



Nº 345.997

345997

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA,

..... Panama.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-
..... CION DE ESTEROIDES 17 α -DIHALOCICLOPRO
..... PENIL-SUSTITUIDOS O 17 α -DIHALOCICLOPRO
..... PIL SUSTITUIDOS".

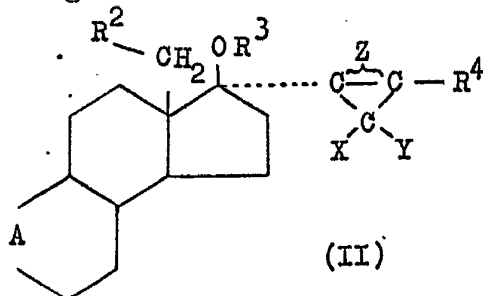
Prioridad: Patente n.º del

R/G.

345997 110

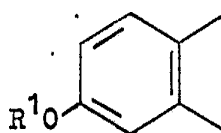
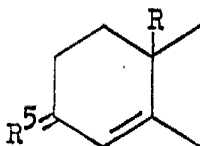


1 Este invento se refiere a nuevos esteroides y a procedimientos para su preparación. Más particularmente, este invento está dirigido a los esteroides de fórmula general:



donde A representa:

10



donde R es hidrógeno o metilo;

15

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, ciclohexilo, ciclohexilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado;

R² es hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo;

R³ es hidrógeno, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado;

20

R⁴ es hidrógeno, metilo o cloro;

R⁵ es un átomo de oxígeno o el grupo R⁶O—^H, donde R⁶ es hidrógeno, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado;

25

X e Y son cada uno de ellos cloro o flúor; y

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

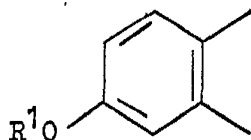
30

El grupo acilo carboxílico hidrocarbonado y el grupo aciloxi del presente invento contienen menos de 12 átomos de



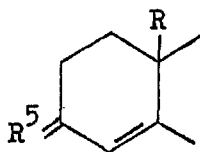
1 carbono y su estructura puede ser de cadena lineal, ramifi-
cada, cíclica o cicloalifática. Esta estructura puede ser
saturada, no saturada o aromática y puede estar optativamen-
te sustituida por grupos funcionales como hidroxilo, alcoxi-
5 lo de hasta 5 átomos de carbono, aciloxi de hasta 12 átomos
de carbono; nitro, amino, halógeno y similares. Por lo tan-
to, los ésteres típicos comprenden el acetato, propionato,
enantato, benzoato, trimetilacetato, terc-butilacetato, fe-
noxiacetato, ciclopentilpropionato, aminoacetato, β -cloro-
10 propionato, adamantato y similares.

Los nuevos esteroides de fórmula general II donde A
es



15 presentan actividad estrogénica y son útiles en el trata-
miento de diversas condiciones en las que tales agentes es-
tán indicados, tales como deficiencias de estrógeno, meno-
pausia y similares. Estos compuestos también pueden ser uti-
lizados en medicina veterinaria en la misma forma que los
20 estrógenos conocidos y en el control y regulación de la fer-
tilidad. Además, estos agentes presentan actividad antian-
drogénica. Pueden ser administrados en las formas farmacéu-
ticas usuales, a dosis apropiadas al estado que se está tra-
tando.

25 Los nuevos esteroides de fórmula general II donde A
es el grupo



345997¹ OC



1 descomposición de la sal. El producto se forma directamente
y puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción por
métodos convencionales. Análogamente pueden emplearse tam-
bién de forma similar otros reactivos que generan dihalocar-
5 benos, como trimetil(trifluormetil)estaño, fenil(triclorome-
til)mercurio, fenil(bromodichlorometil)mercurio y similares,
con yoduro sódico.

El material de partida requerido de fórmula I donde
Z' es un triple enlace se prepara fácilmente a partir del
10 correspondiente 17-ceto-derivado por métodos convencionales,
por ejemplo por tratamiento con acetileno y terc-butóxido
potásico, empleo de dicloroetileno y metil-litio, empleo de
haluros de alquinilmagnesio y similares. Los materiales de
partida donde Z' es un doble enlace se obtienen preferible-
15 mente a partir de los correspondientes compuestos 17 α -alqui-
nólicos mediante hidrogenación controlada, siguiendo procedi-
mientos usuales.

