

Nº 378.763

11



378763

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE <u>A 61</u>	<u>607</u>
SUBCLASE <u>K</u>	<u>d</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS ESTEROIDICOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 817.562 del 18-4-69

AS.

378763



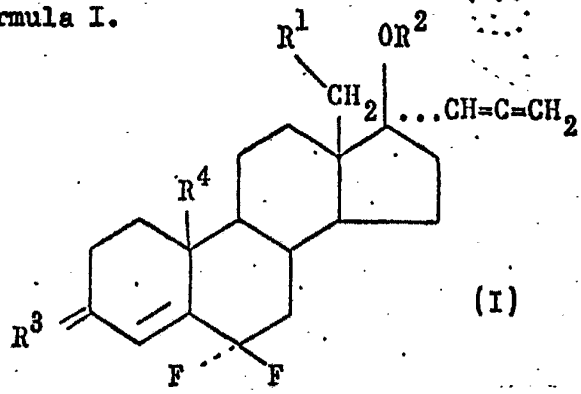
1

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento utilizado en la preparación de útiles compuestos esteroídicos. Concretamente, esta invención esta dirigida a un procedimiento util para la preparación de 17 α -alenos esteroídicos.

5

Algunos de los compuestos esteroídicos que tienen una cadena lateral 17 α -etilenicamente insaturada, concretamente un grupo 17 α -propadienil (alenos) son nuevos particularmente aquellos esteroides 17 α -propadienilicos de las series del 6,6-difluoroandrostano y 19-nor-androstano; representados por la fórmula I.

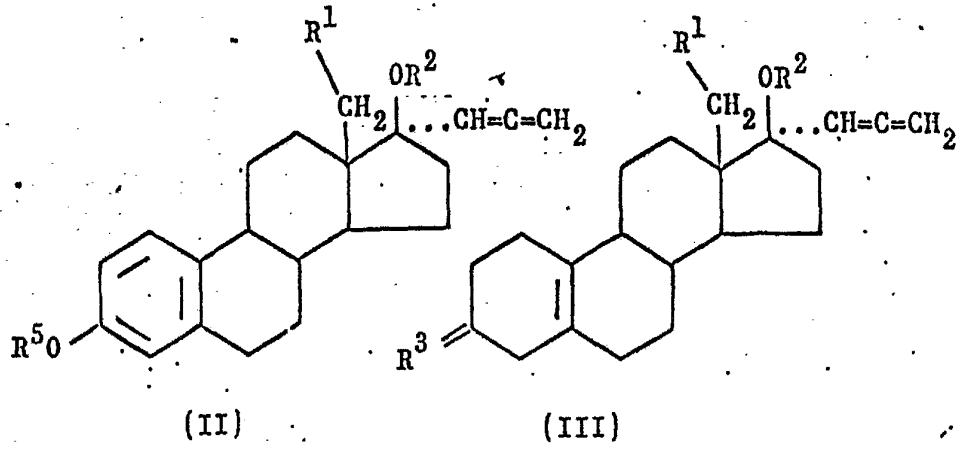
10



15

Otros 17 α -propadienil esteroides han sido descritos. Por ejemplo, las patentes norteamericanas nº 3.392.165 y 3.392.166 describen entre otros aquellos derivados de las series estrogénica, estr-4-eno, estr-5(10)-eno y androst-4-eno, como los que se representan por las fórmulas (II), (III) y (IV)

20



25

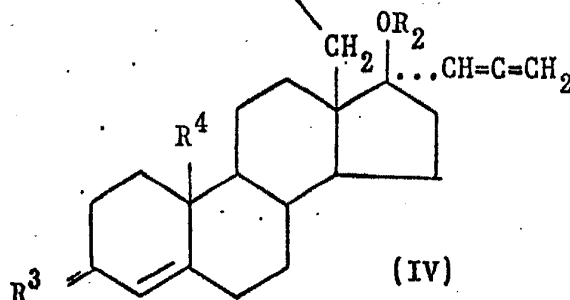
30

378763



1

5



10

15

20

25

30

En estas fórmulas y las subsiguientes, R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono inclusive; R² es hidrógeno, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo ó un grupo acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono; R³ es un grupo oxo ó el grupo R⁶O—H en el que R⁶ es hidrógeno, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, o un grupo acilo carboxílico hidrocarbonado conteniendo menos de 12 átomos de carbono; R⁴ es hidrógeno o metilo, y R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, o un grupo acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono.

Los 17 α -propadienil derivados de la serie del estradiol-1,3,5(10)-trieno (formula II) poseen actividades estrogénica y antiandrogénica y son útiles en la forma en que dichos agentes son usualmente empleados para el tratamiento de condiciones que responden a agentes estrogénicos y antiandrogénicos, tales como el control y regulación de fertilidad y el tratamiento de acné, hipertrofia benigna de la próstata, el hirsutismo en el sexo femenino. Los 17 α -propadienil derivados en las series del 6,6-difluoroandrostano, 6,6-difluoro-19-nor-androstano, estr-5(10)-eno, estr-4-eno y androst-4-eno (formulas I, III y IV) demuestran ac

378763

11 A



1 tividad progestacional e inhibición de la pituitaria, y son
útiles en la forma que corresponde a dicha actividad, como
por ejemplo en el tratamiento de varios trastornos mens-
truales y en el control y regulación de la fertilidad.

5 Cuando se opera de acuerdo con la representación
preferida, la presente invención es particularmente útil
en la preparación de los 17α -propadienil esteroides de las
series estrogénica, del estrano y del androstano represen-
tados anteriormente por las fórmulas (I), (II), (III) y -
10 (IV).

El nuevo procedimiento de la presente invención
por el cual se preparan estos 17α -propadienil derivados
consiste en hacer reaccionar el 17α -(3-halopropinil)esteroi-
de correspondiente con un reactivo seleccionado entre los
15 metales que tienen un potencial de oxidación entre +2,37 a
+0,74 volts. inclusive (medido a 25°C; ver Hodgman et al.,
Handbook of Chemistry and Physics, the Chemical Rubber Pu-
blishing Co., Cleveland, Ohio, 42a Edición, página 1740)
sales metálicas de cromo, y un par zinc-cobre, para preparar
20 el correspondiente 17α -propadienil esteroide, metales repre-
sentativos que tiene un potencial a la oxidación entre -
+2,37 y 0,74 voltios incluyen magnesio, aluminio, manganeso,
vanadio, zinc, y cromo. Los reactivos preferidos son zinc,
y un par zinc-cobre.

25 El metal ó sal metálica ó par zinc-cobre empleado
como reactivo se usa en por lo menos cantidades equivalen-
tes con respecto al esteroide usado como materia prima. Pue-
den emplearse también convenientemente cantidades por exce-
so de estos reactivos, hasta de 20 a 50 moles. Las represen-
30 taciones preferidas implican el uso de aproximadamente 1,5

POOR
QUALITY



1

moles a aproximadamente 20 moles del metal ó sal metálica empleados como reactivo por mol de esteroide de partida.

5

La reacción se efectúa en presencia de un medio de reacción líquido orgánico. Medios adecuados incluyen los disolventes orgánicos usuales, por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, t-butanol, n-propanol etc.; éteres tales como éter dimetílico, dioxano, éter - metilpropílico, tetrahidrofurano y los semejantes; cetonas alifáticas inferiores tales como acetona, metiletilcetona, etc.; hidrocarburos alifáticos saturados tales como pentano, hexano, octano, etc., hidrocarburos aromáticos tales como benzol, toluol, mesitileno y los semejantes, y ácidos carboxílicos conteniendo menos de 12 átomos de carbono tales como ácido acético, propiónico, trifluoroacético y los semejantes.

10

15

20

La reacción se efectúa en presencia de un donador de protones. Donadores de protones adecuados incluyen alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, propanol y butanol; ácidos carboxílicos tales como acético, propiónico, butírico y hexanoico; y agua o mezclas de los anteriores. El donador de protones está presente en cantidades aproximadamente estequiométricamente equivalentes a la cantidad de metal ó sal metálica empleada como reactivo.

