

20-3-73

378764

Nº. 378.764

SECCION TECNICA
CLASIFICACION C A 61
CLASE 2007
SUBCLASE C K

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Domicilio: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama.

Enunciado: UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ESTEROIDEOS.

Prioridades: de las solicitudes de patente estadounidense

Nº 817.563 del 18 de Abril de 1.969; y
Nº 877.521 del 17 de Noviembre de 1.969

POOR
QUALITY

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

Se describe un procedimiento para la preparación de propadienil-esteroides de las series del estrógeno, estrano y androstano que contienen sustituyentes optativos en otras posiciones del núcleo. Este procedimiento implica el tratamiento de un 3-(propinil sustituido)esteroide correspondiente en el que el sustituyente es halógeno, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, tetrahidrofuran-2-iloxi, tetrahidropirán-2-iloxi o 4-metoxitetrahidropirán-4-iloxi, con un hidruro de aluminio, en un medio de reacción orgánico. Los productos 17α -propadienílicos son útiles como agentes estrógenicos, anti-androgénicos, progestativos y anti-fertilizantes.

15

COMPENDIO DE LA INVENCION

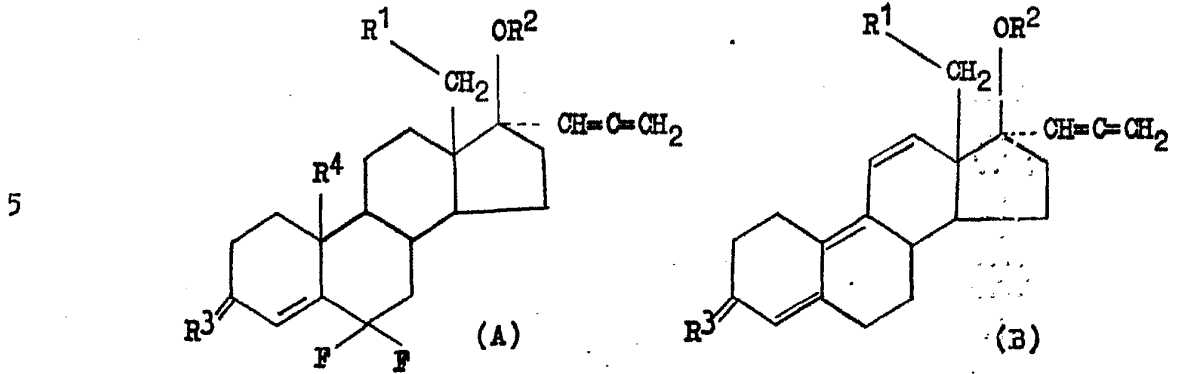
El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento que es útil en la preparación de compuestos esteroideos útiles. Específicamente, este invento se dirige a un procedimiento útil en la preparación de 17α -alenos esteroideos.

20

25

Algunos de los esteroides que poseen una cadena lateral 17α -etilénicamente insaturada, específicamente un agrupamiento 17α -propadienilo (aleno), son productos nuevos, especialmente los 17α -propadienilesteroides de la serie 6,6-difluorandrostano y 19-norandrostano y los 17α -propadienilesteroides de la serie $\Delta^{4,9(10),11}$ -androstatrieno,

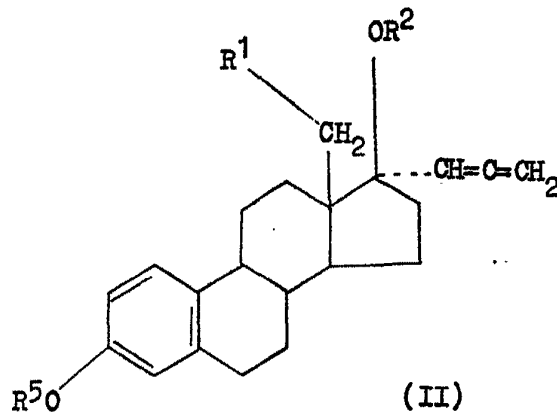
1 representados respectivamente por las fórmulas (A) y (B)



10 Se han descrito otros 17 α -propadienilesteroides.
 Por ejemplo, en las patentes estadounidenses 3.392.165 y
 3.392.166 se describen, entre otros, los derivados del
 estrógeno, las series estr-4-eno, estr-5(10)-eno y
 androst-4-eno, representadas por las fórmulas (II), (III)
 y (IV).

15

20

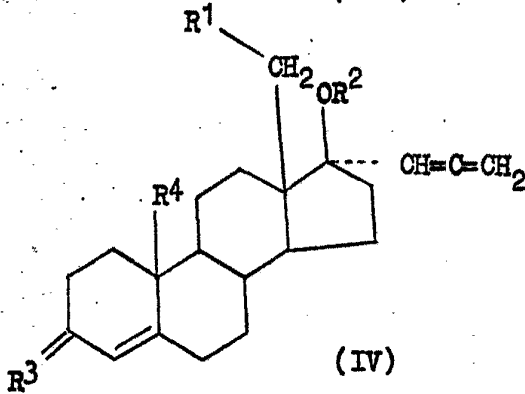
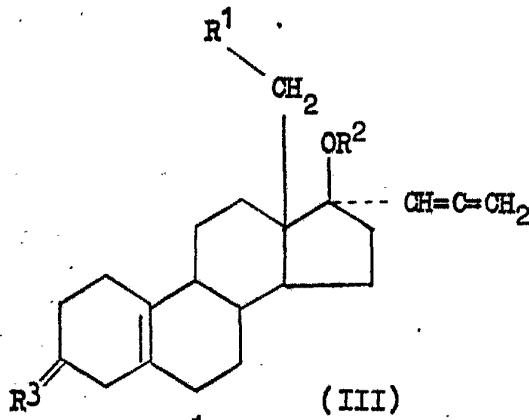


25

1

5

10



15

20

25

En estas y en las fórmulas sucesivas, R¹ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono inclusive; R² es hidrógeno, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahydropiran-4-ilo o un grupo acilo carboxílico que contiene menos de 12 átomos de carbono; R³ es un grupo oxo o el grupo R⁶O $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}$, donde R⁶ es hidrógeno, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahydropiran-4-ilo o un grupo acilo carboxílico que contiene 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-

378764

1 2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo o un grupo acilo carboxílico que contiene menos de 12 átomos de carbono.

5 Los derivados 17α -propadienílicos en la serie
estra-1,3,5(10)-trieno (Fórmula II) poseen actividad
estrogénica y anti-androgénica y son útiles en la forma en
que estos agentes se utilizan habitualmente para el tra-
tamiento de las condiciones que responden a los agentes
estrogénicos y anti-androgénicos, tales como el control
10 y la regulación de la fertilidad y el tratamiento del
acné, hipertrofia benigna de la próstata e hirsutismo en
las hembras. Los derivados 17α -propadienílicos en las se-
ries 6,6-difluorandrostano, 6,6-difluor-19-norandrostano,
estr-5(10)-eno, estr-4-eno y androst-4-eno (Fórmulas A,
15 III y IV) presentan actividad progestativa e inhibitoria
de la pituitaria y son útiles en la forma correspondiente
a esta actividad tal como el tratamiento de diversos de-
sórdenes menstruales y en el control y regulación de la
fertilidad.

20 Los compuestos 17α -propadienílicos de la serie
 $\Delta^{4,9(10),11}$ -androstatrieno (Fórmula B) presentan activi-
dad progestativa y anti-fertilizante y son también útiles
en la forma correspondiente a dicha actividad, como ya se
ha descrito.

25 Cuando se trabaja de acuerdo con las realizaciones

1 preferidas, el presente invento es especialmente útil para la preparación de los 17α -propadienilesteroides de las series del estrógeno, estrano y androstano descritas anteriormente en las Fórmulas (A), (B), (II), (III) y (IV).

5 El nuevo procedimiento del presente invento, mediante el cual se preparan los derivados 17α -propadienílicos, consiste en hacer reaccionar el 17α -(3-propinil sustituido)esteroide correspondiente, en el que el sustituyente es halógeno, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, tetrahidrofuran-2-iloxi, tetrahidropiran-2-iloxi o 4-metoxi-10 tetrahidropiran-4-iloxi, junto con un reactivo de hidruro de aluminio.

15 Los reactivos de hidruro de aluminio adecuados son los que contienen por lo menos 2 átomos de hidrógeno disponibles, como hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y di-(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de litio y di-isobutilaluminio e hidruro de sodio y aluminio.

20 El reactivo de hidruro de aluminio se emplea convenientemente en unas cantidades que son como mínimo químicamente equivalentes al esteroide de partida. También pueden emplearse convenientemente unas cantidades superiores a éstas, hasta llegar a un exceso de 20 a 50 moles. Las realizaciones preferidas implican el uso de 1,5 a 20 25 moles aproximadamente de reactivo de hidruro de aluminio

1 por mol de esteroide de partida.

La reacción se efectúa en presencia de un medio de
reacción líquido orgánico. Los medios adecuados son los
disolventes orgánicos habituales, por ejemplo éteres, co-
5 mo éter dimetílico, dioxano, éter metilpropílico, tetra-
hidrofurano y similares; hidrocarburos alifáticos satura-
dos, como pentano, hexano, octano y similares; e hidrocar-
buros aromáticos como benceno, tolueno, mesitileno y si-
milares.

10 La reacción se efectúa a temperaturas que oscilan
entre 20°C y 120°C aproximadamente y, de preferencia, a la
temperatura de ebullición de la mezcla de reacción y bajo
reflujo. La reacción se prosigue durante un periodo de
tiempo suficiente para completarla, que oscila entre 2 ho-
15 ras y 48 horas aproximadamente. Pueden emplearse periodos
más cortos o más largos según la elección de la temperatu-
ra de reacción y de las sustancias reaccionantes empleadas.

En un procedimiento preferido, el esteroide de par-
tida, dispersado en un medio de reacción líquido orgánico,
se trata con un reactivo de hidruro de aluminio a base de
20 1 mol por mol como mínimo. La mezcla de reacción resultan-
te se calienta después con agitación durante un periodo
de tiempo prolongado. Una vez completada la reacción, se
separa el producto respectivo y se recupera de la mezcla
de reacción por técnicas convencionales. En estas técnicas
25

1 convencionales están incluídas la filtración, decantación,
evaporación, cromatografía, recristalización y similares.