Los compuestos 17 β -hidroxi-17 α -alquenólicos o -17 α -
alquinólicos resultantes pueden convertirse en los corres-
20 pondientes derivados 17 β -aciloxi, 17 β -tetrahidropirani-
loxi o 17 β -tetrahidrofuraniloxi por métodos convencionales, an-
tes de poner en práctica el procedimiento de este invento o,
si se desea, pueden ser sometidos directamente al mismo y
eterificar o esterificar a continuación.

25 El sustituyente en la posición 3 del núcleo de estra-
trieno de los compuestos del presente invento puede ser un
grupo hidroxilo o un derivado eterificado, por ejemplo meto-
xi, tetrahidropirani-
loxi, etc., o esterificado, por ejemplo
acetoxi, benzoiloxi, etc., del mismo. Estos derivados pue-
30 den formarse antes de la reacción principal del presente in-

345997



1 vento o después de la misma, por procedimientos convenciona
les. Así, por tratamiento con un anhídrido de ácido apropia
do, como el anhídrido acético en piridina del 3,17 β -dihidro
xi-derivado dá presente invento se obtiene selectivamente el
5 derivado 3-aciloxi-17 β -hidroxilado. Utilizando un anhídrido
de ácido en presencia del ácido correspondiente y un catali
zador ácido como el ácido p-toluensulfónico se obtiene el
3,17 β -diaciloxi-derivado. Este diéster puede ser saponifica
do después selectivamente, por ejemplo utilizando bicarbona
10 to potásico metanólico, para dar el 3-hidroxi-17 β -aciloxi-
derivado correspondiente. Análogamente puede realizarse la
eterificación por procedimientos convencionales. Así, tra
tando con dihidropirano o dihidrofurano, en presencia de un
catalizador ácido como el ácido p-toluensulfónico, el cloru
15 ro de p-toluensulfonilo, el ácido dinitrobenzenosulfónico o
similares, se obtienen respectivamente los correspondientes
tetrahidropirinaloxi- y tetrahidrofuraniloxi-derivados. La
formación del éter monotetrahidropiranílico o tetrahidrofu
ranílico puede realizarse mediante la protección selectiva
20 de otros grupos hidroxilo, por ejemplo formando un éster,
en la forma antes descrita, con hidrólisis alcalina de di
chos grupos éster después de la formación del éter. La for
mación de los 3-metoxi-derivados puede llevarse a cabo de
forma similar empleando sulfato de dimetilo e hidróxido po
25 tásico.

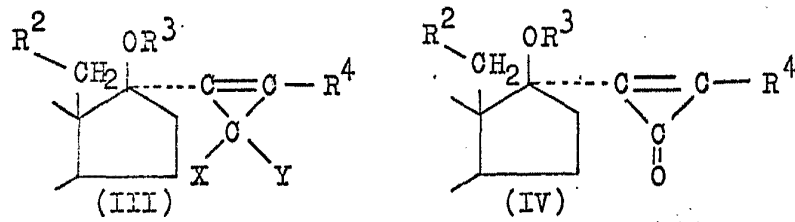
Los derivados 17 α -dihalociclopropenílicos del presen
te invento pueden ser hidrogenados catalíticamente, por
ejemplo con paladio al 5 % en carbón activo, para dar los
correspondientes derivados dihalociclopropílicos.

30 Mediante hidrólisis ácida breve, por ejemplo con

345997.11



1 ácido fórmico o ácido clorhídrico, de los compuestos 17 α -
dihalociclopropenílicos (Z = doble enlace) del presente in-
veto se produce la formación de las 17 α -ciclopropenonas
correspondientes. Esta transformación puede ser representa-
5 da de la forma siguiente:



10 donde R², R³, R⁴, X e Y son los definidos previamente.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos
de fórmula IV son valiosos agentes terapéuticos que pueden
ser utilizados en la misma forma que los compuestos 17 α -
dihalociclopropílicos y 17 α -dihalociclopropenílicos del pre-
sente invento.
15

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la natu-
raleza de este invento pero, al ser presentados solamente
con fines aclaratorios, no deben ser considerados como limi-
tativos del mismo.