25

30

Cuando se emplea como medio líquido de reacción un alcohol alifático inferior ó un ácido carboxílico, éste puede servir también como donador de protones. También pueden emplearse satisfactoriamente mezclas de los diferentes donadores de protones o mezclas de donadores de protones y otros medios líquidos de reacción o mezclas acuosas de medios líquidos de reacción miscibles con agua. Mezclas ade-



1

cuadas incluyen acetona-agua, dioxano-agua, benceno-n-propa-
nol, y toluol-ácido acético.

5

Quando la reacción se lleva a cabo con metales que
tienen un potencial de oxidación superior a aproximadamente
+1,5 volts, el medio de reacción líquido orgánico empleado
será preferentemente libre de átomos de hidrógeno activo.

10

Medios apropiados incluyen los disolventes aromáticos tales
como benzol y xilol y éteres tales como éter t-butílico ó
tetrahidrofurano. Análogamente, cuando se emplean metales
que poseen un potencial de oxidación menor que aproxima-
damente +1,5 volts. tales como manganeso ó zinc, el medio de
reacción líquido orgánico empleado es preferentemente un

15

alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, e iso-
propanol, ó ácidos carboxílicos líquidos que contienen menos
de 12 átomos de carbono, tales como ácido acético, butírico,
y hexanoico. Si el reactivo empleado es una sal metálica que
genera un catión de un potencial de oxidación adecuado, la
reacción se efectúa de preferencia en un medio de reacción

20

líquido orgánico polar que sea inerte a dichas sales. Así
están incluidos por ejemplo las cetonas alifáticas inferio-
res tales como acetona y pentanona y los alcoholes alifáti-
cos inferiores incluyendo metanol y etanol. Cuando se usan
las cetonas anteriormente mencionadas, el donador de proto-
nes se aporta preferentemente mediante agua y ácido acético.

25

La reacción se efectúa a una temperatura compren-
dida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 120°C y
de preferencia a la de punto de ebullición de la mezcla de
reacción y bajo reflujo. La reacción se continúa por un pe-
riodo de tiempo suficiente para que sea completa y que va-
ría entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas.

30

11 AGO



1 Periodos de tiempo más largos o más cortos puede también
emplearse, dependiendo de la temperatura de reacción esco-
gida y de los reaccionantes empleados. En un procedimiento
5 preferido, el compuesto esteroídico de partida dispersado
en un medio de reacción líquido orgánico y un donador de
protones, si se necesita, se trata con el metal o la sal
metálica empleados como reactivo en por lo menos cantida-
des equimoleculares. La mezcla de reacción resultante se
calienta entonces bajo agitación por un periodo de tiempo
10 prolongado. Cuando la reacción es completa el producto res-
pectivo se separa y recupera de la mezcla de reacción si-
guiendo técnicas convencionales. Incluidas dentro de dichas
técnicas convencionales están la filtración, la decanta-
ción, evaporación, cromatografía, recristalización y las se-
15 mejantes. Los compuestos esteroídicos usados como materias
primas en la presente invención que contienen un grupo
17 α -(3-halopropinilo) se preparan a partir de los 17 α -(3-
hidroxipropinil) compuestos correspondientes. Dicha conver-
sión se logra en las series del bromo y cloro por tratamien-
20 to del hidroxil compuesto con bromuro de tionilo o pentabro-
muro de fósforo, o con cloruro de tionilo ó pentacloruro de
fósforo en presencia de una amina terciaria básica tal como
alquilaminas terciarias, piridina, lutidina, etc. La reac-
ción se efectúa en cualquier orden ó manera conveniente a
25 temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C a apro-
ximadamente 20°C, y convenientemente, en un medio de reac-
ción líquido orgánico tal como éter, bencol y los semejan-
tes.

Alternativamente se pueden preparar los derivados
30 bromados y clorados por tratamiento del hidroxil compuesto

378763

11 AGO.



1

con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en un medio de reacción orgánico tal como dimetilformamida y dioxano, a aproximadamente 110°C por unos pocos minutos seguido de los procedimientos usuales de recuperación.

5

10

15

20

25

30

En las series fluoradas el compuesto hidroxilado se trata con un fluoruro de sulfonilo hidrocarbonado, incluyendo fluoruro de bencil sulfonilo, fluoruro de tosilo y fluoruro de mesilo. Este proceso emplea también de preferencia un disolvente hidrocarbonado inerte tal como hexano, heptano, benzol, toluol ó un alcohol esterificado ó eterificado tal como dimetoxiglicol. Otros disolventes adecuados son el cloroformo y nitrometano. La reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C por un periodo de tiempo de 1 a aproximadamente 8 horas. El 17 α -(3-hidroxi-propinil) esteroide a partir del cual se preparan los 3-halopropinil derivados se obtiene a su vez siguiendo varios métodos. En uno de dichos métodos se prepara un reactivo Grignard por tratamiento del producto de la reacción de alcohol propargílico y dihidropirano, 3-(tetrahidropiran-2'-iloxipropino) con magnesio y bromuro de etilo, según el método habitual. Este reactivo se hace reaccionar entonces con un 17-oxo esteroide. En esta forma se prepara el 17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxi-propinil) derivado esteroídico correspondiente. El derivado así formado se hidroliza después en forma convencional como por ejemplo con un ácido mineral u orgánico, para hidrolizar el grupo tetrahidropiran-2'-iloxi a oxhidrilo.

En otro método para la preparación de los 3-hidroxi-propinil compuestos presentes, particularmente útil en la

378763

11



1 serie estrogénica, un 17-oxo compuesto de partida se etili-
niza siguiendo métodos conocidos por si mismos, esto es,
por tratamiento con acetiluro de potasio para dar el 17 α -
5 etinil-17 β -hidroxi derivado. Después se protege de prefe-
rencia el grupo 17 β -hidroxi previamente a reacciones adicio-
nales, como por ejemplo por formación del tetrahidropiran-
2'-iloxi ó tetrahidrofuran-2'iloxi derivado. En dicha reac-
ción adicional el grupo etinilo se comporta por lo que se
10 refiere a la adición del grupo hidroximetilo como si tuvie-
ra lugar una sustitución del hidrógeno ácido. Esto se lo-
gra formando la sal de etinil-litio (tratando el etinil de-
rivado con una cantidad equivalente de una solución etérea
de metil, butil ó fenil-litio, a temperatura ambiente) y
tratando ésta con un equivalente ó un ligero exceso de para-
15 formaldehido a temperatura de reflujo en éter, seguido de
hidrólisis de acuerdo con los procedimientos descritos por
Schaap y colaboradores en Rec. Trav. Chim. 84, 1200 (1965)
así como en las referencias allí citadas.

20 Los procedimientos para preparar los 3-halopropi-
nil esteroides de partida están descritos en forma más com-
pleta por ejemplo en la patente norteamericana nº 3.029.261.

En la preparación de los 17 α -(3-halopropinil)-de-
25 rivados de partida en las series del 6,6-difluoroandrosta-
no y 19-norandrostano se pueden practicar las preparaciones
anteriores a partir de las 6,6-difluoroandrost-4-en-3,17-
dionas, 6,6-difluoro-19-norandrost-4-en-3,17-dionas y los
18-alquil derivados respectivos. En la práctica el grupo
6,6-difluoro se introduce en las androst-4-en-3,17-dionas
y 19-norandrost-4-en-3,17-dionas ó los 18-alquil derivados
30 de las mismas empleados como precursores. Un método por el

378763



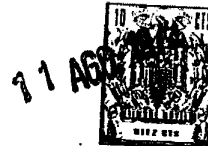
1
5
10
15
20
25
30

cual se puede practicar esto se describe en la patente norteamericana nº 3.219.673. Este método implica el tratamiento de un 3-aciloxi-5-fluoro-6-ceto esteroide (que son conocidos o pueden prepararse como se describe en la patente citada o sus referencias) con tetrafluoruro de azufre para preparar el 3-aciloxi-5,6,6-trifluoro esteroide correspondiente que se hidroliza al 3-hidroxi-5,6,6-trifluoro compuesto. El último compuesto se oxida al 3-ceto-5,6,6-trifluoro derivado correspondiente, el cual se trata entonces con un agente dehidrofluorante tal como alúmina, para proporcionar el Δ^4 -3-ceto-6,6-difluoro compuesto.