5 Como compuestos de partida, se preparan los éteres
tetrahidrofuran-2-iloxi, tetrahidropiran-2-iloxi y 4-meto-
xitetrahidropiran-4-iloxi de los compuestos de 17α -(3-hi-
droxipropinil)esteroides por tratamiento de los 17-oxo-
esteroides correspondientes con el reactivo de Grignard
preparado por tratamiento del producto de reacción de al-
cohol propargílico y dihidrofurano, dihidropirano y 4-me-
10 toxi-5,6-dihidro-2H-pirano(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropi-
pino, 3-tetrahidropiran-2'-iloxipropino y 3-(4'-metoxite-
trahidropiran-4'-iloxi)propino, respectivamente) con bro-
muro de etilmagnesio en la forma conocida. De esta manera,
se preparan los correspondientes 17α -(3-tetrahidrofuran-
2'-iloxipropinil)esteroides, 17α -(3-tetrahidropiran-2'-
15 iloxipropinil)esteroides y 17α -(3-(4'-metoxitetrahidro-
piran-4'-iloxi)propinil)esteroides de partida.

Los compuestos esteroides de partida del presente
invento que contienen un agrupamiento 17α -(3-halopropini-
20 lo) se preparan a partir de los correspondientes compues-
tos 17α -(3-hidroxipropinílicos) que se obtienen a partir
de sus éteres (preparados en la forma antes descrita) por
hidrólisis convencional, por ejemplo con un ácido mineral u
orgánico. Esta halogenación-sustitución-conversión se rea-
liza en la serie del bromo y del cloro por tratamiento del

25

1 compuesto hidroxilado con bromuro de tionilo o pentabromo-
muro de fósforo o con cloruro de tionilo o pentacloruro
de fósforo, en presencia de una amina terciaria básica,
como alquilamina terciaria, piridina, lutidina y simila-
5 res. La reacción se efectúa en cualquier forma convenien-
te y a temperaturas comprendidas entre unos 0°C y 20°C y,
convenientemente, en un medio de reacción líquido orgá-
nico, como éter, benceno y similares.

10 En la serie del flúor, el compuesto hidroxilado
es tratado con un fluoruro de hidrocarbilsulfonilo, in-
cluido el fluoruro de bencilsulfonilo, fluoruro de tosilo
y fluoruro de mesilo. En este proceso también se emplea
preferiblemente un disolvente hidrocarbonado inerte, como
hexano, heptano, benceno, tolueno o un alcohol esterifica-
15 do o esterificado, como dimetoxiglicol. Otros disolventes
adecuados son cloroformo y nitrometano. La reacción se
efectúa a temperaturas comprendidas entre 0°C y unos 150°C,
durante 1 a 8 horas aproximadamente.

20 Los compuestos 17 α -(3-arilsulfoniloxipropinílicos)
y 17 α -(3-alquilsulfoniloxipropinílicos) de partida se pre-
paran análogamente a partir de los compuestos 17 α -(3-hidro-
xipropinílicos) por tratamiento de estos últimos con un
cloruro de arilsulfonilo o un cloruro de alquilsulfonilo,
respectivamente. Esta reacción se efectúa convenientemente
25 en piridina y a la temperatura ambiente o próxima a ella.

1 Los cloruros de arilsulfonilo adecuados para este fin son
el cloruro de 4-toluensulfonilo, cloruro de benzosulfoni-
lo, cloruro de 4-bromobenzosulfonilo, cloruro de 4-cloro-
benzosulfonilo, cloruro de 2-nitro-4-clorobenzosulfonilo,
5 cloruro de mesitilensulfonilo, cloruro de 4-metoxibenzosul-
fonilo, cloruro de 2-naftalensulfonilo, cloruro de 2,4,5-
triclorobenzosulfonilo y similares. Los cloruros de alquil-
sulfonilo adecuados son el cloruro de metanosulfonilo,
cloruro de 3-cloropropanosulfonilo, cloruro de 1-hexadeca-
10 nosulfonilo y similares.

Otro método posible para la preparación de los com-
puestos 3-hidroxi-propinílicos de este invento, que es es-
pecialmente útil en la serie del estrógeno, implica la
etinilación de un compuesto de partida 17-oxo por el méto-
do ya conocido, es decir, por tratamiento con acetiluro
15 potásico para dar el 17 α -etinil-17 β -hidroxi-derivado. A
continuación el grupo 17 β -hidroxi es protegido preferi-
blemente antes de efectuar otra reacción, por ejemplo for-
mando el éter tetrahidropiran-2-iloxi o tetrahidrofuran-2-
iloxi del mismo. En la reacción posterior, el grupo etini-
lo es elaborado en lo que se refiere a la adición del gru-
po hidroximetilo como sustituto del hidrógeno ácido. Esto
20 se consigue formando la sal de etinil-litio (por trata-
miento del derivado etinílico a la temperatura ambiente
con una cantidad equivalente de una solución etérea de me-

1 til-litio, butil-litio o fenil-litio) y tratando ésta con
una cantidad equivalente o ligeramente en exceso de para-
formaldehído a reflujo suave en éter, seguido de hidrólisis,
5 todo ello de acuerdo con los procedimientos descritos
por Schaap et al., en Rec. Trav. Chim. 84, 1200 (1965)
así como en las referencias allí citadas.

Los procedimientos para la preparación de los
3-halopropinilesteroides de partida de este invento están
descritos más completamente, por ejemplo, en la patente
10 estadounidense nº 3.029.261.

En la preparación de los derivados 17 α -(3-propiní-
licos sustituidos) de partida de la serie del 6,6-difluor-
androsteno y -19-nor-androsteno, pueden ponerse en prácti-
ca las siguientes preparaciones sobre las correspondientes
15 6,6-difluorandrost-4-en-3,17-dionas y 6,6-difluor-19-nor-
androst-4-en-3,17-dionas y los derivados 18-alquílicos de
las mismas. En la práctica, el agrupamiento 6,6-difluor -
se introduce en las androst-4-en-3,17-dionas y 19-noran-
drost-4-en-3,17-dionas precursoras o sus derivados 18 al-
20 quílicos. Un método en el cual se hace esto, se encuen-
tra descrito en la patente estadounidense nº 3.219.673.
Este método implica el tratamiento de 3-aciloxi-5-fluor-
6-ceto esteroides (que son conocidos ó pueden prepararse -
como se describe en la citada patente y sus referencias)
25 con tetrafluoruro de azufre para preparar el correspon--

378764

1
diente 3-aciloxi-5,6,6-trifluor esteroide que hidroliza
al compuesto 3-hidroxi-5,6,6-trifluor. El último compues
to oxida al derivado correspondiente 3-ceto-5,6,6-trifluor
que se trata después con un agente de deshidrofluoración
5 tal como alúmina para proporcionar el compuesto 3-ceto- Δ^4 -
6,6-difluor.

Otro método por el que se preparan estos 6,6-
difluor esteroides requiere dos veces consecutivamente la
formación de un éter enólico y el tratamiento de éste con
10 un fluoruro de perclorilo. Así, el androst-4-en-3,17-dio
na de partida se convierte en su éter enólico y se trata
con fluoruro de perclorilo para formar el derivado 3-ceto-
 Δ^4 -6-fluor. Se sigue el mismo procedimiento con este --
compuesto para formar los productos 3-ceto- Δ^4 -6-6-di-
15 fluor.

Los compuestos de partida 17 α (3-propinilico
sustituido) de la serie $\Delta^{4,9,(10),11}$ -androstatrieno se
preparan a partir del correspondiente 17-oxo- $\Delta^{4,9,(10),11}$ -
androstatrieno. Estos últimos compuestos son conocidos
20 y pueden prepararse tratando un esteroide 3-ceto- $\Delta^{5(10)}$
con bromuro en solución piridinica para formar el co--
rrespondiente 3-ceto- $\Delta^{4,9,(10)}$ -dieno, catalizando el --
dieno resultante al correspondiente dieno 3-cetal- $\Delta^{5(10)}$,
9(11), y epoxidando este dieno cetal con un peróxido, y -
25

1 tratando el producto epoxidado con un ácido fuerte, co-
mo se describe en la patente estadounidense 3.461.118,
cuyo objeto se incorpora aquí a título de referencia.
Para la preparación de los compuestos 17-oxo- $\Delta^{4,9(10),11}$
5 triénicos, estos son reducidos por ejemplo con terc-butó-
xido de litio y aluminio para formar el 3,17-diol. Este
último es acilado y el 3-acilato-17-ol se separa por cro-
matografía. El 17-alcohol es después oxidado, por ejem-
plo con ácido crómico, para dar el compuesto 17-ona, que
10 es elaborado en la forma antes descrita.

 En las realizaciones preferidas, los agrupamientos
elaborativos deseados no interferentes situados en los
otros centros opcionales de la molécula se introducen an-
tes de la nueva reacción principal de este invento. Es
15 preferible proteger aquellos grupos que pueden competir
o interferir con la reacción principal de este invento
o con los procedimientos preparativos para la reacción
principal. Son ejemplos de esta protección la formación
de cetales o éteres enólicos de la función 3-oxo que pos-
20 teriormente puede ser restaurada en la secuencia de sín-
tesis. Alternativamente, y en las realizaciones preferi-
das, la función 3-ceto se deja sin proteger y el 3 β -hidro-
xi resultante se oxida de nuevo, por ejemplo con ácido
crómico en piridina, dióxido de manganeso, etc. En las
25 realizaciones preferidas, la reacción principal de esta

1 patente se efectúa sobre los compuestos 17 β -hidroxilados
o 17 β -hidroxilados eterificados de partida.

5 En la serie del estrógeno, el tratamiento de,
por ejemplo, el derivado 17 α -etinil-3,17 β -diol con un
anhídrido de ácido carboxílico apropiado, como anhídri-
do acético, en piridina da el derivado 3-aciloxi-17 β -
10 hidroxil selectivamente. El uso de un anhídrido de ácido
en presencia del ácido correspondiente y de un cataliza-
dor ácido, como ácido p-toluensulfónico, da el derivado
3,17 β -diaciloxi. Este diéster puede ser saponificado se-
lectivamente después, por ejemplo mediante el uso de bi-
carbonato potásico metanólico para dar el correspondien-
te derivado 3-hidroxil-17 β -aciloxi. Análogamente, la ete-
rificación puede realizarse por procedimientos convencio-
15 nales. Así, el tratamiento con dihidropirano en presen-
cia de un catalizador ácido como ácido p-toluensulfóni-
co, cloruro de p-toluensulfonilo, ácido dinitrobenzo-
sulfónico o similares, da el correspondiente derivado
tetrahidropiran-2-iloxi. La formación del éter mono-
20 tetrahidropiranílico puede realizarse por protección se-
lectiva de otros grupos hidroxil, por ejemplo mediante la
formación de ésteres, en la forma antes descrita, con hi-
drólisis alcalina de dichos grupos éster después de la
formación del éter, si así se desea. La formación de los
25 derivados 3-metoxil puede realizarse análogamente median-

378764



1

te el uso de sulfato de dimetilo e hidróxido potásico en la forma habitual.

