por reducción selectiva del último con hidruro de boro y sodio en un éter, tal como tetrahidrofurano. El grupo 3 β -hidroxi puede ser a su vez esterificado ó eterificado por métodos convencionales. Por ejemplo,
20 los grupos 3 β -hidroxi se pueden esterificar con un anhídrido de ácido carboxílico, tal como anhídrido acético, en piridina. La unidad 3 β -hidroxi puede ser también eterificada por tratamiento con dihidropirano ó dihidrofurano en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido p-toluensulfónico en un disolvente orgánico inerte como un éter ó un
25 disolvente hidrocarbonado.

Los 6-fluoro esteroides de partida empleados en el presente proceso y usados para preparar los presentes
nuevos 6-gem-difluoro esteroides se describen en la literatura y en patentes norteamericanas y extranjeras. Por ejemplo,
30

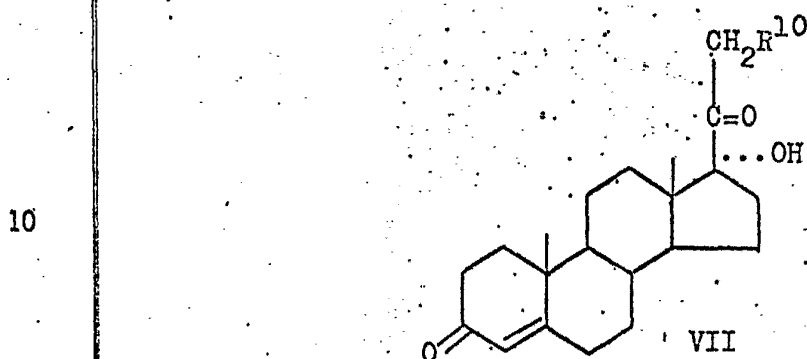
377060

20



1 plo, ver las patentes norteamericanas 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.

5 Además, los 6-fluoro-esteroides de partida se pue-
 den preparar por técnicas convencionales bien conocidas en
 el campo de los esteroides de la fórmula siguiente:



donde R¹⁰ es hidrógeno ó hidroxilo.

15 Por ejemplo, el fluor en la posición 6, se intro-
 duce tratando un 6-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ esteroide con fluoruro de -
 perclorilo en dimetilformamida.

20 El grupo 16-metilo se introduce tratando el corres-
 pondiente Δ^{16} -20-ceto esteroide con bromuro de metilmagnesio
 en presencia de cloruro cuproso en un éter como tetrehidro-
 furano. El Δ^{16} -20-ceto esteroide se obtiene preparando la
 3,20-bis-semicarbazona de un 3,20-diceto-17 α -hidroxi-este-
 roide, tratándola con ácido acético glacial y anhídrido áce-
 tico y luego haciendo reaccionar el producto resultante con
 ácido pirúvico acuoso.

25 Un Δ^{16} -16-metil esteroide y 16-metilen esteroides
 se preparan tratando el correspondiente Δ^{16} -20-ceto esteroi-
 de con diazometano y luego pirolizando el producto resultan-
 te para dar la mezcla del 16-metilen esteroide y el Δ^{16} -me-
 til esteroide. Los dos productos se separan por métodos -
 30 convencionales tales como cristalización ó cromatografía.

377060



1970

1 El grupo 17 α -hidroxi se introduce en combinaci3n
con el grupo 16-metilo tratando primero el correspondiente
5 Δ^{16} -16-metil esteroide con per3xido de hidr3geno, en un me-
dio b3sico acuoso, despu3s haciendo reaccionar el 16,17-3xi-
do-16-metil esteroide resultante con bromuro de hidr3geno -
en 3cido ac3tico glacial para dar el correspondiente 16-me-
tilen-17-hidroxi esteroide que se hidrogena empleando un ca-
talizador de paladio para producir el correspondiente 16-me-
til-17 α -hidroxi derivado. Se describen m3todos alternativos
10 para la preparaci3n de los 16-metilen esteroides en la pa-
tente norteamericana 3.168.537.

Los grupos 16 α ,17 α -hidroxi se introducen tratando
un derivado Δ^{16} esteroide con permanganato de potasio, ace-
tona y 3cido ac3tico.