Otro método por el cual se pueden preparar estos 6,6-difluoroesteroides precursores implica la formación dos veces consecutivas de un eterenol tratando este con fluoruro de perclorilo. Así la androst-4-en-3,17-diona de partida se convierte en su eterenol y se trata con fluoruro de perclorilo para formar el Δ^4 -3-ceto-6-fluoro derivado y se repite el mismo procedimiento con este compuesto para formar los Δ^4 -3-ceto-6,6-difluoro productos. La formación del eterenol y el tratamiento de fluoración son reacciones convencionales en el campo de los esteroides.

En las representaciones preferidas, los grupos elaborados deseados en otras posiciones opcionales de la molécula que no interfieren en la reacción, se introducen previamente a la nueva reacción principal aquí descrita. De preferencia se protegen aquellos grupos que puedan competir o interferir con la reacción principal o con los procesos preparativos a la reacción principal. Ejemplos de dicha protección incluyen la formación de cetales ó enoléteres de la función 3-cetónica, la cual se puede regenerar posteriormen-

378763



1 te en la secuencia de la síntesis.

5 En la serie estrogénica el tratamiento de por ejemplo el 17α -etinil- $3,17\beta$ -dihidroxi derivado con un anhídrido de ácido carboxílico apropiado tal como anhídrido acético en piridina, produce selectivamente el 3 -aciloxi- 17β -hidroxi derivado. Usando un anhídrido de ácido en presencia del ácido correspondiente y de un catalizador ácido tal como el ácido *p*-toluensulfónico da lugar al $3,17\beta$ -diaciloxi derivado. Este diéster puede saponificarse entonces en forma selectiva como por ejemplo usando una solución metanólica de bicarbonato de potasio, para dar el 3 -hidroxi- 17β -aciloxi derivado correspondiente. Análogamente se puede efectuar la etirificación siguiendo los procedimientos convencionales. Así, el tratamiento con dihidropirano en presencia de un catalizador ácido tal como ácido *p*-toluensulfónico, cloruro de *p*-toluensulfonilo, ácido dinitrobencensulfónico ó los semejantes, da lugar al tetrahidropiran- 2 -iloxi derivado correspondiente. La formación del monotetrahidropiranileter se puede lograr protegiendo selectivamente otros grupos oxhidri
10
15
20
25

30 Procedimientos similares de esterificación y etirificación convencionales pueden emplearse en las otras series de compuestos de partida usados en la presente invención. Por ejemplo en la preparación de los $3\beta,17\beta$ -diacilatos de partida para el proceso de la presente invención, el



378763

1 3,17 -dioxo compuesto se puede reducir y acilar con aproxima-
madamente un equivalente químico del agente acilante. La
mezcla de productos se cromatografía entonces para separar
el 3β -aciloxi- 17β -hidroxi compuesto. Este derivado se oxi-
5 da entonces al 3β -aciloxi- 17 -oxo compuesto. Se sigue enton-
ces el método de Grignard para introducir el agrupamiento
hidroxipropinilo en C- 17α incluyendo la adición del agente
acilante apropiado antes de operar con el producto, para
formar el $3\beta, 17\beta$ -diacilato- 17α -tetrahidropiraniioxipropinil
10 compuesto. Este compuesto se convierte entonces al corres-
pondiente halopropinil derivado.

15 Los $3\beta, 17\beta$ -diéteres pueden prepararse convenientemente
formando inicialmente los $3\beta, 17\beta$ -diéteres seguidos de
tratamiento con formaldehído para preparar el 17α -hidroxi-
propinil compuesto como se describió anteriormente.

20 Si se desea un compuesto eterificado-esterificado
se prepara el monoéter en una secuencia similar a la usada
para la preparación del monoacilato. Después se sigue el mé-
todo de Grignard anteriormente descrito, terminando con una
acilación antes de operar con el producto. Alternativamente
el monoacilato preparado como se describió anteriormente se
puede etinilizar en C- 17α , y eterificarse el oxhidrilo en
C- 17β . Después se sigue el método de formaldehído anterior-
mente descrito para preparar el 17α -hidroxipropinil compues-
25 to correspondiente.

30 En la presente especificación y reivindicaciones
el término "grupo acilo carboxílico" y "grupo aciloxi carbo-
xílico" indica grupos acilo y aciloxi que contienen menos
de 12 átomos de carbono, y que pueden ser de cadena recta,
ramificada o de estructura cíclica. Esta estructura puede



378763

1
5
10
15
20
25
30

ser además saturada, insaturada o aromática y puede estar sustituida opcionalmente por grupos funcionales tales como hidroxí, alcoxi conteniendo hasta 5 átomos de carbono, aciloxi conteniendo hasta 12 átomos de carbono, nitro amino, halógeno y los semejantes. Esteres representativos incluyen acetato, propionato, enantato, benzoato, trimetilacetato, t-butilacetato, fenoxiacetato, ciclopentilpropionato, aminoacetato, β -cloropropionato, adamantato, biciclo/2,2,2/octa no-1-carboxilato, biciclo/2,2,2/oct-2-en-1-carboxilato, 4-metil-biciclo/2,2,2/oct-2-3n-1-carboxilato, etc.

El grupo "alquilo inferior" en la presente especificación y reivindicaciones puede ser de estructura de cadena recta o ramificada. Grupos alquilo representativos incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isocitilo y los semejantes. En la presente especificación y reivindicaciones, el término "grupo cicloalquilo" que se representa anteriormente por R^5 , incluye por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo y los semejantes, y en general, contiene de 3 a 8 átomos de carbono. En la presente especificación y reivindicaciones el término "3-halopropinilo" incluye 3-bromopropinilo, 3-cloropropinilo y 3-fluoropropinilo, preferentemente 3-cloropropinilo.

Las siguientes preparaciones y ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la forma en la cual se puede practicar la presente invención. Como tales sin embargo, no se deben considerar como limitaciones al alcance general del invento.

PREPARACION 1.

Se prepara una solución dispersando 29 g. de estr-4-en-3,17-diona en 600 ml de dioxano a temperatura ambiente.



1

5

10

15

20

25

30

bajo agitación. A la mezcla resultante se le agregan 60 ml. de ortoformiato de etilo y 1,8 g de ácido p-toluensulfónico hidratado. La adición se efectúa en porciones, bajo agitación y a temperatura ambiente. Cuando se completa la adición la mezcla de reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente por 3 horas y media. Después de este tiempo la solución resultante se vierte en 2 litros de agua helada. Después de esto la mezcla total se filtra para dar un material cristalino que se recrystaliza en cloruro de metileno:metanol conteniendo unas gotas de piridina para obtener la 3-etoxiestra-3,5-dien-17-ona deseada.

Se dispersan 42 g de alcohol propargílico en 63 g de 2,3-dihidropirano, bajo agitación, a temperatura ambiente. A la solución resultante se le agregan 500 mg de oxidloruro de fósforo en porciones mientras que se continúa la agitación a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se calienta rápidamente en forma espontánea, enfriándose intermitentemente en hielo. Después de mantener estas condiciones por dos horas permitiendo después que la temperatura de la mezcla de reacción se estabilice a la temperatura ambiente, se agrega una solución acuosa de hidróxido de potasio. La mezcla se extrae entonces con éter y los extractos etéreos se destilan aumentando gradualmente la temperatura y disminuyendo gradualmente la presión, para obtener el producto, 3-tetrahidropiran-2'-iloxipropino.

A temperatura ambiente y bajo condiciones anhidras se mezclan 3,2 g de magnesio, 11 ml de bromuro de etilo y 150 ml de éter absoluto. A la solución resultante se le agregan gota a gota, y a temperatura ambiente, 30 g. del 3-tetrahidropiran-2'-iloxipropino obtenido como se describió

11



378763

1

anteriormente. La temperatura de la mezcla reaccionante se caliente hasta el punto de ebullición y se mantiene bajo condiciones de reflujo durante 5 minutos. Después de este tiempo se enfria la mezcla a temperatura ambiente y se mezcla gota a gota con una solución de 21 g. de 3-etoxiestra-3,5-dien-17-ona dispersada en 200 ml de tetrahidrofurano.