5

10

15

20

25

Pueden emplearse procedimientos convencionales similares de esterificación y eterificación en las otras series de compuestos de partida del presente invento. Por ejemplo, en la preparación de los $3\beta, 17\beta$ -diacilatos de partida para el procedimiento de este invento, el compuesto 3,17-dioxo puede ser reducido y acilado con un equivalente químico aproximadamente de agente de acilación. La mezcla producida es después cromatografiada para separar el compuesto 3β -acilato- 17β -ol. Este derivado es oxidado después al compuesto 3β -acilato-17-oxo. Después se sigue el método de Grignard de introducción del grupo propinilo eterificado en C- 17α , como ya se ha descrito, incluyendo la adición del agente de acilación apropiado antes de elaborar para formar el compuesto $3\beta, 17\beta$ -diacilato- 17α -propinílico eterificado. Estos compuestos son utilizados como compuestos de partida o son convertidos en otros compuestos 17α -(3-propinílicos sustituidos) de partida de este invento.

Los $3\beta, 17\beta$ -diéteres pueden ser formados convenientemente preparando al principio los $3\beta, 17\beta$ -diéteres y continuando con el método del formaldehido de preparación de los compuestos 17α -(hidroxipropinílicos), ya descritos. Estos compuestos pueden ser eterificados después

1

con dihidrofurano, dihidropirano o 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano.

5

Si se desea un compuesto mixto éster-éter, se prepara el monoéter en una secuencia similar a la utilizada para la preparación del monoacilato. A continuación, se sigue el método de Grignard descrito, terminando con una acilación antes de seguir la elaboración. Alternativamente, el monoacilato, preparado en la forma descrita, puede ser etinilado en C-17 α y el hidroxilo C-17 β puede ser eterificado. A continuación, se emplea el método del formaldehído descrito para la preparación del correspondiente compuesto 17 α -(hidroxipropinílico) que puede ser eterificado en la forma antes descrita.

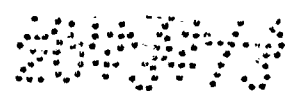
10

15

En la presente memoria y reivindicaciones, el término "grupo acilo carboxílico" y "grupo aciloxi carboxílico" se refiere a los grupos acilo y aciloxi que contienen menos de 12 átomos de carbono y que pueden tener una estructura de cadena lineal, ramificada o cíclica. Esta estructura puede ser además saturada, no saturada o aromática y opcionalmente puede estar sustituida con grupos funcionales, como hidroxilo, alcoxi de hasta 5 átomos de carbono, aciloxi de hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno y similares. Por lo tanto, los ésteres representativos son el acetato, propionato, enantato, benzoato, trimetilacetato, terc-butylaceta-

20

25



1 to, fenoxiacetato, ciclopentilpropionato, aminoacetato,
β-cloropropionato, adamantato, biciclo[2.2.2]octano-1-
carboxilato, biciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxilato,
4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxilato, etc. El
5 grupo "alquilo inferior" en esta memoria y reivindicaciones
puede ser de cadena lineal o ramificada. Los grupos
alquilo representativos son metilo, etilo, isopropilo,
n-butilo, terc-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo,
isooctilo y similares. En esta memoria y reivindicaciones,
10 el término "grupo cicloalquilo" que ha sido representado
por R⁵, incluye, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo
y similares y, en general, contiene de 3 a 8 átomos
de carbono. En esta memoria y reivindicaciones, el término
"3-halopropinilo" incluye 3-bromopropinilo, 3-cloropropinilo
15 y 3-fluorpropinilo, preferiblemente 3-cloropropinilo.

El agrupamiento "alquilsulfonilo" de este invento es aquél
en el que el grupo alquilo es el definido anteriormente,
conteniendo preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono
20 inclusive. El grupo alquilo también puede estar sustituido,
principalmente con halógeno. El agrupamiento arilsulfonilo
de este invento es aquél cuyo grupo arilo es naftilo,
fenilo o un fenilo monosustituido o polisustituido,
estando seleccionados los sustituyentes entre alquilo,
alcoxi, halógeno, nitro y simi
25

1 lares.

Las siguientes preparaciones y ejemplos sirven para ilustrar la forma en que puede ponerse en práctica el presente invento. Sin embargo, no deben ser considerados como limitativos del alcance global del mismo.

Preparación 1

Se prepara una solución dispersando 29 g de estr-4-en-3,17-diona, en 600 ml de dioxano, a la temperatura ambiente, con agitación. A la mezcla resultante se añaden 60 ml de ortoformiato de etilo y 1,8 g de hidrato de ácido p-toluensulfónico. La adición se realiza en porciones, con agitación y a la temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Transcurrido este tiempo, la solución resultante se vierte sobre 2 litros de agua de hielo. Una vez hecho esto, la totalidad de la mezcla se filtra dando un material cristalino que se recristaliza en cloruro de metileno/metanol conteniendo algunas gotas de piridina, para obtener el producto 3-etoxiestra-3,5-dien-17-ona deseado.

Se dispersan 42 g de alcohol propargílico en 63 g de 2,3-dihidropirano, con agitación. Continuando la agitación a la temperatura ambiente, se agregan en porciones 500 mg de oxiclорuro de fósforo a la solución re-

378764

378764

1 sultante. La mezcla de reacción se calienta rápidamente y se enfría intermitentemente en hielo. Después de
mantener estas condiciones durante 2 horas y dejar después
5 que la temperatura de la mezcla de reacción se estabilice a la temperatura ambiente, se agrega una solución acuosa de hidróxido potásico. A continuación la
mezcla se extrae con éter y los extractos etéreos se destilan a temperaturas gradualmente crecientes y presiones gradualmente decrecientes para obtener el producto
10 3-tetrahidropiran-2'-iloxipropino.

Los correspondientes productos 3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropino y 3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-propino se preparan de forma similar sustituyendo el
2,3-dihidropirano por 2,3-dihidrofurano y 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano.
15

A 12 g de tetrahidropiran-2'-iloxipropino se agregan 100 ml de tetrahidrofurano anhidro y 35 ml de bromuro de etilmagnesio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 minutos y se deja a la temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se añaden
20 10 g de 3-etoxiestra-3,5-dien-17-ona en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno, se lava con
25

378764

1 agua, se seca y se evapora a sequedad dando 3-etoxi-
17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxi-propinil)-estra-3,5-
dien-17 β -ol.

5 De forma similar se preparan 3-etoxi-17 α -(3-
tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-estra-3,5-dien-17 β -
ol y 3-etoxi-17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-
propinil)-estra-3,5-dien-17 β -ol. El método anterior pue
de ser practicado análogamente con los otros compuestos
de este invento para preparar los correspondientes com-
10 puestos 17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxi-propinílico),
17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinílico) y 17 α -(3-
(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinílico) de par-
tida de este invento.

15 Si, después del periodo de reacción antes des-
crito, la mezcla de reacción se enfría en agua de hielo
y a continuación se mezcla con 50 ml de anhídrido acéti-
co y se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas
seguido del tratamiento antes descrito, se prepara un
3-etoxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -
20 acetoxiestra-3,5-dieno.

Preparación 2

25 Se disuelven 18 g de 3-etoxi-17 α -(3-tetrahidro-
piran-2'-iloxiproponil)-estra-3,5-dien-17 β -ol en 750 ml
de metanol, a la temperatura ambiente. A continuación,

378764

3337

1 se dispersan 20 g de ácido oxálico en 150 ml de agua y
la solución acuosa resultante de ácido oxálico se agre-
ga a la solución metanólica del esteroide, a la tempera-
tura ambiente, en porciones. La mezcla de reacción resul-
5 tante se deja durante la noche a la temperatura ambiente.
Después se neutraliza la mezcla de reacción mediante la
adición en porciones de hidróxido sódico y se filtra la
mezcla neutralizada. El filtrado se concentra a vacío
hasta formar un residuo. El residuo se extrae con una
10 mezcla de éter/cloruro de metileno para formar una solu-
ción que después se seca sobre sulfato sódico. La solu-
ción seca se evapora para obtener un sólido. El sólido
se cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyen-
do con hexano/acetato de etilo para obtener una sustan-
15 cia que se recristaliza en acetato de etilo/hexano obte-
niéndose el producto 17α -(3-hidroxiopropinil)-estr-4-en-
 17β -ol-3-ona.

Preparación 3

20 Se prepara una mezcla de 20 ml de piridina abso-
luta, 8 ml de cloruro de tionilo recién destilado y 90 ml
de tetrahidrofurano absoluto, agitando a la temperatura
ambiente. A la solución resultante se añaden 3,4 g de
 17β -(3-hidroxiopropinil)-estr-4-en- 17β -ol-3-ona disueltos
en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, a lo largo de un
25 periodo de 25 minutos y a la temperatura ambiente. Una

578764

1 vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 35 minutos. Transcurrido este periodo de tiempo, la mezcla se vierte sobre agua de hielo y la mezcla resultante se extrae con
5 éter/cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. El material seco se evapora hasta formar un aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto
10 17α -(3-cloropropinil)-estr-4-en- 17β -ol-3-ona deseado.

De forma similar, los procedimientos anteriores pueden ser puestos en práctica sobre los correspondientes compuestos 18-alquílicos, dando así como compuestos finales 17α -(3-cloropropinil)-18-metilestr-4-en- 17β -ol-3-ona, 17α -(3-cloropropinil)-18-etilestr-4-en- 17β -ol-3-ona y 17α -(3-cloropropinil)-18-n-propilestr-4-en- 17β -ol-3-ona.