15 Los grupos 16 α ,17 α -acetal 3 cetal se introducen -
tratando el correspondiente 16 α ,17 α -dihidroxi esteroide en
presencia de 3cido percl3rico con un alcanal inferior, tal
como paraldehido, propanal y hexanal; alcanal inferior halo-
genado, tal como hidrato de cloral, hemiacetal trifluoroace-
20 taldehido, hemiacetal etílico de heptafluorobutanal; una -
di(alquilo inferior)cetona, tal como acetona, dietilcetona,
dibutilcetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; una
di(alquilo inferior)cetona halogenada, tal como 1,1,1-tri-
fluoroacetona; una cicloalcanona tal como ciclopentanona,
25 ciclohexanona, ciclobutanona y ciclodexanona; mono y dici-
cloalquilcetona, tales como ciclohexilmetilcetona y dicitro-
propilcetona, un aldehido arom3tico monocíclico tal como -
benzaldehido; halobenzaldehidos (v.g., p-clorobenzaldehido
y p-fluorobenzaldehido), alcoxi inferior benzaldehidos (v.
30 g., o-anisaldehido), di(alcoxi inferior)benzaldehidos, (v.

377060



1 g., veratraldehido), hidroxibenzaldehidos, (v.g., salicilal
dehido), dihidroxibenzaldehidos (v.g., resorcilaldehido), al
quilo inferior benzaldehidos (v.g., m-tolualdehido y p-etil
benzaldehido), di(alquilo inferior)benzaldehidos (v.g., o,p-
5 dimetilbenzaldehido, acilamidobenzaldehidos (v.g., N-acetil
antranilaldehido), alcanales inferiores monocíclico aromáti
cos, tales como fenilacetaldehido, α -fenilpropionaldehido,
 β -fenilpropionaldehido, γ -fenilbutiraldehido, y sus deriva
dos sustituidos en el anillo aromático por halógeno, alcoxi
10 inferior, hidroxí, alquilo inferior, acilamido; aldehidos
heterocíclicos monocíclicos tales como picolinaldehidos, fur
fural, tiofeno carbonales y sus derivados sustituidos en el
anillo aromático por halógeno, alcoxi inferior, hidroxí y
alquilo inferior; un alcanal inferior monocíclico heteroci
15 clico tal como oxaciclopent-4-il acetaldehido; una cetona
(alquilo inferior) aromática monocíclica tal como acetofe
nona, propiofenona, butirofenona, valerianofenona, isocapro
fenona, cetonas (alquilo inferior) halofenílicas (v.g., p-
cloroacetofenona, p-fluoroacetofenona, p-cloropropiofenona
20 y p-fluoropropiofenona), (alcoxi inferior)fenil (alquilo in
ferior)cetonas (v.g. p-anisilmetilcetona), di(alcoxi inferior)
fenil (alquilo inferior)cetonas, hidroxifenil (alquilo infe
rior)cetonas, dihidroxifenil(alquilo inferior)cetonas (v.g. re
sacetofenona) (alquilo inferior)fenil (alquilo inferior)ceto
25 nas (v.g. metil p-tolilcetona), di(alquilo inferior)fenil (al
quilo inferior)cetonas (v.g. o,p-xililmetilcetona) y acilami
dofenil(alquilo inferior)cetonas (v.g. N,p-diacetilánilinas), benzo
fenona y sus derivados mono ó bis sustituidos por fluor ó
cloro, alcoxi inferior, hidroxí, alquilo inferior ó acila
30 mido; una alcanona inferior monocíclica aromática tal como

377060



1 1-fenil-3-butanona y 1-fenil-4-pentanona y sus derivados sus-
tituidos en el anillo aromático por cetonas heterocíclicas
monocíclicas tales como 2-acetilfurano, 2-benzoilfurano y
2-acetiltiofeno; alcanonas inferiores heterocíclicas mono-
5 cíclicas; y cetonas heterocíclicas monocíclicas tales como
aloxana; y ácidos oxoalcanoicos inferiores tales como ácido
glioxílico, ácido pirúvico, ácido acetoacético, ácido β -ceto
propiónico, ácido α -cetobutírico, ácido levulínico, ácido
 β -cetocaproico y ácido β -cetocaprílico (así como las sales
10 y ésteres de los mismos, tales como ésteres alquílicos in-
feriores, v.g. metílico y etílico).

El cloro en C-21 se introduce tratando el 21-
hidroxi esteroide con un equivalente de trifenilfosfina en
tetracloruro de carbono, opcionalmente en presencia de di-
15 metilformamida ó dimetilacetamida, a aproximadamente la tem-
peratura ambiente.