EJEMPLO 1

20 Sobre una solución a reflujo de 1 g de 3-metoxi-17 α -
etinil-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno en 10 ml de éter
dimetílico de dietilenglicol (diglima) se añade gota a gota,
con agitación, a lo largo de un periodo de 2 horas, una so-
lución de 35 equivalentes de clorodifluoracetato sódico en
25 40 ml de éter dimetílico de dietilenglicol. Después de calen-
tar a reflujo durante 1 hora más, la mezcla se filtra. El
filtrado se evapora a sequedad y el residuo se cromatogra-
fía sobre silicato magnésico sintético, y se eluye con hexa-
no:éter para dar 3-metoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropenil)-
30

345997¹¹



1 17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno, p.f. 122-123 $^{\circ}$, $[\alpha]_D -10^{\circ}$.

5 Se repite el procedimiento anterior a excepción de que se emplea como material de partida 17 α -etinil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona y 17 α -etinil-17 β -acetoxiandrost-4-en-3-ona en lugar de 3-metoxi-17 α -etinil-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno y se obtiene 17 α -(2',2'-difluorciclopropenil)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona, p.f. 154-155 $^{\circ}$, $[\alpha]_D -22^{\circ}$ y 17 α -(2',2'-difluorciclopropenil)-17 β -acetoxiandrost-4-en-3-ona, p.f. 155-156 $^{\circ}$, $[\alpha]_D +28^{\circ}$, respectivamente.

10

EJEMPLO 2

15 Sobre una solución de 3 g de 3-metoxi-17 α -propinil-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno en 150 ml de diglima, se añaden, en atmósfera de nitrógeno, 1,35 g de clorodifluoracetato sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos y después se enfría. A continuación se añaden 1,35 g más de clorodifluoracetato sódico y se continúa refluendo durante 15 minutos. Este proceso se repite hasta que la cantidad total de clorodifluoracetato sódico utilizado es de 5,5 g. La mezcla de reacción se filtra entonces y el filtra
20 do así obtenido se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en hexano y se cromatografía sobre Florisil, eluyendo con hexano:éter para dar 3-metoxi-17 α -(2',2'-difluor-3'-metilciclopropenil)-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno, p.f. 131-132 $^{\circ}$, $[\alpha]_D -13^{\circ}$ y después 3-metoxi-
25 17 α -(2'-oxo-3'-metilciclopropenil)-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno, p.f. 169-170 $^{\circ}$, $[\alpha]_D -27^{\circ}$.

25

EJEMPLO 3

30 Una mezcla de 1 g de 3-metoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropenil)-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno y 25 ml de solución acuosa al 90 % de ácido fórmico se agita a la tem-

30

345997



1 temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación la mez
cla se añade sobre una solución acuosa al 5 % de bicarbona-
to sódico que después se extrae con acetato de etilo. Los
5 extractos en acetato de etilo se combinan, se lavan, se se-
can y se evaporan a sequedad para dar 3-metoxi-17 α -oxociclo-
propenil-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno que se recrista-
liza en acetona, p.f. 147-148 $^{\circ}$, $[\alpha]_D -37^{\circ}$.

EJEMPLO 4

10 Una mezcla de 1 g de 17 α -(2',2'-difluorcicloprope-
nil)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona y 10 ml de ácido clorhídrico
frío (alrededor de 0 $^{\circ}$ C) al 37 % se agita durante 6 minutos
aproximadamente. A continuación la mezcla de reacción se
agrega sobre solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico
y el precipitado así formado se extrae con acetato de etilo.
15 Los extractos en acetato de etilo se combinan, se lavan, se
secan y se evaporan a sequedad a presión reducida, dando
17 α -oxociclopropenil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona que se re-
cristaliza en metanol, p.f. 183-184 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D -63^{\circ}$.

EJEMPLO 5

20 Una mezcla de 1 g de 17 α -(2',2'-difluorcicloprope-
nil)-17 β -acetoxiandrost-4-en-3-ona y 15 ml de ácido clorhí-
drico concentrado frío (0 $^{\circ}$ C) se agita durante unos 10 minu-
tos y después se vierte sobre solución acuosa al 5 % de bi-
carbonato sódico. El precipitado así formado se extrae con
25 acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se com-
binan, se lavan, se secan y se evaporan a sequedad a pre-
sión reducida, dando 17 α -oxociclopropenil-17 β -acetoxian-
drost-4-en-3-ona que se recristaliza en hexano:éter, p.f.
158-159 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D -13^{\circ}$.