Preparación 4

20 A una suspensión de 1,0 g de hidruro sódico en 10 ml de éter dimetílico de dietilenglicol seco, bajo atmósfera de nitrógeno seco, se añaden lentamente 1,0 g de 3-metoxi- 17α -etinilestra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol en 10 ml de éter dimetílico de dietilenglicol seco, gota a gota, a lo largo de un periodo de 20 minutos. A esta mezcla se añaden gota a gota, 0,9 g de 2-clorotetrahidropi-

378764

1 rano durante un periodo de 10 minutos. Esta mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos más
y después se añade con precaución sobre una mezcla de
agua y hielo, agitando. La fase orgánica se extrae con
5 éter dietílico, se seca y se evapora a presión reduci-
da dando 3-metoxi-17 α -etinil-17 β -tetrahidropiran-2'-
iloxiestra-1,3,5(10)-trieno, que puede ser purificado
todavía más por recristalización en acetona/hexano.

10 Se prepara una solución de 2,5 g de fenil-litio
en 25 ml de éter dietílico. Manteniendo esta solución a
la temperatura ambiente, se añaden a la misma 10 g de
3-metoxi-17 α -etinil-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-
1,3,5(10)-trieno para dar una solución que contiene
15 3-metoxi-17 α -etinil-litio-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-
estra-1,3,5(10)trieno. A la solución resultante se aña-
den en porciones y con agitación 4 g de paraformaldehi-
do. La adición se realiza a velocidad suficiente para
mantener un suave reflujo de la solución. Después de la
20 adición, la mezcla se agita durante 20 horas y a conti-
nuación se vierte sobre agua y se extrae con éter. Los
extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evapo-
ran para obtener el producto 3-metoxi-17 α -(3-hidroxipro-
pinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)trie-
25 no.

1 Se dispersa 1 g de 3-metoxi-17 α -(3-hidroxi-
nil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno
en 50 ml de éter anhidro, a la temperatura ambiente, con
agitación. A la solución resultante se añaden 1,5 ml de
5 cloruro de tionilo purificado. La adición se realiza en
porciones a 0°C. La mezcla de reacción resultante se de-
ja después en reposo a 0°C durante un periodo de 6 minu-
tos, transcurrido cuyo tiempo se lava con solución acuosa
de bicarbonato sódico seguido de agua. El material lava-
do se seca después sobre sulfato sódico y se evapora a
10 sequedad para obtener el producto 3-metoxi-17 α -(3-cloro-
propinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-
trieno que se recristaliza en éter/acetato de etilo.

 A una solución de 1 g de 3-metoxi-17 α -(3-cloro-
15 propinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-
trieno en 30 ml de dioxano se añaden 0,5 ml de ácido
clorhídrico 2 N. La mezcla se deja en reposo durante
5 horas a la temperatura ambiente y después se diluye con
agua de hielo y se extrae con cloruro de metileno. Los
20 extractos se lavan con agua hasta neutralización, se se-
can sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad dando
3-metoxi-17 α -(3-cloropropinil)-estra-1,3,5(10)-trien-
17 β -ol que se recristaliza en acetona/hexano.

Preparación 5

25 Se disuelven 1,5 g de 17 α -(3-hidroxi-
propinil)-

378764

1 estr-4-en-17 β -ol-3-ona en 75 ml de tolueno. La solución
resultante se mezcla con 2 g de fluoruro de benzosulfo-
nilo. La mezcla de reacción se calienta después a una
temperatura que oscila entre 80° y 90°C, durante un pe-
5 riodo de 4 horas. Transcurrido este periodo de reacción,
se enfría la mezcla y después se vierte sobre agua de
hielo. A continuación se lava la capa orgánica con una
solución de bicarbonato sódico y después con agua y, des-
pués de los lavados, se seca sobre sulfato sódico. A con-
10 tinuación se separa el disolvente por evaporación y el
residuo se recristaliza en éter obteniéndose el produc-
to 17 α -(3-fluorpropinil)-estr-4-en-17 β -ol-3-ona.

Preparación 6

15 Se prepara 17 α -(3-bromopropinil)-androst-4-en-
17 β -ol-3-ona, sustituyendo el cloruro de tionilo en la
preparación 3 por bromuro de tionilo. Análogamente, em-
pleando los compuestos de partida apropiados, se prepa-
ran los correspondientes derivados 18-metílico, 18-etí-
lico y 18-propílico. De forma similar, son aplicables
20 estos procedimientos a la preparación de los derivados
17 α -(bromopropinílicos) en las series del estrógeno y
estrano.

Preparación 7

25 Una mezcla de 1 g de 17 α -(3-hidroxiopropinil)-
17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona en 5 ml de piridina y 0,5 g

378764

1 de cloruro de metanosulfonilo se deja en reposo a la
temperatura ambiente durante 24 horas y después se di-
luye con agua y se filtra. El sólido así recogido se
seca y se recristaliza en acetona/hexano dando 17 α -(3-
5 metilsulfoniloxipropinil)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona.

Análogamente, se prepara 17 α -(3-p-tolilsulfo-
niloxipropinil)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona sustituyen-
do el cloruro de metanosulfonilo en el procedimiento an-
terior por cloruro de p-toluensulfonilo. Análogamente,
10 se preparan los correspondientes derivados 17 α -(3-metil-
sulfoniloxipropinílicos) y 17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipro-
pinílicos) de los otros compuestos 17 α -(3-hidroxipropi-
nílicos) de partida del presente invento.

También se preparan los correspondientes deri-
vados 17 α -(3-etanosulfoniloxipropinílicos), 17 α -(3-pro-
panosulfoniloxipropinílicos), 17 α -(3-benzosulfoniloxi)
15 y 17 α -(3-mesitilensulfoniloxi).

Preparación 8

Se hace pasar una corriente de fluoruro de per-
clorilo a través de una solución de 1 g de 3-etoxiestra-
20 3,5-dien-17-ona en 25 ml de dimetilformamida, enfriada
a 0°C, durante 5 minutos. Después de permitir que se al-
cance lentamente una temperatura de 20°C, la solución
se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo.
Estos extractos se lavan con solución acuosa saturada
25

378764

1 de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralización,
se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad.
El residuo se cromatografía después sobre alúmina dando
una mezcla de los isómeros 6 α -flúor y 6 β -flúor. A esta
5 mezcla contenida en 7,5 ml de dioxano anhidro exento de
peróxido se añaden 1,2 ml de ortoformiato de etilo re-
cién destilado y 0,8 g de ácido p-toluensulfónico. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 mi-
nutos y se deja en reposo a la temperatura ambiente du-
10 rante 30 minutos. Después se agregan 0,8 ml de piridina,
seguido de agua hasta que se produce la solidificación.
Este sólido se recoge por filtración, se lava con agua
y se seca al aire dando 3-etoxi-6-flúorestra-3,5-dien-
17-ona, que se recristaliza en acetona/hexano.

15 Se hace pasar una corriente de fluoruro de per-
clorilo a través de una solución de 1 g de 3-etoxi-6-
fluorestra-3,5-dien-17-ona en 25 ml de dimetilformamida,
enfriada a 0°C, durante 5 minutos. Después de permitir
que se alcance lentamente una temperatura de 20°C, la
20 solución se vierte sobre agua y se extrae con acetato de
etilo. Estos extractos se lavan con solución acuosa sa-
turada de bicarbonato sódico y con agua hasta neutrali-
zación, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a
sequedad. El residuo se cromatografía después sobre alú-
25 mina dando el producto 6,6-difluorestr-4-en-3,17-diona

378764

1 por recristalización en acetona/hexano.

De forma similar, se preparan a partir de los
compuestos de partida correspondientes los siguientes
compuestos: 6,6-difluorandrost-4-en-3,17-diona, 6,6-
5 difluor-18-metilestr-4-en-3,17-diona, 6,6-difluor-18-
metilandrost-4-en-3,17-diona, 6,6-difluor-18-etilestr-
4-en-3,17-diona, 6,6-difluor-18-etilandrost-4-en-3,17-
diona, 6,6-difluor-18-propilestr-4-en-3,17-diona y
6,6-difluor-18-propilandrost-4-en-3,17-diona.

10 Preparación 9

Se calienta a reflujo durante 16 horas, utili-
zando un separador de agua, una mezcla de 1 g de 17 β -
acetoxiestr-4-en-3-ona, 25 ml de benceno seco, 5 ml de
etilenglicol y 50 mg de monohidrato de ácido p-toluen-
15 sulfónico. Después la mezcla de reacción se lava con so-
lución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca y se
evapora a sequedad. El residuo resultante se cromatogra-
fía sobre alúmina eluyendo con hexano/benceno y benceno
puro para dar 3,3-etilendioxi-17 β -acetoxiestr-5(10)-eno,
20 que se recristaliza en acetona/hexano.

A una solución de 1,0 g de 3,3-etilendioxi-17 β -
acetoxiestr-5(10)-eno en 50 ml de benceno se añaden
0,2 g de sulfato magnésico. La mezcla se calienta a re-
flujo durante 40 minutos, se neutraliza con una solución
acuosa saturada de carbonato sódico, se concentra a pre-
25

1 sión reducida hasta unos 20 ml y se vierte sobre agua. El sólido que se forma se recoge por filtración, se lava bien con agua y se seca dando 17 β -acetoxiestr-5(10)-en-3-ona que puede ser recristalizada en acetona.

5 A una solución de 0,2 g de 17 β -acetoxiestr-5(10)-en-3-ona en 4 ml de piridina se añaden 1,1 g de hidrobromuro de perbromuro de piridina. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 7 horas, después de lo cual se reparte entre agua y acetato de etilo y se separa la fase orgánica. Esta se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y solución diluida de bicarbonato sódico, se seca y se evapora. El sólido resultante se cromatografía sobre alúmina eluyendo con benceno/éter y benceno puro para dar 17 β -acetoxiestra-4,9(10)-dien-3-ona.

15 Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de 1 g de 17 β -acetoxiestra-4,9(10)-dien-3-ona en 50 ml de metanol con una solución de 1g. de hidróxido potásico en 1 ml de agua. Después se vierte la mezcla de reacción sobre agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua hasta neutralización y se seca dando estra-4,9(10)-dien-17 β -ol-3-ona que se recristaliza en cloruro de metileno/éter.