El fluor en C-21 se introduce por tosilación de
un 21-hidroxi esteroide con cloruro de toilsulfonilo en piri-
dina, después refluendo el éster 21-tolil sulfonato resul-
20 tante con yoduro de sodio en acetona para obtener el corres-
pondiente 21-yodo esteroide; y refluendo finalmente el úl-
timo con fluoruro de potasio en etilenglicol.

Los grupos 17α -hidroxi se eterifican y esterifi-
can por métodos convencionales bien conocidos en este campo.
25 Por ejemplo, un 17α -hidroxi esteroide se eterifica tratándo-
lo con hidruro de sodio y luego haciéndolo reaccionar con
un haluro de alquilo, ó similares y un 17α -hidroxi esteroi-
de se esterifica tratándolo con un anhídrido de ácido en piri-
dina.

30 La insaturación de C-5,6 se introduce tratando el

377060



1970

1 correspondiente Δ^4 -3-ceto con cloranilo en una mezcla de -
acetato de etilo y ácido acético ó xileno bajo nitrógeno
mientras se refluje. La mezcla se calienta a reflujo por un
5 periodo de 20 horas a 100 horas. Cuando la reacción termina,
la mezcla reaccionante se deja enfriar y luego se lava con
soluciones de un hidróxido de metal alcalino, acuosas, frías.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar y -
simbolizar mejor la naturaleza de esta invención. Estos ejem-
10 plos se presentan solamente con el propósito de ejemplifi-
cación y no deben considerarse como una limitación en el -
campo de la invención.

EJEMPLO 1.

Parte A:

15 A una suspensión de 1 g. de 6 α -fluoro-16 α ,17 α -iso-
propilidendioxipregn-4-en-3,20-diona en 7,5 ml. de dioxano
libre de peróxidos, anhidro se le agregan 1,2 ml. de orto-
formiato de etilo recién destilado y 0,8 g. de ácido p-to-
luensulfónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente
por 15 minutos y luego se deja reposar a temperatura ambien-
20 te por 30 minutos. Luego se agregan 0,8 ml. de piridina, se-
guida de agua hasta que ocurre la solidificación. Este sólido
se filtra, se lava con agua y se seca al aire para dar
la 3-etoxi-6-fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-3,5-
dien-20-ona, que se recristaliza en 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-fluoro-16 α ,
17 α -isopropilidendioxipregna-3,5-dien-20-ona en 25 ml. de
dimetilformamida, enfriada a 20°C por 95 minutos. Después
30 se deja alcanzar lentamente a una temperatura de 25°C, la



MAY, 1970

377060

1 solución se vierte en agua y extrae con acetato de etilo.
Estos extractos se lavan con solución acuosa saturada de bi
carbonato de sodio y con agua a neutralidad, se secan sobre
sulfato de sodio y evaporan a sequedad para dar la 6 α ,6 β -
5 difluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona,
la cual se recristaliza en acetona-hexano.

De forma similar se obtiene la 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,
17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona cuando se emplea
la 6 β -fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-dio-
10 na en el proceso anterior del ejemplo 1 como el 6-fluoro es-
teroi de de partida.

Parte C:

Una mezcla de 1 g. de 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -iso-
propilidendioxipregn-4-en-3,20-diona, 50 ml. de t-butanol,
15 0,4 g. de dióxido de selenio recientemente sublimado y 0,2
ml. de piridina se refluyen bajo nitrógeno por 48 horas, se
enfria y filtra a través de Celita tierra de diatomeas. El
filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se di-
suelve en acetona. Esta solución se refluye en presencia de
20 carbón por una hora, se filtra a través de Celita tierra de
diatomeas y se evapora. El residuo se cromatografía enton-
ces en alúmina neutra para dar la 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -
isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

Siguiendo los procesos descritos en las partes A
25 y B, se preparan a partir de los correspondientes 6 α - ó 6 β -
fluoro esteroides los siguientes compuestos: 6 α ,6 β ,21-tri-
fluoro-16 α ,17 α -ciclohexilidendioxipregn-4-en-3,20-diona; -
6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-cloropregn-4-
en-3,20-diona; 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(4',4'-tetrahi-
30 dropiraniidendioxi)pregn-4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-