5

Cuando se completa la adición la mezcla reaccionante se agita a temperatura ambiente por un periodo de 2 horas. La solución resultante se enfria en un baño de hielo y se mezcla entonces con 70 ml de anhídrido acético. Esta solución se deja entonces a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se vierte entonces en una solución de cloruro de amonio:

10

hielo y se extrae con éter, los extractos se secan y evaporan para obtener un concentrado. El concentrado se cromatografía para obtener un producto cristalino que se recristaliza en acetato de etilo:hexano:éter de petróleo. La recristalización en la misma mezcla de solventes da lugar al 3-etoxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'iloxypropinil)-17 β -acetoxiestra-3,5-dieno deseado.

15

20

Se disuelven 18 g del 3-etoxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'iloxypropinil)-17 β -acetoxiestra-3,5-dieno en 750 ml de metanol, a temperatura ambiente. Después se dispersan 20 g de ácido oxálico en 150 ml de agua, y la solución acuosa resultante se agrega en porciones a la solución metanólica del esteroide, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se deja durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza entonces agregando hidróxido de sodio en porciones, y la mezcla neutralizada se filtra. El filtrado se concentra a vacío y el residuo se extrae con una mezcla de éter:cloruro de metileno,

25

30

378763



1

para dar una solución que se seca entonces sobre sulfato de sodio. La solución seca se evapora para obtener un sólido. El sólido se cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo para obtener una sustancia que se recristaliza en acetato de etilo:hexano, obteniéndose la 17α -(3-hidroxiopropinil)- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona como un sólido cristalino.

5

10

Se prepara una mezcla de 20 ml de piridina absoluta, 8 ml de cloruro de tionilo recientemente destilado y 90 ml de tetrahidrofurano absoluto a temperatura ambiente y bajo agitación. Se agregan 3,4 g de 17α -(3-hidroxiopropinil)- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro a la solución resultante, en un periodo de 24 minutos, a temperatura ambiente. Cuando la adición es completa la mezcla reaccionante se agita a temperatura ambiente por 35 minutos. Al cabo de este tiempo se vierte la mezcla en agua helada y el producto resultante se extrae con éter:cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua y secan sobre sulfato de sodio. El material seco se evapora para dar un aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto deseado, 17α -(3-cloropropinil)- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona.

15

20

25

De forma similar se pueden practicar los procesos anteriores usando los 18-alquil compuestos correspondientes, obteniéndose así como productos finales: 17α -(cloropropinil)- 17β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona, 17α -(3-cloropropinil)- 17β -acetoxi-18-etilestr-4-en-3-ona, 17α -(3-cloropropinil)- 17β -acetoxi-18-n-propilestr-4-en-3-ona.

30

PREPARACION 2.

A una suspensión espesa de 1 g de hidruro de sodio

378763

77 AGO.



1 en 10 ml de éter dimetildietilenglicolico seco se le agrega
lentamente, bajo una atmósfera de nitrógeno seco 1 g. de
3-metoxi-17 α -etinilestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 10 ml de
éter dimetildietilenglicolico seco, gota a gota y durante un
5 periodo de 20 minutos. A esta mezcla se le agregan 0,2 g de
2-clorotetrahidropirano, gota a gota en un periodo de 10 mi-
nutos.

10 La mezcla se agita a temperatura ambiente por 30
minutos adicionales y se agrega entonces cuidadosamente a
una mezcla de hielo-agua, bajo agitación. La fase orgánica
se extrae con éter dietílico, se seca y evapora bajo presión
reducida, para dar el 3-metoxi-17 α -etinil-17 β -tetrahidropi-
ran-2'-iloxiestr-1,3,5(10)-trieno que puede purificarse adi-
cionalmente por recristalización en acetona-hexano.

15 Se prepara una solución de 2,5 g de fenil litio en
25 ml de éter dietílico. Se le agregan a esta solución, man-
teniendo la temperatura ambiente, 10 g de 3-metoxi-17 α -eti-
nil-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestr-1,3,5(10)trieno, produ-
ciendo así una solución que contiene 3-metoxi-17 α -etinil-li-
20 tio-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-estr-1,3,5(10)trieno. A la
solución se le agregan en porciones y bajo agitación 3 g de
paraformaldehido. La adición se efectúa en forma tal que man-
tenga el reflujo de la solución. Después de la adición se
25 agita la mezcla por 20 horas y se vierte entonces en agua y
extrae con éter. El éter se lava con agua y seca y evapora
para dar el 3-metoxi-17 α -(3-hidroxiopropinil) 17 β -tetrahidro-
piran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno.

30 Se dispersa 1 g de 3-metoxi-17 α -(3-hidroxiopropi-
nil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno en
50 ml de éter anhidro, a temperatura ambiente y bajo agita-

378763



1 ción. A la solución resultante se le agregan 1,5 ml de clo-
ruro de tionilo purificado. La adición se efectúa en porcio-
nes a 0°C. La mezcla de reacción resultante se deja entonces
5 reposar a 0°C por un periodo de 6 minutos al cabo de los cua-
les se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio y
luego con agua. El material lavado se seca entonces sobre sul-
fato de sodio y evapora a sequedad para obtener el 3-metoxi-
17 α -(3-cloropropinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-estra-1,
3,5(10)-trieno, que se recristaliza en éter:acetato de etilo.

10 A una solución de 1 g de 3-metoxi-17 α -(3-cloropro-
pinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno
en 30 ml de ácido acético se le agregan 0,5 ml de ácido
15 clorhídrico 2N. La mezcla se deja reposar a temperatura am-
biente durante 5 horas y se diluye entonces con agua helada
y extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con
agua a neutralidad, secan sobre sulfato de sodio y evaporan
a sequedad, para dar el 3-metoxi-17 α -(3-cloropropinil)-estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol que se recristaliza en acetona-hexano.

PREPARACION 3

20 Se disuelven 1,5 g de 17 α -(3-hidroxiopropinil)estr-
4-en-17 β -ol-3-ona en 75 ml de tolueno. La solución resultante
se mezcla con 2 g de fluoruro de bencésulfonilo. La mezcla
de reacción se calienta entonces a una temperatura compren-
dida entre 80°C a 90°C por un periodo de 4 horas. Al cabo de
25 este tiempo se enfría la mezcla y se vierte en agua de hie-
lo. La capa orgánica se lava con solución de bicarbonato de
sodio y luego con agua y después de los lavados se seca so-
bre sulfato de sodio. Se elimina el disolvente por evapora-
ción y el residuo se recristaliza de éter para obtener la
30 17 α -(3-fluoropropinil)-estr-4-en-17 β -ol-3-ona.

378763

1 AGO



PREPARACION 4

1

A una mezcla de 6 g de trifenilfosfina, 2 ml de tetracloruro de carbono y 50 ml de dimetilformamida se le agregan en porciones 5 g de 17α -(3-hidroxiopropinil)- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona, a temperatura ambiente y bajo agitación. La mezcla resultante se calienta entonces a 110°C y se mantiene a esta temperatura por 15 minutos. Se vierte entonces en agua de hielo y la mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno:éter. Los extractos se secan y evaporan para dar la 17α -(3-cloropropinil)- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona.

5

10

PREPARACION 5

De acuerdo con los procedimientos de las preparaciones 1, 2 y 4, se prepara la 17α -(3-bromopropinil)androst-4-en- 17β -ol-3-ona, sustituyendo el cloruro de tionilo por bromuro de tionilo en las preparaciones 1 y 2 y sustituyendo el tetracloruro de carbono por tetrabromuro de carbono en la preparación 4. Análogamente, empleando los compuestos de partida apropiados, se preparan los 18-metil, -etil y -propil derivados correspondientes. Estos procedimientos se aplican también en forma similar para la preparación de 17α -(bromopropinil) derivados de las series estrogénica y del estrano.

15

20

PREPARACION 6

A una suspensión de 1 g. de estr-4-en-3,17-diona en 7,5 ml de dioxano anhidro libre de peróxidos 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 temperatura ambiente por 15 minutos y se deja reposar a la misma temperatura por 30 minutos. Se le agregan entonces 0,8 ml de piridina y luego agua hasta que solidifica el producto. Este sólido se filtra, se lava con agua y se seca al aire para dar

25

30

378763



1

la 3-etoxiestra-3,5-dien-17-ona que se recristaliza en acetona-hexano.