20 Una solución de 6 g de estra-4,9(10)-dien-17 β -ol-3-ona en 120 ml de piridina se agrega a una mezcla de 6 g de trióxido crómico en 20 ml de piridina. La mez-

25

1 cla de reacción se deja en reposo a la temperatura am-
 biente durante 15 horas, se diluye con acetato de etilo
 y se filtra a través de agua, se seca y se evapora a
 sequedad dando estra-4,9(10)-dien-3,17-diona que puede
5 ser purificada por recristalización en acetona/hexano.

 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante
 6 horas, una mezcla de 2,0 g de estra-4,9(10)-dien-3,17-
 diona, 100 ml de benceno seco, 10 ml de etilenglicol y
 250 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Des-
10 pués la mezcla de reacción se lava con agua, solución
 acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapo-
 ra a sequedad dando 3,3;17,17-bis-etilendioxiestra-5(10)-
 9(11)-dieno que se recristaliza en acetona/hexano.

 A una solución de 1,75 g de 3,3;17,17-bis-etilen-
15 dioxiestra-5(10),9(11)-dieno en 5 ml de cloruro de metile-
 no se agregan 1,2 g de ácido m-cloroperbenzoico. La mez-
 cla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente du-
 rante 20 minutos. Después la mezcla se extrae con clo-
 ruro de metileno, se lavan los extractos con solución di-
20 luída de bicarbonato sódico y agua y se evaporan hasta
 formar un aceite.

 El aceite así obtenido se cromatografía sobre sí-
 lice con acetato de etilo/hexano 1:1 y después se disuel-
 ve en 4 ml de dioxano y se trata a 25°C con 0,05 ml de
25 ácido perclórico (70 %) durante 20 minutos. Aislado por

1 cromatografía se obtiene estra-4,9(10),11-trien-3,17-
diona.

5 Se obtienen resultados similares cuando el ácido
m-cloroperbenzoico se sustituye por ácido perbenzoico
en el proceso de epoxidación. De forma análoga, puede
utilizarse ácido sulfúrico u otro ácido fuerte en lugar
de ácido perclórico en el último procedimiento con
buenos resultados.

10 El aceite obtenido por epoxidación en la forma
antes descrita se puede disolver también en 10ml de acetona y
se trata con 100 mg. de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se mantiene a la tem-
peratura ambiente durante 20 horas y después se evapora
hasta formar una mezcla oleosa que contiene los deriva-
dos hidroxilados correspondientes. Estos últimos deriva-
dos pueden ser aislados por cromatografía o bien el
15 aceite puede ser tratado con ácido perclórico u otro
ácido mineral en la forma antes descrita para dar análo-
gamente estra-4,9(10),11-trien-3,17-diona.

20 Análogamente se prepara 18-metil-estra-4,9(10),-
11-trien-3,17-diona por los procedimientos de este ejem-
plo.

25 Una solución de 2 g de estra-4,9(10),11-trien-
3,17-diona en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se en-
fría a -75°C en un baño de hielo seco/acetona y se tra-
ta con una solución previamente enfriada de 0,6 g de terc-

1 butóxido de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidro-
furano anhidro. Después de mantener la mezcla de reac-
ción a reflujo durante 15 minutos, se enfría y se vier-
te sobre agua de hielo, extrayendo varias veces con ace-
5 tato de etilo. Estos extractos se lavan con agua hasta
neutralización, se secan sobre sulfato sódico anhidro y
se evaporan a sequedad dando estra-4,9(10),11-trien-3 β ,
17 β -diol.

10 Se deja en reposo a la temperatura ambiente, du-
rante 15 horas, una mezcla de 1 g de estra-4,9(10),11-
trien-3 β ,17 β -diol, 4 ml de piridina y 2 ml de anhídrido
acético. Después la mezcla se vierte sobre agua de hie-
lo y el sólido que se forma se recoge por filtración, se
lava con agua y se seca dando 3 β -acetoxiestra-4,9(10),11-
15 trien-17 β -ol que se recupera por cromatografía sobre gel
de sílice.

20 Una solución de 6 g de 3 β -acetoxiestra-4,9(10),11-
trien-17 β -ol en 120 ml de piridina se agrega a una mezcla
de 6 g de trióxido crómico en 20 ml de piridina. La mez-
cla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambien-
te durante 15 horas, se diluye con acetato de etilo y se
filtra a través de tierra de diatomeas Celite. El filtra-
do se lava bien con agua, se seca y se evapora a sequedad
dando 3 β -acetoxiestra-4,9(10),11-trien-17-ona que puede
25 ser purificada más por recristalización en acetona/hexano.

37 87 64

1

También se preparan de esta forma 3 β -acetoxi-18-metilestra-4,9(10),11-trien-17-ona, 3 β -acetoxi-18-etilestra-4,9(10),11-trien-17-ona y 3 β -acetoxi-18-propil-estra-4,9(10),11-trien-17-ona.

5

Quando los compuestos así preparados se tratan de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 1, se obtiene:

10

17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-(4'-metoxitetrahidrofuran-4'-iloxi)propinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

15

17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-propinil)-18-metilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

20

17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-18-etilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-18-etilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

25

17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)-18-etilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

1 17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-18-propilestra-
4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-18-propilestra-
4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona y

5 17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)-18-
propilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona.

También se preparan por los métodos anteriores
los siguientes compuestos:

17 α -(3-halopropinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,

10 17 α -(3-halopropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-trien-
17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-metilsulfoniloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-
17 β -ol-3-ona,

15 17 α -(3-metilsulfoniloxipropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-
trien-17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-
17 β -ol-3-ona,

17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-
trien-17 β -ol-3-ona, etc.

20 Preparación 10

Una solución de 1 g de borohidruro sódico en
3 ml de agua se agrega a una solución enfriada con hielo
de 1 g de 6,6-difluorestr-4-en-3,17-diona en 120 ml de
metanol y después la mezcla se deja en reposo durante 16
25 horas a la temperatura ambiente. El exceso de reactivo

1 se descompone mediante la adición de ácido acético y
a continuación se concentra la solución hasta pequeño
volumen a vacío y se diluye con agua. El producto se
5 extrae con acetato de etilo y estos extractos se lavan
con agua, se secan y se evaporan dando 6,6-di-fluorestr-
4-en-3 β ,17 β -diol que puede ser purificado más por re-
cristalización en acetona/hexano.

Se deja en reposo a la temperatura ambiente, du-
rante 15 horas, una mezcla de 3 g de 6,6-difluorestr-4-
10 en-3 β ,17 β -diol, 10 ml de piridina y 0,9 ml de anhídrido
acético. Después la mezcla se vierte sobre agua de hie-
lo y el sólido que se forma se recoge por filtración, se
lava con agua y se seca dando 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-di-
fluorestr-4-eno, 3 β -acetoxi-6,6-difluorestr-4-en-17 β -ol
15 y 6,6-difluor-17 β -acetoxiestr-4-en-3 β -ol que se separan
por cromatografía.

Una solución de 6 g de 3 β -acetoxi-6,6-difluor-
estr-4-en-17 β -ol en 120 ml de piridina se agrega a una
mezcla de 6 g de trióxido crómico en 20 ml de piridina.
20 La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura
ambiente durante 15 horas, se diluye con acetato de eti-
lo y se filtra a través de tierra de diatomeas Celite.
El filtrado se lava bien con agua, se seca y se evapora a
sequedad dando 3 β -acetoxi-6,6-difluorestr-4-en-17-ona
25 que puede ser purificada más por recristalización en ace-

1 tona/hexano.

El derivado así preparado se trata de acuerdo con los procedimientos indicados anteriormente para preparar el 3 β -acetoxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol que se convierte en los correspondientes derivados 17 α -(3-hidroxipropinílico), 17 α -(3-halopropinílico), 17 α -(3-metilsulfoniloxipropinílico) y 17 α -(3-p-toluensulfoniloxipropinílico) por los procedimientos antes indicados. También se preparan de esta forma 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -(3-halopropinil)androst-4-eno, 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -(3-metilsulfoniloxipropinil)androst-4-eno, 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)androst-4-eno, 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)androst-4-eno y 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)androst-4-eno.

De forma similar se preparan los compuestos 3 β -acetoxi-17 α -(3-propinil sustituido)estra-4,9(10),11-trienos en los que el sustituyente es tetrahidrofuran-2-iloxi, tetrahidropiran-2-iloxi, 4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi, halógeno, metilsulfoniloxi y p-tolilsulfoniloxi.

Empleando en los procedimientos anteriores otro anhídrido de ácido carboxílico se obtienen los correspon-

- 1 dientes acilatos, por ejemplo los propionatos, benzoa-
tos, pentanoatos y adamantoatos.
- 3 β -propioniloxi-6,6-difluor-17 α -(3-halopropinil)-19-
nor-androst-4-en-17 β -ol,
- 5 3 β -propioniloxi-17 α -(3-halopropinil)estra-4,9(10),11-
trien-17 β -ol,
- 3 β -acetoxi-6,6-difluor-17 α -(3-metilsulfoniloxipropinil)-
18-etilestr-4-en-17 β -ol,
- 10 3 β -propioniloxi-6,6-difluor-17 α -(3-p-tolilsulfoniloxi-
propinil)androst-4-en-17 β -ol,
- 3 β -benzoiloxi-17 α -(3-tetrahidropirán-2'-iloxipropinil)-
estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,
- 3 β -benzoiloxi-17 α -(3-benzosulfoniloxipropinil)-18-metil-
androst-4-en-17 β -ol,
- 15 3 β -benzoiloxi-17 α -(3-benzosulfoniloxipropinil)-18-metil-
estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol y
- 3 β -adamantoiloxi-17 α -(3-halopropinil)-18-metilestr-5(10)-
en-17 β -ol, etc.

Preparación 11

- 20 Una solución de 2 g de 6,6-difluorestr-4-en-3,17-
diona en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfía a
-75°C en un baño de hielo seco/acétona y se trata con una
solución previamente enfriada de 0,6 g de terc-butóxido
de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro.
- 25 Después de mantener la mezcla de reacción a reflujo du-

378764

1 rante 15 minutos, se enfría y se vierte sobre agua de
hielo, extrayendo varias veces con acetato de etilo.
Estos extractos se lavan con agua hasta neutralización,
se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a
5 sequedad dando 6,6-difluorestr-4-en-3 β ,17 β -diol.