1970

377060

1 -16 α ,17 α -(3',3'-tetrahidrofuranilidendioxi)-21-cloropregn-
4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-21-cloro-16 α ,17 α -(4',4'-piri-
dilidendioxi)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 -difluo-
5 ro-21-cloro-16 α ,17 α -ciclopentilidendioxi)pregn-4-en-3,20-dio-
na; 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(3',3'-pentilidendioxi)pregn-
4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-21-cloro-16 α ,17 α -(2,2-buti-
lidendioxi)pregn-4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluo-
10 ro-16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendioxi)pregn-4-en-3,20-
diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,16 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendio-
xi)-19-norpregn-4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -ci-
clopentilidendioxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluo-
ro-16 α ,17 α -(2',2'-pentilidendioxi)-19-norpregn-4-en-3,20-
15 diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-tia-1'-6xido-4',4'-ciclo-
hexiliden)-19-norpregn-4-en-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,
17 α -(1'-tia-dioxido-4',4'-ciclohexilidendioxi)pregn-4-en-
3,20-diona; y 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(4',4'-piridilidendio-
xi)pregn-4-en-3,20-diona.

20 Empleado los nuevos Δ^4 -6-gem-difluoro compuestos
anteriores como materiales de partida en el proceso de la
Parte C se preparan respectivamente los nuevos $\Delta^{1,4}$ -6-gem-
difluoro esteroides siguientes: 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -
ciclohexilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluo-
25 ro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-
diona; 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(4',4'-tetrahidropirani-
lidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -
(3',3'-tetrahidrofuranilidendioxi)-21-cloropregna-1,4-dien-
3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-21-cloro-16 α ,17 α -(4',4'-piridi-
lidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β ,21-trifluoro-
30

377060



970

1 16 α ,17 α -(3',3'-hexilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona;
 6 α ,6 β -difluoro-21-cloro-16 α ,17 α -ciclopentilidendioxi-pregna-
 1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(3',3'-pentilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-21-cloro-16 α ,17 α -(2,2-butilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona; 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-tia-4',4'-ciclohexilidendioxi dióxido)pregna-1,4-dien-3,20-diona; y 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(4',4'-piridilidendioxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 2.

Los siguientes 3-ceto- $\Delta^{1,4}$ -6-gem-difluoro esteroides se preparan a partir de los correspondientes 3-ceto- Δ^4 -6 α - y/o 6 β -fluoro esteroide empleando los últimos como materiales de partida en el proceso de la Parte A del ejemplo 1, y empleando subsecuentemente los $\Delta^{3,5}$ -3-etoxi esteroides resultantes como materiales de partida en el proceso de la Parte B del ejemplo 1 y seguidamente los Δ^4 -3-ceto-6-gem-difluoro esteroides resultantes como materiales de partida en el proceso de la Parte C del ejemplo 1.

6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(3',3'-pentilidendioxi)-21-cloro-pregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(difenilmetilendioxi)-21-cloro-pregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-21-cloro-16 α ,17 α (ciclohexilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(dicielopentilmetilendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -ciclopentilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona;

377060



1970

- 1 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-tia-4',4'-ciclohexilidendi-
dioxi)-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(N-metil-4',4'-piperidilidendi-
21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 5 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(4',4'-piperidilidendi-
na-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-tia-4',4'-ciclohexilidendi-
21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-metil-1'-fenilmetilendi-
10 cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metilmetilendi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-etil-1'-fenilmetilendi-
15 ropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(ciclohexilidendi)pregna-1,4-dien
-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(N-metil-4',4'-piperidilidendi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(4',4'-tetrahidopirani-
20 lidenendi)pregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-(3',3'-tetrahidofuranilidendi)pregna-1,4-
dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(3',3'-pentilidendi)pregna-1,4-
dien-3,20-diona;
- 25 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(4',4'-tetrahidopirani-
lidenendi)-
21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(2',2'-hexilidendi)pregna-1,4-
dien-3,20-diona; y
- 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(2'-tia-3',3'-ciclohexilidendi-
30 xi dióxido)pregna-1,4-dien-3,20-diona.



Y. 1970

377060

EJEMPLO 3.

Parte A:

A una suspensión de 1 g. de 6 α -fluoro-16 α -metilpregn-4-en-3,20-diona en 7,5 ml. de dioxano libre de peróxidos, anhidro, se le agregan 1,2 ml. de ortoformato de etilo recientemente destilado y 0,8 g. de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 15 minutos y se deja reposar a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego se agregan 0,8 ml. de piridina seguida de agua hasta que ocurre la solidificación. Este sólido se filtra, se lava con agua y se seca al aire para dar la 3-etoxi-6-fluoro-16 α -metilpregna-3,5-dien-20-ona, la cual se recristaliza en acetona-hexano.