345997¹¹ 00



1

EJEMPLO 6

5

10

Sobre una solución a reflujo de 5 g de 17 α -vinil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona en 50 ml de diglima anhidra se añaden gota a gota 8 equivalentes en moles de clorodifluoracetato sódico en 40 ml de diglima anhidra, con agitación. Una vez completada la adición se prosigue el reflujo durante unos 30 minutos. A continuación se enfría la mezcla de reacción, se filtra y el filtrado así obtenido se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo así obtenido se cromatografía después en Florisil eluyendo con éter para dar 17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona que se recrystaliza en metanol, p.f. 111-113°C, $[\alpha]_D +85^\circ$.

15

Análogamente, sustituyendo el clorodifluoracetato sódico en el procedimiento anterior por una cantidad equivalente de diclorofluoracetato sódico, se obtiene 17 α -(2',2'-cloro-2'-fluorciclopropil)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona.

EJEMPLO 7

20

25

Una suspensión de 0,5 g de catalizador de paladio en carbón al 5 % en 50 ml de metanol se hidrogena durante 30 minutos. Se añade una solución de 2 g de 3-metoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropenil)-estra-1,3,5-(10)-trien-17 β -ol, 17-acetato, en 200 ml de metanol y se hidrogena con agitación hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y el filtrado se evapora para dar 17-acetato de 3-metoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol que puede recrystalizarse en cloruro de metileno:hexano para ulterior purificación.

EJEMPLO 8

30

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que se utilizan como material de partida 3-metoxi-

345997.11 OCT 1967



1 17 α -vinil-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno, 17 α -vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 17 β -acetoxi-17 α -vinilestr-4-en-
3-ona, 17 β -acetoxi-17 α -vinilandrost-4-en-3-ona, 17 β -acetoxi-
5 17 α -vinil-18-metilestr-4-en-3-ona y 17 α -vinil-17 β -hidroxi-
estr-4-en-3-ona y se obtiene 3-metoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno, 17 α -(2',2'-
difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 17 α -
(2',2'-difluorciclopropil)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona, 17 α -
(2',2'-difluorciclopropil)-17 β -acetoxiandrost-4-en-3-ona,
10 17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-17 β -acetoxi-18-metilestr-4-
en-3-ona y 17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-17 β -hidroxiestr-4-
en-3-ona, respectivamente.

Repitiendo el procedimiento anterior empleando tri-
cloroacetato sódico en lugar de clorodifluoracetato sódico
15 se obtienen los correspondientes 17 α -(2',2'-diclorociclopro-
penil)- y 17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-derivados.

EJEMPLO 9

Sobre una solución de 5,0 g de 17 α -etinil-17 β -aceto-
xiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol en 75 ml de diglima seca se
20 añaden 4,36 g de clorodifluoracetato sódico. La mezcla se
calienta a reflujo durante 15 minutos, se enfría, se añaden
4,36 g más de clorodifluoracetato sódico y se prosigue el
reflujo durante 15 minutos más. Este proceso se repite has-
ta que se han añadido 17,32 g de la sal. Entonces se filtra
25 la mezcla y se concentra a vacío. A continuación el residuo
se cromatografía sobre absorbente de silicato magnésico sin-
tético, eluyendo con éter, para dar 17 α -(2',2'-difluorciclo-
propenil)-17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol que se re-
cristaliza en metanol.

30 De forma análoga se obtienen, a partir de los materia-

34599711 007 1967



1 les de partida correspondientes, 17α -(2',2'-difluorciclopropenil)- 17β -acetoxi-18-metilestra-1,3,5(10)-trien-3-ol;
3-metoxi- 17α -(2',2'-difluorciclopropenil)- 17β -acetoxiestra-
5 1,3,5(10)-trieno y 3-metoxi- 17α -(2',2'-difluorciclopropenil)- 17β -acetoxi-18-metilestra-1,3,5(10)-trieno.

Alternativamente pueden emplearse en el procedimiento anterior los compuestos 17β -hidroxilados libres de los materiales de partida anteriores.

EJEMPLO 10

10 Sometiendo el 3-metoxi- 17α -cloroetinil- 17β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno al procedimiento del Ejemplo 9, se obtiene 3-metoxi- 17α -(2',2'-difluor-3'-clorociclopropenil)-
17 β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno. Análogamente, a partir
de 17α -(1'-propinil)- 17β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol
15 se obtiene 17α -(2',2'-difluor-3'-metilciclopropenil)- 17β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol.