A una suspensión de 1,0 g de hidruro sódico en
10 ml de éter dimetílico de dietilenglicol seco, bajo
una atmósfera de nitrógeno seco, se añaden lentamente
1,0 g de 6,6-difluorestr-4-en-3 β ,17 β -diol en 10 ml de
10 éter dimetílico de dietilenglicol seco, gota a gota y
a lo largo de un periodo de 20 minutos. A esta mezcla
se añaden gota a gota 0,9 g de 2-clorotetrahidropirano
durante un periodo de 10 minutos. Después la mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos más
15 y a continuación se agrega con precaución sobre una mez-
cla de agua y hielo, con agitación. La fase orgánica se
extrae con éter dietílico, se seca y se evapora a pre-
sión reducida dando 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-
6,6-difluorestr-4-eno, 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-
20 difluorestr-4-en-17 β -ol y 6,6-difluor-17 β -tetrahidropi-
ran-2'-iloxi-estr-4-en-3 β -ol que se separan por cromato-
grafía sobre alúmina.

25 Empleando dihidrofurano en el procedimiento an-
terior, se obtienen los correspondientes derivados te-
trahidrofuran-2'-iloxi.

1

5

10

15

20

25

Una solución de 6 g de 3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluorestr-4-en-17β-ol en 120 ml de piridina se agrega a una mezcla de 5 g de trióxido crómico en 20 ml de piridina. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de tierra de diatomeas Celite. El filtrado se lava bien con agua, se seca y se evapora a sequedad dando 3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluorestr-4-en-17-ona que puede ser purificada más por recristalización en acetona/hexano.

A través de una solución de 1 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro se hace pasar continuamente una lenta corriente de acetileno purificado durante 1 hora. A continuación se añade 1 g de 3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluorestr-4-en-17-ona en 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después se agregan 8 ml de agua y la mezcla se agita durante 30 minutos. A continuación se filtra la mezcla y el filtrado orgánico se evapora dando 3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17α-etinilestr-4-en-17β-ol que se recristaliza en acetona/hexano.

De forma similar, se preparan 3β-tetrahidropiran-2-iloxi 17α-etinilestra-4,9(10),11-trien-17β-ol, 3β-tetrahidro-

furan-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol
y 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -etinilestr-4,9(10),11-trien-
17 β -ol

Los compuestos 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi y
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi así preparados se tratan
después de acuerdo con los procedimientos anteriores
para formar:

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
drofuran-2'-iloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-
iloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-
iloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-(4'-
metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)estr-4-
en-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-(4'-tetrahidropiran-
4'-iloxi)propinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-halopro-
pinil)estr-4-en-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-halopropinil)estra-
4,9(10),11-trien-17 β -ol,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-metilsul-
foniloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol,

1

3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-17α-(3-metilsulfoniloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-17β-ol,

3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17α-(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)estr-4-en-17β-ol,

5

3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-17α-(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-17β-ol y los correspondientes compuestos 3β-tetrahidrofuran-2'-iloxi de los mismos.

10

Los 3β-monoéteres así preparados pueden ser acilados después en la forma antes descrita para preparar los derivados mixtos éster-éter. Así se forman, por ejemplo:

3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17α-(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17β-acetoxi-estr-4-eno,

15

3β-tetrahidrofuran-2'-iloxi-17α-(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17β-acetoxiestra-4,9(10),11-trieno,

3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17α-(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17β-acetoxiandrost-4-eno,

20

3β-tetrahidrofuran-2'-iloxi-17α-(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17β-acetoxiestra-4,9(10),11-trieno,

3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17α-(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17β-propioniloxiestr-4-eno,

25

3β-tetrahidrofuran-2'-iloxi-17α-(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17β-propioniloxiestra-4,9(10),11-trieno,

1 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -propioniloxiandrost-
4-eno,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-
5 iloxipropinil)-17 β -propioniloxiestra-4,9(10),11-trieno,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -caproiloxiestr-4-eno,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-
iloxipropinil)-17 β -caproiloxiestr-4,9(10),11-trieno,
10 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -caproiloxiandrost-4-eno,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-
iloxipropinil)-17 β -caproiloxiestra-4,9(10),11-trieno,
etc, así como los correspondientes compuestos 17 α -(3-halo-
propinílicos), 17 α -(3-metilsulfoniloxipropinílicos) y
15 17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinílicos).

Preparación 12

Los compuestos 3 β -acetoxi-6,6-difluorestr-4-en-
17-ona y 3 β -acetoxiestra-4,9(10),11-trieno-17-ona se sintetizan de
20 acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente para
preparar 3 β -acetoxi-6,6-difluor-17 α -etinilestr-4-en-17 β -
ol y 3 β -acetoxi-17 α -etinilestr-4,9(10),11-trien-17 β -ol.
Estos derivados son después eterificados para preparar
respectivamente los correspondientes compuestos 3 β -aceto-
25 xi-6,6-difluor-17 α -etinil-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-

378764

1 estr-4-eno, 3 β -acetoxi-17 α -etinil-17 β -tetrahidropiran-
2'-iloxi-estra-4,9(10),11-trieno, 3 β -acetoxi-6,6-di-
fluor-17 α -etinil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiestr-4-eno
5 y 3 β -acetoxi-17 α -etinil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-
estra-4,9(10),11-trieno.

De forma similar pueden utilizarse los proce-
sos anteriores con otros 3 β -acilatos de partida descri-
tos en los procedimientos anteriores.

EJEMPLO 1

10 Se calienta a reflujo durante 1 hora una sus-
pensión de 5 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml
de éter seco. Después se enfría a la temperatura ambien-
te y se trata gota a gota, con agitación, con 5 g de
3-etoxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxi-propinil)estra-
15 3,5-dien-17 β -ol en 100 ml de éter seco. Se agita la mez-
cla de reacción y se calienta a reflujo durante 2 $\frac{1}{2}$ horas.
Después se descomponen el exceso de reactivo a 0 $^{\circ}$ C con
acetona y una solución saturada de sulfato sódico y sul-
fato sódico sólido. A continuación se filtra, se lava
20 con cloruro de metileno y se evapora a sequedad dando
3-etoxi-17 α -propadienilestra-3,5-dien-17 β -ol que se hi-
droliza con HCl en metanol (100 ml) a la temperatura am-
biente, durante 15 minutos. Se vierte sobre agua de hie-
lo, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua,
25 se seca y se evapora a sequedad obteniéndose 17 α -propa-

1 dienilestr-4-en-17 β -ol-3-ona que se purifica más por
cromatografía preparativa en un sistema de acetato de
etilo/hexano 40:60.

EJEMPLO 2

5 Una mezcla de 1 g de 17 α -(3-tetrahidropiran-
2'-iloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,
25 ml de benceno seco, 5 ml de etilenglicol y 50 mg de
monohidrato de ácido p-toluensulfónico se calienta a re-
flujo durante 16 horas, utilizando un separador de agua.
10 La mezcla de reacción se lava después con solución acuosa
de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora a
sequedad dando 3,3-etilendioxi-17 α -(3-tetrahidropiran-
2'-iloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol que se re-
cristaliza en acetona/hexano.

15 Una solución de 1 g de 3,3-etilendioxi-17 α -(3-
tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-
17 β -ol en 50 ml de tetrahidrofurano se agrega a lo lar-
go de un periodo de 30 minutos a una suspensión agitada
de 1 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetra-
20 hidrofurano anhidro y esta mezcla se calienta a reflujo
durante 2 horas. A la mezcla se añaden con precaución
5 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua. A continuación
se agrega sulfato sódico, se filtra la mezcla y el sólido
así recogido se lava con acetato de etilo caliente.
25 Las soluciones orgánicas combinadas se evaporan después

1 dando el producto 3,3-etilendioxi-17 α -propadienilestra-
4,9(10),11-trien-17 β -ol que puede ser purificado más por
recristalización en acetona/hexano.

5 Una mezcla de 0,5 g de 3,3-etilendioxi-17 α -pro-
padienilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol en 30 ml de aceto-
na y 50 mg de ácido p-toluensulfónico se deja en reposo
a la temperatura ambiente durante 15 horas. Después se
vierte sobre agua de hielo y se extrae con acetato de
10 etilo. Estos extractos se lavan con agua hasta neutrali-
zación, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a
sequedad. El residuo se tritura con éter dando 17 α -propa-
dienilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona que se recris-
taliza en acetona/hexano.

15 De forma análoga se preparan 17 α -propadienil-18-
metilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona, 17 α -propadie-
nil-17 β -acetoxi-18-metilestra-4,9(10),11-trien-3-ona y
17 α -propadienil-17 β -acetoxiestra-4,9(10),11-trien-3-ona.

EJEMPLO 3

20 Se dispersa 1 g de hidruro de litio y di-(2-meto-
xietoxi)aluminio en 50 ml de éter metílico de dietilen-
glicol, a la temperatura ambiente. A la dispersión de hi-
druro se agrega una solución esteroidea de 1 g de 3-meto-
xi-17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)estra-1,3,5(10)-
trien-17 β -ol dispersado en 50 ml de éter metílico de die-
25 tilenglicol. Esta adición se realiza en porciones a lo

1 largo de un periodo de 30 minutos aproximadamente. Des-
pués se continúa a la temperatura ambiente y con agita-
ción. Después de la adición, la mezcla resultante se ca-
lienta a su temperatura de ebullición y se mantiene a
5 reflujo durante unas 2 horas. Transcurrido este tiempo,
se agregan con precaución 5 ml de acetato de etilo a la
mezcla de reacción, seguido de 2 ml de agua. A continua-
ción se añade sulfato sódico a la mezcla resultante y se
filtra el conjunto. El sólido recogido se lava con aceta-
10 to de etilo caliente. Se combinan todas las soluciones
orgánicas y después se evaporan para obtener el producto
3-metoxi-17 α -propadienilestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol que
puede ser purificado más por recristalización en aceto-
na/hexano.

15 Cuando se repite el proceso anterior, a excepción
de que se trabaja como en el Ejemplo 1, es decir con des-
composición del reactivo a 0°C, se obtiene 3-metoxi-17 α -
propadienilestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.

EJEMPLO 4

20 Una solución de 1 g de 6,6-difluor-17 α -(3-fluor-
propinil)estr-4-en-17 β -ol-3-ona en 50 ml de tetrahidro-
furano se agrega, a lo largo de un periodo de 30 minutos,
a una suspensión agitada de 1 g de hidruro de aluminio
en 50 ml de éter dietílico y esta mezcla se calienta a
25 reflujo durante 2 horas. A la mezcla se añaden con pre-

1 caución 5 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua. A con-
tinuación se agrega sulfato sódico, se filtra la mezcla
y el sólido así recogido se lava con acetato de etilo
caliente. Las soluciones orgánicas combinadas se evapo-
5 ran después dando el producto 6,6-difluor-17 α -propadie-
nilestr-4-en-3 β ,17 β -diol que puede ser purificado más
por recristalización en acetona/hexano.