5

A través de una solución de 1 g. de 3-etoxi-estra-3,5-dien-17-ona en 25 ml de dimetilformamida enfriada a 0°C se pasa una corriente de fluoruro de perclorilo durante 5 minutos. Se deja que la temperatura suba lentamente a 20°C y la solución se vierte entonces en agua y extrae con acetato de etilo. Estos extractos se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio y evaporan a sequedad.

10

El residuo se cromatografía sobre alúmina para separar el 6 α -fluoro y el 6 β -fluoro isómeros. El último, que predomina, se disuelve en 50 ml de ácido acético glacial y a través de esta solución se pasa una corriente de ácido clorhídrico seco durante 24 horas, a 15°C. La mezcla se vierte en agua fría y el sólido formado se filtra, lava con agua y seca para dar la 6 α -fluoroestr-4-en-3,17-diona que se recristaliza en acetona:hexano.

15

20

A una suspensión de 1 g de 6 α -fluoroestr-4-en-3,17-diona en 7,5 ml de dioxano anhidro libre de peróxidos 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 temperatura ambiente por 15 minutos y se deja reposar a la misma temperatura por 30 minutos. Se le agregan entonces 0,8 ml de piridina y luego agua hasta que solidifica el producto. Este sólido se filtra, se lava con agua y se seca al aire para dar la 3-etoxi-6-fluoroestra-3,5-dien-17-ona que se recristaliza en acetona:hexano.

25

30

A través de una solución de 1 g. de 3-etoxi-6-fluoroestra-3,5-dien-17-ona en 25 ml de formamida, enfriada a 0°C

378763

11



1 se le pasa una corriente de fluoruro de perclorilo durante
5 minutos. Se deja que la temperatura suba lentamente a 20°C
y la solución se vierte entonces en agua y extrae con acetato
5 de etilo. Estos extractos se lavan con solución acuosa saturada
de bicarbonato de sodio y con agua hasta neutralidad, se secan
sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad. El residuo se
cromatografía entonces sobre alúmina, para dar la 6,6-difluoroestr-4-en-3,17-diona
por recristalización en acetona:hexano.

10 De forma semejante a partir de las correspondientes materias primas se obtienen: 6,6-difluoroandrost-4-en-3,17-diona, 6,6-difluoro-18-metilestr-4-en-3,17-diona, 6,6-difluoro-18-metilandrost-4-en-3,17-diona, 6,6-difluoro-18-etilestr-4-en-3,17-diona, 6,6-difluoro-18-etilandrost-4-en-3,17-diona, 6,6-difluoro-18-propilestr-4-en-3,17-diona y 6,6-difluoro-18-propilandrost-4-en-3,17-diona.

PREPARACION 7.

Una solución de 2 g de 6,6-difluoroestr-4-en-3,17-diona en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría a -75°C
20 en un baño de hielo seco-acetona, y se trata con una solución previamente
enfriada de 0,6 g de t-butóxido de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de mantener la mezcla de reacción a temperatura de reflujo por 15 minutos se enfría y se vierte en agua helada y extrae varias veces con acetato de etilo. Estos extractos se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan a sequedad para dar el 6,6-difluoroestr-4-en-3 β , 17 β -diol.

30 Una mezcla de 3 g de 6,6-difluoroestr-4-en-3 β ,17 β -diol, 10 ml de piridina y 0,9 ml de anhídrido acético se de-

378763

11 AGO



1 ja reposar a temperatura ambiente por 15 horas. La mezcla se
vierte entonces en agua de hielo y se filtra el sólido for-
mado, se lava con agua y se seca para dar $3\beta,17\beta$ -diacetoxi-
6,6-difluoroestr-4-eno, 3β -acetoxi-6,6-difluoroestr-4-en-
5 17β -ol y 6,6-difluoro- 17β -acetoxiestr-4-en- 3β -ol que se se-
paran por cromatografía sobre alúmina.

A una mezcla de 6 g de trióxido de cromo y 20 ml
de piridina se le agrega una solución de 6 g. de 3β -acetoxi-
6,6-difluoroestr-4-en- 17β -ol en 120 ml de piridina. La mez-
10 cla reaccionante se deja reposar a temperatura ambiente por
15 horas, se diluye con acetato de etilo y se filtra a tra-
vés de celita, tierra de diatomeas. El filtrado se lava bien
con agua, se seca y evapora a sequedad para dar la 3β -aceto-
xi-6,6-difluoroestr-4-en- 17 -ona que puede purificarse por re-
15 cristalización de acetona:hexano.

El derivado así preparado se trata de acuerdo con
los procedimientos establecidos en la preparación 1 párrafos
3 y 4, para preparar el $3\beta,17\beta$ -diacetoxi-6,6-difluoro- 17α -
(3-hidroxipropinil)estr-4-eno, que se convierte en los 17α -
20 (3-halopropinil) derivados correspondientes via los procedi-
mientos establecidos en las preparaciones 1 (párrafo 5), 3 y
5. También se prepara así el $3\beta,17\beta$ -diacetoxi-6,6difluoro-
 17α -(3-halopropinil)-androst-4-eno.

Usando otros anhídridos de ácidos carboxílicos en
25 los procedimientos anteriores se obtienen los diacilatos co-
rrespondientes, por ejemplo los propionatos, benzoatos, pen-
tanoatos y adamantatos, v.gr.

$3\beta,17\beta$ -dipropioniloxi-6,6-difluoro- 17α -(3-halopropinil)- 19 -
norandrost-4-eno.

30 $3\beta,17\beta$ -acetoxi-6,6-difluoro- 17α -(3-halopropinil)- 18 -etil-



378763

1

estr-4-eno.

3 β ,17 β -dipropioniloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)androst-4-eno.

3 β ,17 β -dibenzoiloxi-17 α -(3-halopropinil)-estr-4-eno.

5

3 β ,17 β -dibenzoiloxi-17 α -(3-halopropinil)-18-metilandroster-4-eno, y

3 β ,17 β -diadamantoiloxi-17 α -(3-halopropinil)-18-metilestr-5(10)-eno.

PREPARACION 8

10

A una solución de 1 g de 6,6-difluoroestr-4-en-3,17-diona en 120 ml de metanol, enfriada en hielo se le agrega una solución de 1 g de borohidruro de sodio en 3 ml de agua, y la mezcla se deja a temperatura ambiente por 16 horas. Se descompone el exceso de reactivo por adición de ácido acético y la solución se concentra entonces a un volumen pequeño a vacío y se diluye con agua. El producto se extrae con acetato de etilo y estos extractos se lavan con agua, se secan y evaporan para dar el 6,6-difluoroestr-4-en-3 β ,17 β -diol, que puede purificarse adicionalmente por recristalización en acetona:hexano.

15

20

A una suspensión de 1 g de hidruro de sodio en 10 ml de éter dimetil dietilenglicólico seco se le agrega lentamente, bajo una atmósfera de nitrógeno seco, 1 de 6,6-difluoroestr-4-en-3 β ,17 β -diol en 10 ml de éter dimetildietilenglicólico seco, gota a gota y por un periodo de 20 minutos. A esta mezcla se le agregan 0,9 g de 2-cloro-tetrahidropirano, gota a gota y en un periodo de 10 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 30 minutos más y entonces se agrega cuidadosamente a una mezcla de hielo-agua, bajo agitación. La fase orgánica se extrae con éter dietílico, se

25

30

378763



1 ca y evapora bajo presión reducida, para dar $3\beta,17\beta$ -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoroestr-4-eno, 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17 β -ol y 6,6-difluoro-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestr-4-en-3 β -ol, que se separan por cromatografía sobre alúmina.

5 Usando dihidrofurano en el procedimiento anterior se preparan los tetrahidrofurano-2'-iloxi derivados correspondientes.

10 A una mezcla de 5 g de trióxido de cromo y 20 ml de piridina se le agrega una solución de 6 g de 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17 β -ol en 120 ml de piridina. La mezcla reaccionante se deja reposar a temperatura ambiente por 15 horas; se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de celita, tierra de diatomeas, El filtrado se lava bien con agua, seca y evapora a sequedad para dar la 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17-ona, que puede purificarse adicionalmente por recristalización de acetona:hexano.