EJEMPLO 11

Empleando tricloroacetato sódico en el procedimiento del Ejemplo 9, se obtienen respectivamente 17α -(2',2'-diclorociclopropenil)- 17β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol,
20 17α -(2',2'-dicloropropenil)- 17β -acetoxi-18-metilestra-1,3,5(10)-trien-3-ol, 3-metoxi- 17α -(2',2'-diclorociclopropenil)-
 17β -acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno y 3-metoxi- 17α -(2',2'-diclorociclopropenil)- 17β -acetoxi-18-metilestra-1,3,5(10)-
25 trieno.

EJEMPLO 12

Se añaden 2 ml de dihidropirano sobre una solución de 1 g de 3-metoxi- 17α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol en 15 ml de benceno. Se separa por
30 destilación alrededor de 1 ml para eliminar la humedad y

345997



1 sobre la solución enfriada se añaden 0,4 g de ácido p-toluen
sulfónico. Esta mezcla se deja en reposo a la temperatura
ambiente durante 4 días y después se lava con solución acu
sa de carbonato sódico y agua, se seca y evapora. El residuo
5 se cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con hexano,
para dar 3-metoxi-17 α -(2',2'-difluorociclopropil)-17 β -(te
trahidropirán-2'-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno que se recris
taliza en pentano.

10 Utilizando este procedimiento con los otros 17 β -hi
droxi-derivados del presente invento se obtienen de forma
análoga los 17 β -(tetrahidropirán-2'-iloxi)-derivados corres
pondientes.

15 Análogamente, repitiendo el procedimiento anterior,
a excepción de utilizar dihidrofurano en lugar de dihidro
pirano, se obtienen los correspondientes 17 β -(tetrahidro
furan-2'-iloxi)-derivados.

EJEMPLO 13

20 Se agrega una solución de 1 g de borohidruro sódico
en 3 ml de agua sobre una solución enfriada con hielo de
1 g de 17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-estr-4-en-17 β -ol-3-
ona en 120 ml de metanol y después se deja la mezcla en re
poso durante 16 horas a la temperatura ambiente. El exceso
de reactivo se descompone por adición de ácido acético y
después la solución se concentra a vacío hasta pequeño vo
lumen y se diluye con agua. El producto se extrae con ace
25 tato de etilo y estos extractos se lavan con agua, se se
can y se evaporan para dar 17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-
estr-4-en-3 β ,17 β -diol que puede purificarse más por recris
talización en acetona:hexano.

30 Análogamente, empleando el procedimiento anterior,



1 pueden convertirse otros compuestos 3-cetónicos del presente invento en los 3 β -hidroxi-derivados correspondientes.

EJEMPLO 14

5 Se deja en reposo durante 15 horas, a la temperatura ambiente, una mezcla de 1 g de 17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 4 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acético. 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 para dar 3-acetoxi-17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol que puede purificarse más por recristalización en acetona:hexano.

10 De forma análoga, los otros compuestos 3-hidroxilados del presente invento pueden ser convertidos selectivamente en los 3-acetoxi-derivados correspondientes, como por ejemplo 3 β -acetoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropenil)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol y 3 β -acetoxi-17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-estr-4-en-17 β -ol. Utilizando otros anhídridos en el procedimiento anterior se preparan de forma similar los 20 3-acilatos correspondientes.

EJEMPLO 15

25 Se deja en reposo durante 24 horas, a la temperatura ambiente, una mezcla de 1 g de 17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 1 g de monohidrato del ácido p-toluensulfónico, 50 ml de ácido acético y 25 ml de anhídrido acético y después se vierte sobre agua y se agita. A continuación se extrae esta mezcla con cloruro de metileno y estos extractos se secan y se evaporan para dar 3,17 β -diacetoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trieno, que se recristaliza en acetona:éter.

30

345997 .11



1

EJEMPLO 16

5

10

Se deja en reposo durante 15 horas, a la temperatura ambiente, 1 g de 3,17 β -diacetoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trieno con 1 g de bicarbonato potásico en 10 ml de agua y 90 ml de metanol. Al cabo de este tiempo, se evapora el metanol a presión reducida y el residuo se extrae con acetato de etilo y agua. Por evaporación del acetato de etilo de estos extractos se obtiene 17 β -acetoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol que se recoge por filtración y se recristaliza en acetona:hexano.