El proceso anterior se repite utilizando como
material de partida 6,6-difluor-17 α -³-tetrahidropiran-2'-
10 iloxipropadienilestr-4-en-17 β -ol-3-ona, con los mismos
resultados.

Se agita durante 18 horas, a la temperatura am-
biente, 1 g de 6,6-difluor-17 α -propadienilestr-4-en-
3 β ,17 β -diol en 100 ml de cloroformo, que ha sido desti-
15 lado sobre cloruro cálcico, con 10 g de dióxido de man-
ganeso recién precipitado. La materia inorgánica se se-
para después por filtración y se lava con cloroformo ca-
liente y el filtrado y los líquidos de lavado combina-
dos se evaporan dando 6,6-difluor-17 α -propadienilestr-
4-en-17 β -ol-3-ona que puede ser purificada más por re-
20 cristalización en acetona/hexano.

EJEMPLO 5

Una solución de 1 g de 17 α -(3-bromopropinil)-
estr-5(10)-en-17 β -ol-3-ona en 50 ml de tetrahidrofurano
se agrega, a lo largo de un periodo de 30 minutos, a una
25

1 suspensión agitada de 1 g de hidruro de litio y di-(2-
metoxietoxi)aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano anhi-
dro y esta mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas.
A la mezcla se añaden con precaución 5 ml de acetato de
5 etilo y 2 ml de agua. A continuación se agrega sulfato
sódico, se filtra la mezcla y el sólido así recogido se
lava con acetato de etilo caliente. Las soluciones orgá-
nicas combinadas se evaporan después dando el producto
17 α -propadienilestr-5(10)-en-3 β ,17 β -diol que puede ser
10 purificado más por recristalización en acetona/hexano.

La oxidación proporciona el producto 17 α -propa-
dienilestr-5(10)-en-17 β -ol-3-ona.

EJEMPLO 6

Una solución de 1 g de 17 α -(3-cloropropinil)-
17 β -hidroxiestr-4-en-3-ona en 50 ml de tetrahidrofura-
15 no se agrega, a lo largo de un periodo de 30 minutos,
a una suspensión agitada de 1 g de hidruro de litio y alu-
minio en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro y esta mezcla
se calienta a reflujo durante 2 horas. A la mezcla se
añaden con precaución 5 ml de acetato de etilo y 2 ml
20 de agua. A continuación se agrega sulfato sódico, se fil-
tra la mezcla y el sólido así recogido se lava con ace-
tato de etilo caliente. Las soluciones orgánicas combina-
das se evaporan después dando el producto 17 α -propadie-
25 nilestr-4-en-3 β ,17 β -diol que puede ser purificado más por

1 recristalización en acetona/hexano.

 Una solución de 6 g de 17 α -propadienilestr-4-en-3 β ,17 β -diol en 120 ml de piridina se agrega a una mezcla de 6 g de trióxido crómico en 20 ml de piridina. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de tierra de diatomeas Celite. El filtrado se lava bien con agua, se seca y se evapora a sequedad dando 17 α -propadienilestr-4-en-17 β -ol-3-ona que puede ser purificada más por recristalización en acetona/hexano.

5

10

EJEMPLOS 7 a 17

15

De acuerdo con los métodos y procedimientos del presente invento, se realizan las siguientes obtenciones:

A partir de 17 α -(3-metilsulfoniloxipropinil)-17 β -acetoxi-18-metilestr-4,9(10),11-trien-3-ona, se obtiene el producto 17 α -propadienil-17 β -acetoxi-18-metilestr-4,9(10),11-trien-3-ona.

20

A partir de 17 α -(3-cloropropinil)18-etilestr-4-en-17 β -ol-3-ona, se obtiene el producto 17 α -propadienil-18-etilestr-4-en-17 β -ol-3-ona.

25

A partir de 17 α -(3-fluorpropinil)-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol, se obtiene el producto 17 α -propadienil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol.

1

A partir de 17α -(3-bromopropinil)- 17β -propioniloxi-18-n-propilestr-5(10)-en-3-ona, se obtiene el producto 17α -propadienil- 17β -propioniloxi-18-n-propilestr-5(10)-en-3-ona.

5

A partir de 17α -(3-benzosulfoniloxipropinil)-18-isopropilestra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol, se obtiene el correspondiente producto 17α -propadienil-18-isopropilestra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol.

10

A partir de 3-etoxi- 17α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)- 17β -propioniloxiestra-1,3,5(10)-trieno, se obtiene el producto 3-etoxi- 17α -propadienil- 17β -propioniloxiestra-1,3,5(10)-trieno.

15

A partir de 17α -(3-bromopropinil)- 17β -butiriloxi-18-isopropilandrost-4-en-3-ona, se obtiene el producto 17α -propadienil- 17β -butiriloxi-18-isopropilandrost-4-en-3-ona.

20

A partir de 17α -(3-cloropropinil)- 17β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona, se obtiene el producto 17α -propadienil- 17β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona.

25

A partir de 3-metoxi- 17α -(3-etanosulfoniloxipropinil)- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno, se obtiene el producto 3-metoxi- 17α -propadienil- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno.

A partir de 3-etoxi- 17α -(3-cloropropinil)estra-4,9(10),11-trien- 17β -ol, se obtiene el correspondiente

1 producto 3-etoxi-17 α -propadienilestra-4,9(10),11-trien-
17 β -ol.

A partir de 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -
(3-cloropropinil)androst-4-eno, se obtiene el producto
5 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -propadienilandrost-
4-eno.

De acuerdo con los métodos anteriores, se pre-
paran los siguientes compuestos:

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

3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-17 α -propadienil-
estra-4,9(10),11-trieno,

6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -acetoxiestra-4,9(10),11-trien-3-ona,

15 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -propioniloxiandrost-4-
en-3-ona,

17 α -propadienil-17 β -propioniloxiestra-4,9(10),11-trien-
3-ona,

17 α -propadienil-17 β -benzoiloxiestr-4-en-3-ona,

20 17 α -propadienil-17 β -benzoiloxiestra-4,9(10),11-trien-
3-ona,

6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -adamantoiloxiestr-4-
en-3-ona,

17 α -propadienil-17 β -adamantoiloxiestra-4,9(10),11-
trien-3-ona,

25

37 8764

- 1 17 α -propadienil-17 β -adamantoloxiestr-4-en-3-ona,
3 β -propioniloxi-6,6-difluor-17 α -propadienilandrost-4-
en-17 β -ol,
3 β -propioniloxi-17 α -propadienilestra-4,9(10),11-trien-
5 17 β -ol,
3 β ,17 β -bis(adamantoloxi)-6,6-difluor-17 α -propadienil-
estr-4-eno,
3 β ,17 β -bis(adamantoloxi)-17 α -propadienilestra-4,9(10)-
11-trien-17 β -ol,
10 3 β -(β -cloropropioniloxi)-6,6-difluor-17 α -propadienil-
17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiandrost-4-eno,
3 β -(β -cloropropioniloxi)-17 α -propadienil-17 β -tetrahidro-
furan-2'-iloxiestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,
3 β -butiriloxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -tetrahi-
15 dropiran-2'-iloxiandrost-4-eno,
3 β -butiriloxi-17 α -propadienil-17 β -tetrahidropiran-2'-
iloxiestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-
17 β -caproiloxiestr-4-eno,
20 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -propadienil-17 β -caproil-
oxiestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-
17 β -caproiloxiestr-4-eno,
25 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -propadienil-17 β -caproil-
oxiestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,

37 87 64

POOR
QUALITY

1 3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17α-propadienil-17β-heptanoiloxiandrost-4-eno,
 3β-tetrahidropiran-2'-iloxi-17α-propadienil-17β-heptanoiloxiestra-4,9(10),11-trien-17β-ol,
 5 3β,17β-dipentanoiloxi-6,6-difluor-17α-propadienilestr-4-eno y
 3β,17β-dipentanoiloxi-17α-propadienilestra-4,9(10),11-trien-17β-ol.

10 La elaboración en C-3β puede realizarse después de la reacción principal, de la forma siguiente:

EJEMPLO 18

Los compuestos 3-oxo son reducidos por la reacción principal de este invento para preparar, por ejemplo,
 15 17α-propadienilestr-4-en-3β,17β-diol,
 17α-propadienil-17β-acetoxiestra-5-en-3β-ol,
 17α-propadienil-17β-propioniloxiandrost-4-en-3β-ol,
 17α-propadienil-17β-tetrahidrofuran-2'-iloxiestra-4-en-3β-ol,
 20 17α-propadienil-17β-benzoiloxiandrost-4-en-3β-ol,
 17α-propadienil-17β-adamantoiloxiestra-4-en-3β-ol,
 6,6-difluor-17α-propadienilestr-4-en-3β,17β-diol,
 17α-propadienilestr-4,9(10),11-trien-3β,17β-diol,
 6,6-difluor-17α-propadienil-17β-(β-cloropropioniloxi)-androst-4-en-3β-ol y

25

378764

1 17 α -propadienil-17 β -(β -cloropropioniloxi)estra -4,9-
(10),11-trien-3 β -ol.

EJEMPLO 19

5 Se añaden 2 ml de dihidropirano a una solución
de 1 g de 17 α -propadienil-17 β -caproiloxiandrost-4-en-
3 β -ol en 15 ml de benceno. Se separan por destilación
alrededor de 1 ml para eliminar la humedad y a la solu-
ción enfriada se añaden 0,4 g de cloruro de p-toluen-
sulfonilo. Esta mezcla se deja en reposo a la temperatu-
10 ra ambiente durante 4 días y después se lava con solu-
ción acuosa de carbonato sódico y agua, se seca y se eva-
pora. El residuo se cromatografía sobre alúmina neutra,
eluyendo con hexano, para dar 3 β -tetrahidropiran-2'-
iloxi-17 α -propadienil-17 β -caproiloxiandrost-4-eno, que
15 se recristaliza en pentano.