20 A una solución de 1 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro se le pasa una corriente lenta de acetileno purificado durante 1 hora. Se agrega entonces un gramo de 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17-ona en 10 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregan entonces 8 ml de agua y la mezcla se agita por 30 minutos. La mezcla se filtra entonces y el filtrado orgánico se evapora para dar el 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol que se recristaliza en acetona:hexano.

30 De forma similar se prepara el 3β -tetrahidrofurano-

378767



1 2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol.

Los compuestos 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol y 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol así preparados se tratan entonces de acuerdo con el procedimiento de la preparación 2 (párrafo 3) seguido de los procedimientos de halogenación establecidos en las preparaciones 2, 3, 4 ó 5, para dar respectivamente el 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-estr-4-en-17 β -ol y 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-estr-4-en-17 β -ol.

Los 3 β -monoéteres así preparados pueden esterificarse entonces como se describe en la preparación 7 anterior, para preparar los derivados esterificados-eterificados. Por ejemplo se forman así:

15 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-17 β -acetoxiestr-4-eno.

3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-17 β -acetoxiestr-4-eno.

20 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-17 β -acetoxiandrost-4-eno.

3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-17 β -acetoxiandrost-4-eno.

25 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-17 β -propioniloxiestr-4-eno.

3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-17 β -propioniloxiestr-4-eno.

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropinil)-17 β -propioniloxiandrost-4-eno.

30 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropi-

378763



1 nil)-17 β -propioniloxiandrost-4-eno.

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropi-
nil)-17 β -caproiloxiestr-4-eno.

5 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropi-
nil)-17 β -caproiloxiestr-4-eno.

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropi-
nil)-17 β -caproiloxiandrost-4-eno.

3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropi-
nil)-17 β -caproiloxiandrost-4-eno, etc.

10 PREPARACION 9

El compuesto 3 β -acetoxi-6,6-difluoroestr-4-en-17-
ona se trata de acuerdo con el procedimiento establecido en
el párrafo 5 de la preparación 8, para dar el 3 β -acetoxi-6,
6-difluoro-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol. Este derivado se ete-
15 rifica entonces de acuerdo con el procedimiento establecido
en los párrafos 2 ó 3 de la preparación 8, para preparar
respectivamente el correspondiente 3 β -acetoxi-6,6-difluoro-
17 α -etinil-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestr-4-eno y 3 β -aceto-
xi-6,6-difluoro-17 α -etinil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiestr-
20 4-eno.

Los procedimientos anteriores se pueden usar aná-
logamente con los otros 3 β -acilatos de partida descritos en
los procedimientos precedentes:

25 EJEMPLO 1

Se mezclan 5 g de 17 α -(3-cloropropinil)-17 β -aceto-
xiestr-4-en-3-ona, 25 g de polvo de zinc y 400 ml de ácido
acético glacial, a temperatura ambiente y bajo agitación.
La mezcla resultante se calienta entonces a 50°C por dos ho-
ras, manteniendo la agitación. Al finalizar este periodo se
30 filtra la mezcla a través de celita. El filtrado se concen-

378763



1

tra a un volumen pequeño bajo presión reducida. El concentrado se enfria y se diluye con agua de hielo, precipitando un material sólido, el que se filtra y recristaliza en acetona:hexano para dar 1,5 g de la 17α -propadienil- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona, punto de fusión 71-74°C.

5

EJEMPLO 2

10

Se dispersa 1 g de 17α -(3-cloropropinil)-androst-4-en- 17β -ol-3-ona en 50 ml de etanol, a temperatura ambiente. Se dispersan 3 g de sulfato de cobre en 20 ml de agua y la solución acuosa resultante se trata con 5 g de polvo de zinc. El polvo de zinc-cobre formado de esta suspensión se agrega a la solución etanólica del esteroide, a temperatura ambiente y en porciones. Cuando se termina la adición se calienta la mezcla reaccionante a ebullición y se mantiene bajo condiciones de reflujo por 16 horas. Se filtra entonces a través de celita, y el filtrado se evapora a sequedad, recristalizando el residuo en acetona:hexano para dar la 17α -propadienilandrost-4-en- 17β -ol-3-ona.

15

EJEMPLO 3

20

Se prepara una solución esteroídica por dispersión de 2 g de 3-metoxi- 17α -(3-fluoropropinil)-estra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol en 100 ml de isopropanol a temperatura ambiente y bajo agitación. Se añade 5 g de magnesio metálico finamente dividido a la solución del esteroide, a temperatura ambiente y en porciones. La temperatura de la mezcla resultante se lleva al punto de ebullición y se mantiene bajo reflujo y bajo una atmósfera de nitrógeno por 24 horas. Cuando la reacción es completa se elimina cuidadosamente el exceso de magnesio por filtración, y la solución restante se lava con 5 ml de isopropanol y luego con 5 ml de agua. La ca

25

30

378763



1 pa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se
evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cris-
taliza de metanol:benceno, para dar 0,3 g del 3-metoxi-17 α -
propadienilestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol, punto de fusión
5 130-132°C.

EJEMPLO 4

Se prepara una solución esteroídica por dispersión
de 1 g de 6,6difluoro-17 α -(3-cloropropinil)-estr-4-en-17 β -ol-
3-ona en 200 ml de acetona. A la solución esteroídica se le
10 agregan 60 ml de una solución de cloruro cromoso reciente-
mente preparada (Rosenkranz y colaboradores, Journal of the
American Chemical Society, 72, 4077 (1950). La adición se
efectua en forma de porciones y a temperatura ambiente, man-
15 teniendo la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno. Cinco
minutos después de la adición se elimina la acetona bajo
presión reducida y se agrega agua para iniciar la precipita-
ción del producto. El sólido precipitado se filtra y se se-
ca. El solido seco se recristaliza entonces en acetona:hexa-
20 no para dar 0,3 g de la 6,6-difluoro-17 α -propadienilestr-4-
en-17 β -ol-3-ona, un jarabe no cristalino, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3610, 1970
y 1960 cm^{-1} , $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 227 nm ($\epsilon_{11,200}$)^m/_e 348.1908, calculado
por $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{F}_2$ es 348.1900. De la misma forma se prepara
6,6-difluoro-17 α -propadienil-18-metilestr-4-eno-17 β -ol-3-
ona, punto de fusión 164-165°C.

EJEMPLO 5

Se dispersan 2 g de 17 α -(3-bromopropinil)-estr-
5(10)-en-17 β -ol-3-ona en una mezcla de 50 ml de metanol an-
hidro que contiene 25 g de polvo de zinc. La mezcla así pre-
parada se calienta entonces a ebullición y se mantiene bajo
30 reflujo por 8 horas. Se enfria entonces y vierte en agua. La

378763

11 AGO. 1960



1
5
10
15
20
25
30

mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo, los extractos se separan y combinan y secan sobre sulfato de sodio. Los extractos secos se evaporan a sequedad. El residuo resultante de la evaporación se recrystaliza en acetona: hexano para dar 0,45 g de la 17 α -propadienil-estr-5(10)-en-17 β -ol-3-ona, punto de fusión 134,5-136 $^{\circ}$ C.

EJEMPLOS 6-16

De acuerdo con los métodos y procedimientos de la presente invención se llevan a cabo las siguientes reacciones:

Haciendo reaccionar la 17 α -(3-fluoropropinil)-17 β -acetoxi-18-metilandroster-4-en-3-ona y polvo de zinc en etanol como medio líquido de reacción y donador de protones, de acuerdo con el método del ejemplo 1, se obtiene la 17 α -propadienil-17 β -acetoxi-18-metilandroster-4-en-3-ona.

Haciendo reaccionar la 17 α -(3-cloropropinil)-18-etilestr-4-en-17 β -ol-3-ona con un par zinc-cobre en etanol y t-butanol, de acuerdo con el método del ejemplo 3, se obtiene la 17 α -propadienil-18-etilestr-4-en-17 β -ol-3-ona.