15

20

Se agregan 2 ml de dihidropirano sobre una solución de 1 g de 17 β -acetoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol en 15 ml de benceno. Se separa alrededor de 1 ml por destilación para eliminar la humedad y sobre la solución enfriada se añaden 0,4 g de ácido p-toluen-sulfónico. Esta mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 4 días y después se lava con solución acuosa de carbonato sódico y agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con hexano, para dar 3-(tetrahidropiran-2'-iloxi)-17 β -acetoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trieno que se recristaliza en pentano.

25

30

EJEMPLO 17

Una solución de 0,17 g de hidróxido potásico en 0,2 ml de agua y 2,5 ml de metanol se añade, a lo largo de 30 minutos, sobre una solución a reflujo de 1 g de 3-(tetrahidropiran-2'-iloxi)-17 β -acetoxi-17 α -(2',2'-difluorciclopropil)-estra-1,3,5(10)-trieno en 30 ml de metanol, en atmósfera de nitrógeno, La solución se calienta a reflujo duran-

345997 11 00



1 te 2 horas, se enfria, se neutraliza con ácido acético y
se concentra a presión reducida. Después de añadir agua, el
sólido que se forma se recoge por filtración y se seca pa-
5 ra dar 3-(tetrahidropiran-2'-iloxi)-17 α -(2',2'-difluorciclo
propil)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol que se recristaliza en
acetona:hexano.

Utilizando el procedimiento anterior pueden conver-
tirse los otros 17 β -acilatos del presente invento, por ejem-
plo 17 α -(2',2'-difluorciclopropenil)-17 β -acetoxiestr-4-en-
10 3-ona, en los correspondientes compuestos 17 β -hidroxilados
libres.

EJEMPLO 18

Se añaden 2 ml de dihidropirano sobre una solución
de 1 g de 3-acetoxi-17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-estra-
15 1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 15 ml de benceno. Se separa por
destilación alrededor de 1 ml para eliminar la humedad y
sobre la solución enfriada se añaden 0,4 g de ácido p-to-
luensulfónico. Esta mezcla se deja en reposo a la tempera-
tura ambiente durante 4 días y después se lava con solución
20 acuosa de carbonato sódico y agua, se seca y se evapora. El
residuo se cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con
hexano, para dar 3-acetoxi-17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-
17 β -(tetrahidropiran-2'-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno que
se recristaliza en pentano.