Parte B:

Se pasa una corriente de fluoruro de perclorilo a través de una solución de 1 g. de 3-etoxi-6-fluoro-16 α -metilpregna-3,5-dien-20-ona en 25 ml. de dimetilformamida, se enfria a 0 $^{\circ}$ C por 5 minutos. Después se deja que alcance lentamente una temperatura de 20 $^{\circ}$ C, la solución se vierte en agua y extrae con acetato de etilo. Estos extractos se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para dar la 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metilpregn-4-en-3,20-diona, la cual se recristaliza en acetona-hexano.

Parte C:

Una mezcla de 0,5 g. de 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metilpregn-4-en-3,20-diona, 10 ml. de dioxano y 0,35 g. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona se refluje por 10 horas. La mezcla se enfria, se filtra y se avapora a sequedad.

377060



1970

1 El residuo se disuelve en acetona y esta solución se filtra a través de 10 g. de alúmina y se concentra para dar las -
6 α ,6 β -difluoro-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

5 De forma similar se preparan los nuevos $\Delta^{1,4,6}$ -gem-difluoro esteroides siguientes a partir de los correspondientes $\Delta^{4,6}$ -difluoro esteroides por medio del proceso descrito anteriormente:

6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxi-16 β -metil-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

10 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona;

15 6 α ,6 β ,21-trifluoro-17 α -hidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -valerianiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

20 6 α ,6 β ,21-trifluoro-17 α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β ,21-trifluoropregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -valerianiloxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

25 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α -metil-17 α -valerianiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona;

6 α ,6 β ,21-trifluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;

30 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -butiriloxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;

377060



MAY 1976

- 1 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16-metilen-17 α -valerianiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxi-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 5 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 10 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -valerianiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 15 6 α ,6 β -difluoro-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -dietilaminoacetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 20 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α - β -clorobutiriloxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-17 α -acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 6 α ,6 β -difluoro-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona;
- 25 6 α ,6 β ;21-trifluoro-16-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona; y
- 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -ciclopentilpropionato-21-cloropregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 4.

30 Los siguientes 3-ceto- Δ^4 -6-gem-difluoro esteroides se preparan a partir de los correspondientes 3-ceto- Δ^4 -

377060



1 6 α -, y/o 6 β -fluoro esteroides empleando los últimos como ma
teriales de partida en el proceso del ejemplo 3 y empleando
subsecuentemente los 3-etoxi- $\Delta^{3,5}$ -esteroides resultantes co
mo materiales de partida en el proceso de la Parte B del -
5 ejemplo 3:

6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-
diona;

6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -valerianiloxi-19-norpregn-4-
10 en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -valerianiloxipregn-4-en-3,20-
diona;

6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-17 α -acetoxipregn-4-en-3,20-diona;

15 6 α ,6 β -difluoro-16 β -metil-19-norpregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16 α -metilpregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -valerianiloxi-19-norpregn-4-
en-3,20-diona;

20 6 α ,6 β ,21-trifluoro-16-metilenpregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxi-21-cloropregn-4-en-
3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-19-norpregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-4-en-3,20-diona;

25 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -dihidroxipregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β ,21-trifluoro-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-17 α -fenilacetoxipregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 β -metil-17 α -trimetilhexanoato-19-nor-
pregn-4-en-3,20-diona;

30 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hemisuccinoiloxi-21-cloro-19-



Y. 1970

377060

1 norpregn-4-en-3,20-diona;

6 α ,6 β -difluoro-16-metil-17 α -adamantiloxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona.

EJEMPLO 5:

5 Se agregan 3,6 g. de 6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona a una solución de 25 moles de metiluro de dimetilsulfoxonio en 50 ml. de sulfóxido de dimetilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 22 horas bajo nitrógeno. La mezcla reaccionante se diluye con agua y el precipitado resultante se filtra. El material sólido se disuelve en éter-acetato de etilo y se lava con --
10 agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente para dar 4,5 g. de material. El material se cromatografía sobre alúmina neutra eluyendo con benceno y benceno-cloroformo 4:1 para dar la 1 α ,2 α -metilen- 6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

15 De forma similar la unidad 1 α ,2 α -metilen se puede introducir en los nuevos 6 α ,6 β -difluoro-1,4-esteroides-preparados en los ejemplos 1-3. Por ejemplo los siguientes
20 nuevos 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro esteroides se preparan a partir de los correspondientes Δ^1 -6 α ,6 β -difluoro esteroides mediante el proceso descrito anteriormente.