Haciendo reaccionar la 17 α -(3-bromopropinil)-17 β -propioniloxi-18-n-propilestr-5-(10)-en-3-ona con magnesio metálico en tetrahidrofurano conteniendo 10% de t-butanol y calentando la mezcla a reflujo de acuerdo con el método del ejemplo 3, se obtiene la 17 α -propadienil-17 β -propioniloxi-18-n-propilestr-4-en-3-ona.

Haciendo reaccionar la 17 α -(3-cloropropinil)-18-isopropilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol con manganeso metálico en un medio de éter isopropílico:isopropanol (9:1) de



378763

1

acuerdo con el método del ejemplo 3, se obtiene el producto correspondiente, 17α -propadienil-18-isopropilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

5

Haciendo reaccionar el 3-etoxi- 17α -(3-fluoropropinil)-17 β -propioniloxiestra-1,3,5(10)-trieno con polvo de zinc en un medio de ácido propionico a 50°C, de acuerdo con el método del ejemplo 1, se obtiene el 3-etoxi- 17α -propadienil-17 β -propioniloxi-18-metilestra-1,3,5(10)-trieno.

10

Haciendo reaccionar la 17α -(3-bromopropinil)-17 β -butiriloxi-18-isopropilandro-4-en-3-ona con polvo de zinc en un medio de metanol, de acuerdo con el método del ejemplo 1, se obtiene la 17α -propadienil-17 β -butiriloxi-18-isopropilandro-4-en-3-ona.

15

Haciendo reaccionar la 17α -(3-cloropropinil)-17 β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona y sulfato cromoso en un medio de acetona acuosa, bajo atmósfera de nitrógeno, de acuerdo con el ejemplo 4, se obtiene la 17α -propadienil-17 β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona correspondiente, punto de fusión 152-153°C. Sustituyendo el 17α -(3-cloropropinil)-17 β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona por 17α -(3-cloropropinil)-17 β -hidroxi-18-metil-estr-4-en-3-ona, se obtiene 17α -propadienil-17 β -hidroxi-18-metilestr-4-en-3-ona, punto de fusión 148-150°C.

20

25

Haciendo reaccionar el 3-metoxi- 17α -(3-fluoropropinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno con acetato cromoso en dietilcetona acuosa y n-hexano, de acuerdo con el método del ejemplo 5, se obtiene el 3-metoxi- 17α -propadienil-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno correspondiente.

30

Haciendo reaccionar el 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluo

378763



1 ro-17 α -(3-cloropropinil)androst-4-eno y acetato cromoso en acetona-agua de acuerdo con el método del ejemplo 4, se obtiene el 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro-17 α -propadienil-androst-4-eno.

5 De acuerdo con los métodos anteriores se preparan los compuestos siguientes, evitando aquellos métodos que emplean un ácido como medio líquido de reacción o donador de protones para los derivados eterificados:

10 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-17 α -propadienilestr-4-eno.

6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,

6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -propioniloxiandrost-4-en-3-ona,

6,6-difluoro-17 α propadienil-17 β -benzoiloxiestr-4-en-3-ona.

15 6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -adamantoiloxiestr-4-en-3-ona.

3 β -propioniloxi-6,6-difluoro-17 α -propadienilandrost-4-en-17 β -ol.

20 3 β , 17 β -bis(adamantoiloxi)-6,6-difluoro-17 α -propadienilestr-4-eno.

3 β -(β -cloropropioniloxi)-6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiandrost-4-eno.

3 β -butiriloxi-6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiandrost-4-eno.

25 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -caproiloxiestr-4-eno.

3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -caproiloxiestr-4-eno.

30 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -heptanoiloxiandrost-4-eno, y

378763



1 3 β ,17 β -dipentanoiloxi-5,5-difluoro-17 α -propadienilestr-4-eno.

La elaboración en C-3 β se puede llevar a cabo después de la reacción principal, como sigue:

5 EJEMPLO 17

Una solución de 1 g de 17 α -propadienilandrost-4-en-17 β -ol-3-ona 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 la 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, se filtra y el sólido se lava con acetato de etilo caliente. Las soluciones orgánicas combinadas se evaporan entonces para dar el 17 α -propadienilandrost-4-en-3 β ,17 β -diol que se puede purificar adicionalmente por recristalización en acetona:hexano.

15 En forma similar se reducen los otros 3-oxo derivados que llevan un grupo 17 α -propadienilo, preparados como se describe anteriormente, para dar los correspondientes 3 β -hidroxi compuestos, por ejemplo:

17 α -propadienilestr-4-en-3 β ,17 β -diol.

17 α -propadienil-17 β -acetoxiestr-5-en-3 β -ol.

17 α -propadienil-17 β -propioniloxiandrost-4-en-3 β -ol.

25 17 α -propadienil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiestr-4-en-3 β -ol.

17 α -propadienil-17 β -benzoiloxiandrost-4-en-3 β -ol.

17 α -propadienil-17 β -adamantoiloxiestr-4-en-3 β -ol.

6,6-difluoro-17 α -propadienilestr-4-en-3 β ,17 β -diol y

6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -(β -cloropropioniloxi)-androst-4-en-3 β -ol.

30



37876311 AGO

EJEMPLO 18

1

Se agregan 2 ml de dihidropirano a una solución de 1 g de 17α -propadienil- 17β -caproiloxiandro-4-en- 3β -ol en 15 ml de benzol. Se destila aproximadamente 1 ml para eliminar la humedad, y a la solución enfriada se le agregan 0,4 g de cloruro de p-toluensulfonilo. Esta mezcla se deja reposar a temperatura ambiente por 4 días y se lava entonces con solución acuosa de carbonato de sodio y agua, se seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con hexano para dar el 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi- 17α -propadienil- 17β -caproiloxi-androst-4-eno que se recristaliza de pentano.

5

10

15

20

25

A una solución de 1 g de 17α -propadienilandrost-4-en- $3\beta,17\beta$ -diol en 20 ml de benzol se le agregan 20 ml de dihidrofurano. Se destilan 5 ml para eliminar la humedad y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se le agregan 0,2 g de cloruro de p-toluensulfonilo recientemente purificado. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 24 horas y se vierte entonces en un exceso de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. El producto se extrae con acetato de etilo; la solución orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo aceitoso cristaliza al agregar éter, para dar el $3\beta,17\beta$ -bis-(tetrahidrofuran-2'-iloxi)- 17α -propadienilandrost-4-eno.

30

De forma similar se preparan los tetrahidropiranil y tetrahidrofuranil éteres de los otros 17α -propadienil compuestos, por ejemplo:
 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi- 17α -propadienil- 17β -acetoxi-18



378763

1 -metilandrost-4-eno.

3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -propadienil-17 β -heptano-
iloxiestr-5(10)-eno.

5 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-17 α -propadienil-18-
etilandrost-4-eno.

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -propadienil-17 β -adamantoilo-
xi-18-metilestr-4-eno y

3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-17 α -propa-
dienil-18-etilandrost-4-eno.

10 EJEMPLO 19

Una mezcla de 1 g de 17 α -propadienil-17 β -acetoxi-
estr-4-en-3 β -ol, 4 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acéti-
co se deja reposar a temperatura ambiente por 15 horas. La
mezcla se vierte entonces en agua helada y se filtra el só-
lido formado, se lava con agua y se seca para dar un acei-
te, ρ_D^{20} -1.19(CHCl₃), 0.8 g del 3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -propadie-
nilestr-4-eno que puede purificarse adicionalmente por re-
cristalización en acetona:hexano.

15 Análogamente, por sustitución de las materias pri-
mas apropiadas y agentes acilantes convencionales se prepa-
ran los 3 β -ésteres correspondientes de los otros 17 α -propa-
dienil derivados presentes, por ejemplo:

20 3 β -trimetilacetoxi-17 α -propadienil-17 β -acetoxiestr-4-eno.

3 β ,17 β -dipropioniloxi-17 α -propadienilandrost-4-eno.

25 3 β -butiriloxi-6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -tetrahidropi-
ran-2'-iloxiestr-4-eno,

3 β -pentanoiloxi-17 α -propadienil-17 β -acetoxiestr-5(10)-eno.