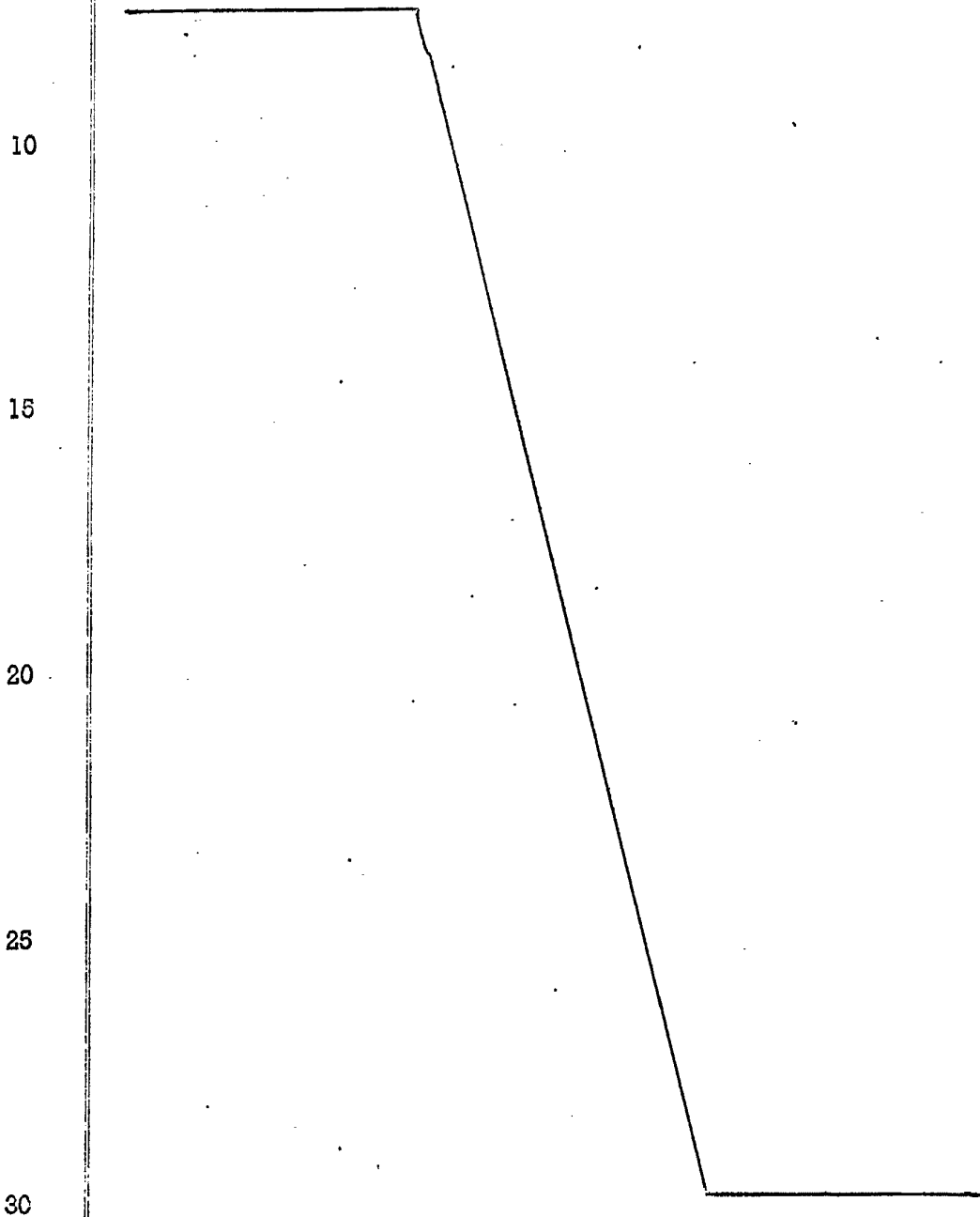
25 Se deja en reposo durante 15 horas, a la temperatura
ambiente, 1 g de 3-acetoxi-17 α -(2',2'-diclorociclopropil)-
17 β -(tetrahidropiran-2'-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno con
1 g de bicarbonato potásico en 10 ml de agua y 90 ml de me-
tanol. Al cabo de este tiempo, se evapora el metanol a pre-
30 sión reducida y el residuo se extrae con acetato de etilo

345997¹ 1 OCT.



1 y agua. Por evaporación del acetato de etilo de estos extra-
tos se obtiene 17α -(2',2'-diclorociclopropil)- 17β -(tetrahi-
dropiran-2'-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol, que se reco-
ge por filtración y se recrystaliza en acetona:hexano.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta, recaerá sobre las siguientes:

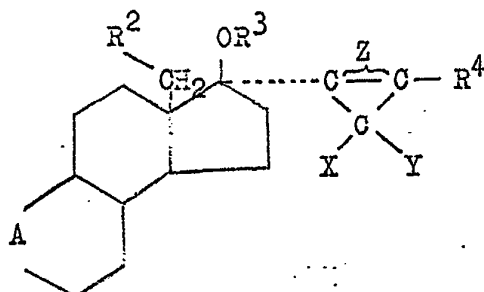




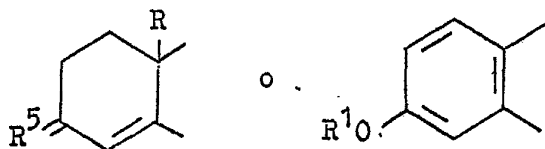
345997 11 00

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los que responden a la fórmula siguiente:



donde A representa:



donde R es hidrógeno o metilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado;

R² es hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo;

R³ es hidrógeno, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado;

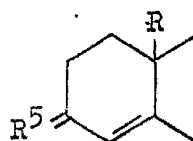
R⁴ es hidrógeno, metilo o cloro;

R⁵ es un átomo de oxígeno o el grupo R⁶O—^H, donde R⁶ es hidrógeno, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo o un grupo acilo carboxílico carbonado;

X e Y son cada uno de ellos cloro o flúor; y

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

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en el que A es



345997.110



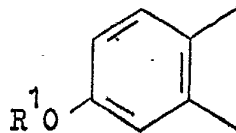
1 donde R⁵ es un átomo de oxígeno y R es hidrógeno o metilo.