1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona;

25 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-17 α -acetoxipregn-4-en-3,20-diona;

1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -valerianiloxi-pregn-4-en-3,20-diona;

30 1 α ,2 α -metilen- 6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3,20-diona;

-26
377060



MAY. 1970

- 1 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(1'-metil-1'-fenilmetilendioxi)pregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α -metil-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona;
- 5 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 β -metil-17 α -caproiloxipregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
- 10 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β ,21-trifluoro-16-metilenpregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -ciclopentilidendioxi-pregn-4-en-3,20-diona;
- 15 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -acetoxipregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoropregn-4-en-3,20-diona;
- 20 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -valerianiloxipregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(piridilidendioxi)-pregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -(4',4'-tetrahidrofuranilidendioxi)pregn-4-en-3,20-diona;
- 25 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16-metilenpregn-4-en-3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α -acetoxipregn-4-en-3,20-diona;
- 30 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -dihidroxipregn-4-en-



377060

- 1 3,20-diona;
- 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -acetoxipregn-4-en-3,20-diona; y
- 5 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-17 α -valerianiloxipregn-4-en-3,20-diona.

EJEMPLO 6.

Una solución de 1 g. de 6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona en 50 ml. de tetrahidrofurano se agrega en un periodo de 30 minutos a una suspensión agitada de 1 g. de hidruro de litio y aluminio en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro y esta mezcla se calienta a reflujo por 2 horas. A la mezcla se le agregan cuidadosamente 5 ml. de acetato de etilo y 2 ml. de agua. En seguida se agrega sulfato de sodio, la mezcla se filtra y el sólido así colectado se lava con acetato de etilo caliente. Las soluciones orgánicas combinadas se evaporan entonces para dar la 3 β ,17 α -dihidroxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-19-norpregn-4-en-20-ona que puede purificarse después por recristalización en acetona-hexano.

De forma similar se pueden reducir selectivamente los nuevos 6-gem-difluoro esteroides de los ejemplos 1-5 para dar los correspondientes 3 β -hidroxi-6-gem-difluoro esteroides. Por ejemplo:

- 25 3 β -hidroxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-20-ona;
- 1 α ,2 α -metilen-3 β -hidroxi-6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -valerianiloxipregn-4-en-20-ona;
- 1 α ,2 α -metilen-3 β -hidroxi-6 α ,6 β -difluoro-16 β -metil-17 α -acetoxi-21-cloropregn-4-en-20-ona; y
- 30 1 α ,2 α -metilen-3 β -hidroxi-6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(1'-fe-

377060



AY. 1970

1 nil-1'-metilmetilendioxi)pregn-4-en-20-ona, se preparan res-
pectivamente a partir de:

6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-
3,20-diona;

5 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -valerianiloxi-
pregn-4-en-3,20-diona;

1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16 β -metil-17 α -acetoxi-21-cloro
pregn-4-en-3,20-diona; y

10 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β ,21-trifluoro-16 α ,17 α -(1'-fenil-1'-metil-
metilendioxi)pregn-4-en-3,20-diona.

EJEMPLO 7.

15 Se agregan 2 ml. de dihidropirano a una solu-
ción de 1 g. de 3 β ,17 α -dihidroxi-6 α ,6 β -difluoro-16-metilen
-19-norpregn-4-en-3,20-diona en 15 ml. de benceno. Se des-
tila aproximadamente 1 ml. para eliminar humedad y se agre-
gan 0,4 g. de cloruro de p-toluensulfonilo a la solución
enfriada. Esta mezcla se deja reposar a temperatura ambien-
te por 4 días y luego se lava con solución acuosa de carbo-
nato de sodio y agua, se seca y evapora. El residuo se cromatografía
20 sobre alúmina neutra, eluyendo con hexano para dar
la 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -
hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona que se recristaliza de
pentano.

25 Analogamente empleando dihidrofurano en lugar de
dihidropirano en el proceso anterior, se obtiene la 3 β -te-
trahidrofuran-2'-iloxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxi-
19-norpregn-4-en-3,20-diona.

Mediante el proceso anterior los siguientes com-
puestos:

30 1 α ,2 α -metilen-3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6 α ,6 β -difluoro-



377060

1 16 α ,17 α -ciclohexiliden-21-cloropregn-4-en-20-ona;
 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -
 caproiloxipregna-1,4-dien-20-ona;
 1 α ,2 α -metilen-3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6 α ,6 β ,21-trifluo
 5 ro-16-metilen-17 α -hidroxipregn-4-en-20-ona; y
 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6 α ,6 β -difluoro-17 α -acetoxipregn
 4-en-20-ona, se preparan respectivamente a partir de:
 1 α ,2 α -metilen-3 β -hidroxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α ,17 α -ciclohexi-
 lidendioxi-21-cloropregn-4-en-20-ona;
 10 3 β -hidroxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -caproiloxipregna-
 1,4-dien-20-ona;
 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β ,21 -trifluoro-16-metilen-17 α -hidroxi-
 pregn-4-en-20-ona; y
 3 β -hidroxi-6 α ,6 β -difluoro-17 α -acetoxipregn-4-en-20-ona.