3 β , 17 β -bis(benzoiloxi)-17 α -propadienilandrost-4-eno, y

30 3 β -acetoxi-6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -propioniloxi-
androst-4-eno.



EJEMPLO 20

1
5
10
15
20
25
30

De acuerdo con los procedimientos anteriores se preparan los correspondientes derivados sustituidos en C-3 de los 17α -propadienil compuestos de la serie estrogénica usando como materia prima el 3-hidroxi derivado. Este compuesto de partida puede formarse despues de la reacción principal de la invención, por hidrólisis convencional del grupo protector, tal como un grupo tetrahidropiran-2'-iloxi por hidrólisis ácida. Compuestos representativos 3-sustituidos de esta serie así preparados son:

- 3-acetoxi- 17α -propadienil- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno,
- 3,17 β -diacetoxi- 17α -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno,
- 3,17 β -bis(benzoiloxi)- 17α -propadienil-18-etilestra-1,3,5(10)-trieno, y
- 3-caproiloxi- 17α -propadienil- 17β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-18-propilestra-1,3,5(10)-trieno.

Se preparan también de acuerdo con los procedimientos anteriores los siguientes 6,6-difluoro- 17α -propadienilandrost-4-enos y 19-nor derivados representativos:

- 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro- 17α -propadienil-18-n-propilestr-4-eno,
- 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro- 17α -propadienil-18-metil-estr-4-eno,
- 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro- 17α -propadienil-18-etilandrost-4-eno,
- 3 β ,17 β -dipropioniloxi-6,6-difluoro- 17α -propadienilestr-4-eno
- 3 β ,17 β -dipropioniloxi-6,6-difluoro- 17α -propadienil-18-metilandrost-4-eno,
- 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-18-isopro

378763

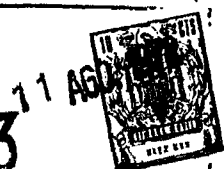
11 AGO



- 1 pilestr-4-eno,
3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoroandrost-4-eno,
3 β ,17 β -bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-18-etil-
5 androst-4-eno,
3 β ,17 β -bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-18-etil-
estr-4-eno,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -propioniloxiestr-4-en-3-
ona,
10 6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -butiriloxiestr-4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -pentanoiloxiestr-4-en-3-
ona,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -pentanoiloxiandrost-4-en-
3-ona,
15 6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -hexanoiloxiestr-4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -heptanoiloxiandrost-4-en-
3-ona,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -caproiloxiestr-4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -benzoiloxiandrost-4-en-3-
20 ona,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -adamantoiloxiestr-4-en-3-
ona,
6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -(β -cloropropioniloxi)-estr-
4-en-3-ona,
25 6,6-difluoro-17 α -propadienil-17 β -trimetilacetoxiandrost-4-en-
-3-ona, y
6,6-difluoro-17 α -propadienilandrost-4-en-17 β -ol-3-ona,

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

378763



REIVINDICACIONES

1

1. Un método para la preparación de compuestos esteroídicos, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un 17α -(3-halopropinil)esteroide con un reactivo seleccionado a partir de metales que tienen un potencial a la oxidación entre +2,37 a +0,74 voltios inclusive, sales metálicas de cromo, y un par de zinc-cobre, para preparar el 17α -propadienil esteroide correspondiente.

5

10

2. Un método según la reivindicación 1, llevado a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C a 120°C aproximadamente.

15

3. Un método según la reivindicación 2 llevado a cabo en un medio de reacción líquido orgánico y en presencia de un donador de protones.

4. Un método según la reivindicación 1 en el que el reactivo es un metal que tiene un potencial a la oxidación entre +2,37 a +0,74 voltios inclusive.

20

5. Un método según la reivindicación 4 en el que el reactivo es un metal seleccionado de magnesio, aluminio y zinc.

6. Un método según la reivindicación 5 en el que el reactivo es un metal de zinc.

25

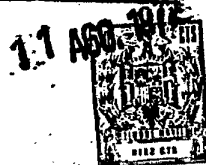
7. Un método según la reivindicación 6 llevado a cabo en un alcohol alifático inferior o un ácido carboxílico inferior que contienen menos de 12 átomos de carbono.

8. Un método según la reivindicación 1 en el que el reactivo es una sal metálica de cromo.

9. Un método según la reivindicación 8 en el que el reactivo es un cloruro de cromo.

30

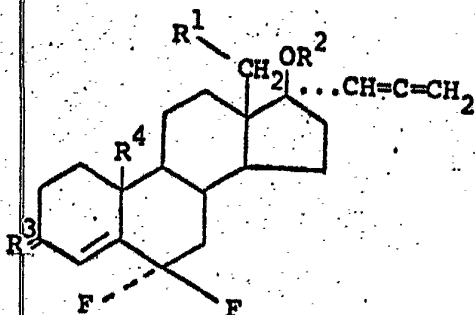
10. Un método según la reivindicación 1, en el



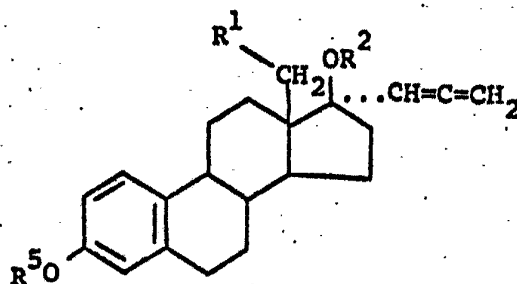
378763

- 1 que el reactivo es un par zinc-cobre.
11. Un método según la reivindicación 10 llevado a cabo en un medio de alcohol alifático inferior.
12. Un método según la reivindicación 1 en el
5 que el 17 α -(3-halopropinil) esteroide es un 17 α -(3-cloropropinil)esteroide.
13. Un método según la reivindicación 12 en el que el reactivo es un metal de zinc.
14. Un método según la reivindicación 12 en el
10 que el reactivo es un par zinc-cobre.
15. Un método según la reivindicación 1 en el que se prepara un 17 α -propadienil esteroide de una de las siguientes fórmulas:

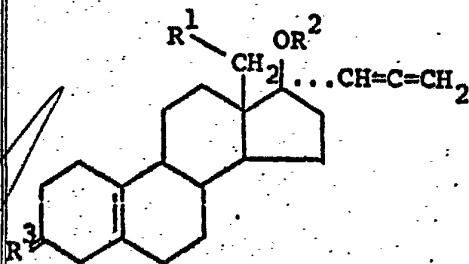
15



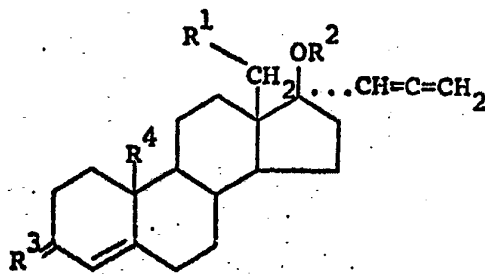
20



25



30





378763

1 en el que:

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior de entre 1 a 3 átomos de carbono, inclusive.

5 R^2 es hidrógeno, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropirán-2-ilo, ó un grupo de acilo carboxílico que contiene menos de 12 átomos de carbono;

R^3 es un grupo oxo ó un grupo R^6O $\begin{matrix} H \\ | \\ \cdot \end{matrix}$ en el que R^6 es hidrógeno, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropirán-2-ilo, ó un grupo de acilo carboxílico que contiene menos de 12 átomos de carbono.

R^4 es hidrógeno ó metilo; y

15 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior de entre 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropirán-2-ilo, o un grupo de acilo carboxílico que contiene menos de 12 átomos de carbono.

16. Un método según la reivindicación 15 en el que se prepara un 17α -propadienilestr-4-eno ó un 17α -propadienil-18-metilestr-4-eno esteroide.

20 17. Un método según la reivindicación 15 en el que se prepara un 6,6-difluoro- 17α -propadienilestr-4-eno ó un 6,6-difluoro- 17α -propadienil-18-metilestr-4-eno esteroide.

25 18. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ESTEROIDICOS".

30



378763

1

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

5

Madrid, 17 Abril 1970

BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]
P.P.

10

15

20

25

30

[Handwritten scribbles and lines]

POOR QUALITY