3. Un compuesto según la Reivindicación 2, en el que X e Y son flúor cada uno de ellos y R⁴ es hidrógeno.

5 4. Un compuesto según la Reivindicación 2, en el que X e Y son flúor cada uno de ellos, R, R² y R⁴ son cada uno de ellos hidrógeno, R³ es acetilo y Z es un doble enlace carbono-carbono.

5. Un compuesto según la Reivindicación 2, en el que X e Y son cloro cada uno de ellos y R⁴ es hidrógeno.

10 6. Un compuesto según la Reivindicación 1, en el que A es

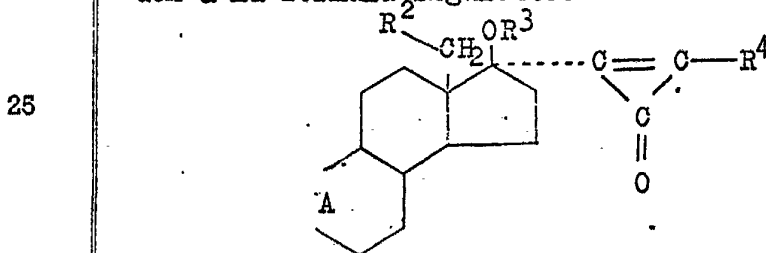


15 donde R¹ es el definido aquí.

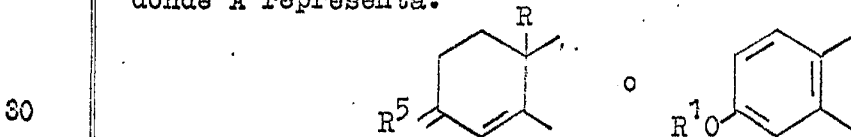
7. Un compuesto según la Reivindicación 6, en el que R¹ es metilo, X e Y son flúor cada uno de ellos y R⁴ es hidrógeno.

20 8. Un compuesto según la Reivindicación 6, en el que R¹ es metilo, X e Y son cloro cada uno de ellos y R⁴ es hidrógeno.

9. Un compuesto seleccionado entre los que responden a la fórmula siguiente:



donde A representa:





1

donde R es hidrógeno o metilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado;

5

R² es hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo;

R³ es hidrógeno, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado;

R⁴ es hidrógeno, metilo o cloro;

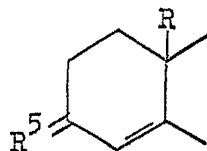
10

R⁵ es un átomo de oxígeno o el grupo R⁶O—^H, donde R⁶ es hidrógeno, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado; y

X e Y son cada uno de ellos cloro o flúor.

15

10. Un compuesto según la Reivindicación 9, en el que A es



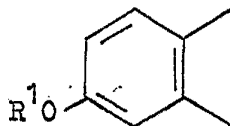
20

donde R⁵ es un átomo de oxígeno y R es hidrógeno o metilo.

11. Un compuesto según la Reivindicación 10, en el que R⁴ es hidrógeno.

12. Un compuesto según la Reivindicación 9, en el que A es

25



donde R¹ es el definido aquí.

30

13. Un compuesto según la Reivindicación 12, en el que R⁴ es hidrógeno.

29 NOV



345997

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparacion de esteroides 17α -dihalociclopropenil-sustituídos o 17α -dihalociclopropil-sustituídos de las series estra-1,3,5(10)-trieno, androst-4-eno o 19-nor-androst-4-eno, que consiste en hacer reaccionar el correspondiente esteroide 17α -alquinil-sustituido o 17α -alquenil-sustituido con una sal de metal alcalino de un ácido trihaloacético, en un disolvente orgánico polar, inerte y anhídrico, a una temperatura superior a la descomposición de la sal.

5

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicha sal de metal alcalino es tricloroacetato sódico, cloro difluoracetato sódico o diclorofluoracetato sódico.

15

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 que comprende la operación adicional de someter a hidrólisis ácida el esteroide 17α -dihalociclopropenil así obtenido para dar un esteroide 17α -oxociclopropenil.

20

4. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: --
 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES 17α -DIHALOCICLOPROPENIL-SUSTITUIDOS O 17α -DIHALOCICLOPROPII-SUSTITUIDOS".

25

30



345997

29 NOV

1967

1

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

5

Madrid, 11 Octubre de 1.967

BERNARDO UNGRIA

p.p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'B. Ungria', written over the typed name and 'p.p.'.

10

15

20

25

30