15 EJEMPLO 8.

Una mezcla de 1 g. de 3 β ,17 α -dihidroxi-6 α ,6 β -di-
 fluoro-16 α -metil-19-norpregn-4-en-20-ona, 4 ml. de piridi-
 na y 2 ml. de anhídrido acético se deja reposar a tempera-
 tura ambiente por 15 horas. La mezcla se vierte sobre agua
 20 y hielo y el sólido que se forma se filtra, se lava con -
 agua y se seca para dar la 3 β -acetoxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -
 metil-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-en-20-ona que se purifica
 después por recristalización en acetona-hexano.

25 Empleando en forma similar el anhídrido de propio-
 nilo, anhídrido de valerianilo y anhídrido de caproilo en -
 lugar de anhídrido acético en el procedimiento anterior se
 obtienen respectivamente los siguientes compuestos:

3 β -propioniloxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxi-19-
 norpregn-4-en-20-ona;

30 3 β -valerianiloxi-6 α ,6 β -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxi-19-



MAY. 1970

377060

1

norpregn-4-en-20-ona; y

3β-caproiloxi-6α,6β-difluoro-16α-metil-17α-hidroxi-19-norpregn-4-en-20-ona.

5

Por medio del proceso descrito anteriormente los 3β-hidroxi esteroides preparados en el ejemplo 6 se pueden esterificar de forma similar. Por ejemplo:

1α,2α-metilen-3β-acetoxi-6α,6β-difluoro-16-metilen-17α-valerianiloxipregn-4-en-20-ona se prepara a partir de

10

1α,2α-metilen-3β-hidroxi-6α,6β-difluoro-16-metilen-17α-valerianiloxipregn-4-en-20-ona por medio del proceso anterior.

EJEMPLO 9.

15

Por medio de los procesos descritos en la Parte A y Parte B del ejemplo 3, los compuestos 6α,6β-difluoro-16α-metil-17α-acetoxipregn-4-en-3,20-diona, 6α,6β-difluoro-16α-metil-17α-hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona, 6α,6β-difluoro-16α-metil-17α-acetoxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona, 6α,6β-difluoro-16α-metilpregn-4-en-3,20-diona, 6α,6β-difluoro-16α-metil-17α-valerianiloxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona, y 6α,6β-difluoro-16α-metil-17α-valerianiloxipregn-4-en-3,20-

20

diona se preparan respectivamente a partir de 6α-fluoro-16α-metil-17α-acetoxipregn-4-en-3,20-diona, 6α-fluoro-16α-metil-17α-hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona, 6α-fluoro-16α-metil-17α-acetoxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona, 6α-fluoro-16α-metilpregn-4-en-3,20-diona, 6α-fluoro-16α-metil-17α-valerianiloxi-21-cloropregn-4-en-3,20-diona y 6α-fluoro-16α-metil-17α-valerianiloxipregn-4-en-3,20-diona.

25

En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

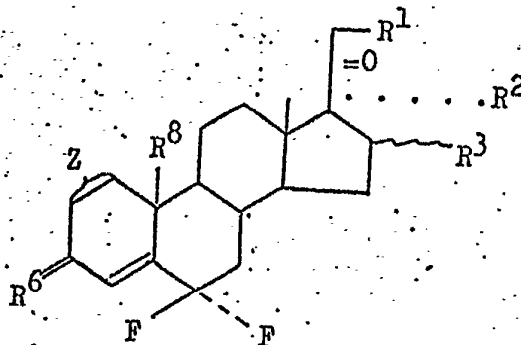


MAY. 1970

377060

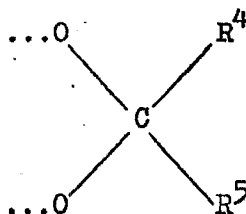
- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para preparar nuevos derivados gem-difluoro esteroides de fórmula:



10 donde R¹ es hidrógeno, fluor o cloro, R² es hidrógeno, hidroxí o un éster convencionalmente hidrolizable; R³ es hidrógeno, hidroxí, metilo o metileno; advirtiéndole que R³ es metilo o metileno cuando R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, hidroxí o un éster convencionalmente hidrolizable y Z es

15 un simple o doble enlace carbono-carbono; R² y R³ tomados en conjunto son el grupo



20 cada uno de los R⁴ y R⁵, independientemente uno de otro, es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, cicloalquilo monocíclico, alquilo inferior cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, alquilo inferior arilo monocíclico, heterocíclico monocíclico, alquilo inferior heterocíclico monocíclico; ó R⁴ y R⁵ tomados en conjunto con los átomos de carbono a los cuales están unidas son cicloalquilideno monocíclico o ilideno heterocíclico monocíclico; R⁶ es O= ó el grupo R⁷ $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$; R⁷ es hidroxí, éster convencionalmente hidrolizable, tetrahidrofuran-2'-iloxi o tetrahi-

25
30



377060

1 dropiran-2'-iloxi; R⁸ es hidrógeno o metilo; Z es un enla-
ce sencillo carbono-carbono, un doble enlace carbono-carbo-
no o un grupo 1 α ,2 α -metileno, advirtiendo que Z es un grupo
1 α ,2 α -metileno, cuando R¹ es fluor ó cloro; ó cuando R¹ es
5 hidrógeno y R² y R³ se toman en conjunto y advirtiendo que
R⁸ es metilo cuando Z es un doble enlace carbono carbono ó
metileno; que consiste en:

10 a) tratar un $\Delta^{3,5}$ -3-alcoxi-6-fluoro-esteroide
con floruro de perclorilo para preparar el correspondiente
 Δ^4 -3-ceto-6 α ,6 β -difluoro esteroide, y si se desea,

b) dehidrogenar un 10-metil esteroide del pa-
so a) para preparar el correspondiente 1,2-dehidro compues-
to del mismo, y si se desea,

15 c) tratar un compuesto del paso b) con metilu-
ro de dimetilsulfoxonio para preparar el correspondiente
1 α ,2 α -metileno compuesto del mismo, y si se desea,

d) reducir un compuesto de los pasos a), b) ó
c) para formar el correspondiente 3 β -hidroxi compuesto del
mismo y, si se desea,

20 e) esterificar o eterificar un compuesto del
paso d) para preparar el correspondiente 3 β -éster ó éter del
mismo.

25 2. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula se-
gún la Reivindicación 1, donde R² es hidrógeno, hidroxi, ace-
toxi o valerianiloxi; y cada uno de los R⁴ y R⁵ es, indepen-
dientemente uno de otro metilo, etilo, propilo, butilo o fe-
nilo; ó R⁴ y R⁵ considerados en conjunto con los átomos de
carbono a los cuales están unidas son ciclopentilideno, ci-
clohexilideno, 4',4'-tetrahidropiranilideno, 4',4'-piperi-
30

377060



1970

1 dilideno, N-metil-4',4'-piperidilideno, N-etil-4',4'-piperidilideno, 1'-tia-4'-4'-ciclohexilideno, 1'-tia-4',4'-ciclohexilidenoxido ó 1'-tia-4',4'-ciclohexilidendioxido.

5 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

10 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

15 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar 6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxi-1 α ,2 α -metilenpregn-4-en-3,20-diona.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

20 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

25 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de 6 α ,6 β -difluoro-16-metilen-17 α -hidroxipregn-1,4-dien-3,20-diona.

30 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de 1 α ,2 α -metilen-6 α ,6 β -difluoro-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

377060



1970

1

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de $1\alpha, 2\alpha$ -metilen- $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

5

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona.

10

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

15

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

20

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar $1\alpha, 2\alpha$ -metilen- $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

25

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona.

30

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar acetato y valerianato de $1\alpha, 2\alpha$ -metilen- $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivin-

377060



MAY. 1970

1 dicación 1 para preparar $1\alpha, 2\alpha$ -metilen- $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona.

22. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 para preparar $1\alpha, 2\alpha$ -metilen- $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-metil-1'-fenilmetilendioxi)pregn-4-en-3,20-diona.

23. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 para preparar $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metilpregn-4-
en-3,20-diona.

24. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 para preparar $6\alpha, 6\beta$ -difluoro- 16α -metilpregna-
1,4-dien-3,20-diona.

25. Se reivindica por último, como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS
GEM-DIFLUORO ESTEROIDES".

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

Madrid, 2 Marzo 1970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25

30