A una solución de 1 g de 17 α -propadienilandrost-4-
en-3 β ,17 β -diol en 20 ml de benceno se añaden 20 ml de
dihidrofurano. Se destilan 5 ml para separar la humedad
y la mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente.
20 A la mezcla enfriada, se añaden 0,2 g de cloruro de p-
toluensulfonilo recién purificado. La mezcla se agita a
la temperatura ambiente durante 24 horas y después se
vierte sobre un exceso de solución acuosa al 5 % de bi-
carbonato sódico. El producto se extrae con acetato de
25 etilo, se lava la solución orgánica con agua hasta neu-

37 87 64

1 tralidad, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
 5 evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo
 oleoso cristaliza por adición de éter para dar 3 β ,17 β -
 bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-17 α -propadienilandrost-
 4-eno.

De forma similar, se preparan los éteres tetra-
 hidropiránílicos y tetrahidrofuranílicos de los compues-
 tos 17 α -propadienílicos, por ejemplo,

3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -propadienil-17 β -aceto-
 10 xi-18-metilandrosc-4-eno,

3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -propadienil-17 β -heptanoil-
 oxiestr-5(10)-eno,

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

15 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -propadienil-17 β -adaman-
 toiloxi-18-metilestr-4-eno,

3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluor-17 α -
 propadienil-18-etilandrost-4-eno y

17 α -propadienil-18-etilestra-4,9(10),11-trieno.

20 EJEMPLO 20

Se dejan en reposo a la temperatura ambiente,
 durante 15 horas, una mezcla de 1 g de 17 α -propadienil-
 17 β -acetoxiestr-4-en-3 β -ol, 4 ml de piridina y 2 ml de
 anhídrido acético. Después la mezcla se vierte sobre
 25 agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por

378764

1 filtración, se lava con agua y se seca dando 3 β ,17 β -
diacetoxi-17 α -propadienilestr-4-eno que puede ser pu-
rificado más por recristalización en acetona/hexano.

5 Análogamente, se preparan los correspondientes
3 β -ésteres de los otros productos 17 α -propadienílicos
empleando el compuesto de partida apropiado y un agente
de acilación convencional, por ejemplo

3 β -trimetilacetoxi-17 α -propadienil-17 β -acetoxiestr-4-
eno,

10 3 β ,17 β -propioniloxi-17 α -propadienilandrost-4-eno,

3 β -butiriloxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -tetrahidro-
piran-2'-iloxiestr-4-eno,

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

3 β ,17 β -bis(benzoiloxi)-17 α -propadienil-androst-4-eno,

15 3 β -acetoxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -propioniloxi-
androst-4-eno y

17 α -propadienil-17 β -propioniloxiestra-4,9(10),11-trieno.

EJEMPLO 21

20 Los correspondientes derivados C-3-sustituídos
de los productos 17 α -propadienílicos de la serie del es-
trógeno se preparan de acuerdo con los procedimientos
anteriores, utilizando el derivado 3-hidroxilado como
compuesto de partida. Este compuesto de partida puede ser
formado después de la reacción principal de este invento
por hidrólisis convencional del agrupamiento protector,

25

1 tal como el agrupamiento tetrahidropiran-2'-iloxi, por ejemplo por hidrólisis ácida. Los compuestos 3-sustituídos representativos de esta serie, preparados de la forma citada, son:

5 3-acetoxi-17 α -propadienil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-estra-1,3,5(10)-trieno,

3,17 β -diacetoxi-17 α -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno,

3,17 β -bis(benzoiloxi)-17 α -propadienil-18-etilestra-1,3,5(10)-trieno y

10 3-caproiloxi-17 α -propadienil-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-18-propilestra-1,3,5(10)-trieno.

Otros 6,6-difluor-17 α -propadienilandrost-4-enos y 17 α -propadienilestra-4,9(10),11-trienos representativos, preparados de acuerdo con los procedimientos anteriores, son los siguientes:

15 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-18-n-propilestr-4-eno,

3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -propadienil-18-n-propilestra-4,9(10),11-trieno,

20 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-18-metilestr-4-eno,

3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -propadienil-18-metilestra-4,9(10),11-trieno,

25 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-18-etilandrost-4-eno,

- 1 3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -propadienil-18-etilestra-4,9(10),11-
trieno,
- 3 β ,17 β -dipropioniloxi-6,6-difluor-17 α -propadienilestr-
4-eno,
- 5 3 β ,17 β -dipropioniloxi-17 α -propadienilestra-4,9(10),11-
trieno,
- 3 β ,17 β -dipropioniloxi-6,6-difluor-17 α -propadienil-18-
metilandrostr-4-eno,
- 3 β ,17 β -dipropioniloxi-17 α -propadienil-18-metilestra-
4,9(10),11-trieno,
- 10 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluor-18-
isopropilestr-4-eno,
- 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-18-isopropilestr-
4,9(10),11-trieno,
- 15 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluorandrost-
4-eno,
- 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)estra-4,9(10),11-
trieno,
- 20 3 β ,17 β -bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-6,6-difluor-18-
etilandrostr-4-eno,
- 3 β ,17 β -bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-18-etilestra-4,9-
(10),11-trieno,
- 3 β ,17 β -bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-6,6-difluorestr-
4-eno,
- 25 3 β ,17 β -bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-estra-4,9(10),11-
trieno,

- 1 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -propioniloxiestr-4-
en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -propioniloxiestra-4,9(10),11-
trieno,
- 5 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -butiriloxiandrost-4-
en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -butiriloxiestra-4,9(10),11-trien-
3-ona,
- 10 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -pentanoiloxiestr-4-
en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -pentanoiloxiestra-4,9(10),11-
trieno,
- 15 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -hexanoiloxiestr-4-
en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -hexanoiloxiestra-4,9(10),11-
trien-3-ona,
- 20 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -heptanoiloxiandrost-
4-en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -heptanoiloxiestra-4,9(10),11-
trieno,
- 25 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -caproiloxiandrost-4-
en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -caproiloxiestra-4,9(10),11-trie-
no,
- 6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -benzoiloxiestr-4-en-3-ona,

37 8764

- 1 17 α -propadienil-17 β -benzoiloxiestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -adamantoloxiandro-
4-en-3-ona;
- 5 17 α -propadienil-17 β -adamantoloxiestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -(β -cloropropioniloxi)-
estr-4-en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -(β -cloropropioniloxi)estra-4,9-
10 (10),11-trien-3-ona,
6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -trimetilacetoxiestr-4-en-3-ona,
17 α -propadienil-17 β -trimetilacetoxiestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
- 15 6,6-difluor-17 α -propadienil-18-metilestr-4-en-17 β -ol-3-ona,
17 α -propadienil-18-metilestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona,
- 20 17 α -propadienil-17 β -acetoxi-18-metilestr-4,9(10),11-trien-3-ona,
6,6-difluor-17 α -propadienil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona y
17 α -propadienil-17 β -acetoxiestra-4,9(10),11-trien-3-ona.

25

37 8764

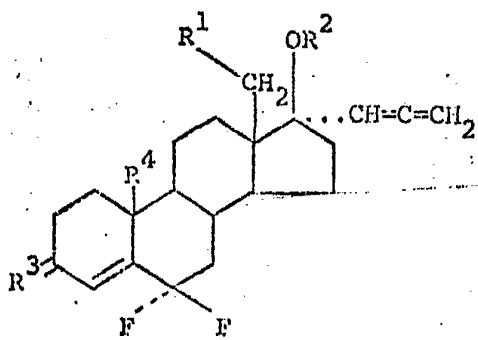
1

REIVINDICACIONES

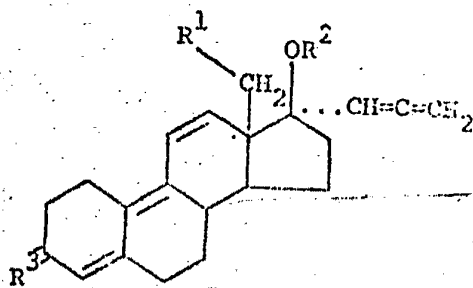
5

1. Un método para la preparación de compuestos esteroideos que consiste en tratar un 17 α - (3-sustituído propinil) esteroide, en el que el sustituyente es tetrahydrofuran-2-iloxi, tetrahidropiran-2-iloxi, 4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi, halógeno, alquilsulfoniloxi, o arilsulfoniloxi, con un hidruro de aluminio reactivo, para dar el correspondiente 17 α - propadienil compuesto representado por las siguientes fórmulas :

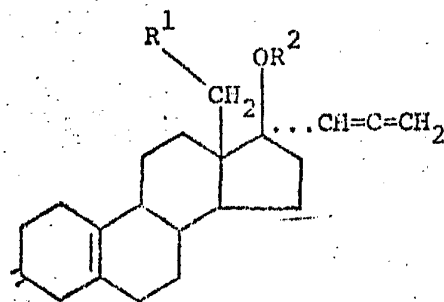
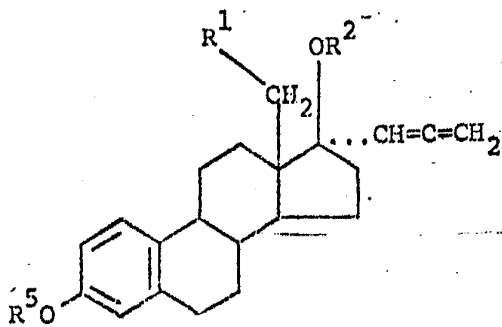
10



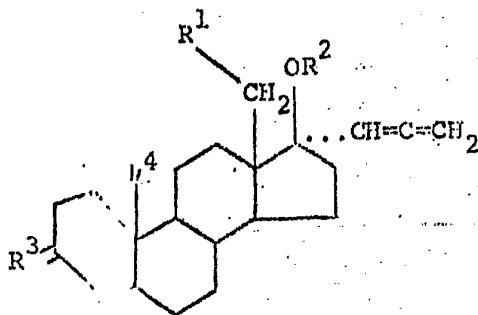
15



20



25



37 87 64

1 donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, de uno a tres átomos de carbono, inclusive;

5 R^2 es hidrógeno, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahydropiran-4-ilo, o un grupo acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono.

10 R^3 es un grupo oxo o un grupo R^6O en el que R^6 es hidrógeno, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydropiran-2-ilo, 4-metoxi-tetrahydropiran-4-ilo o un grupo de acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono.

R^4 es hidrógeno o metilo; y

15 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahydropiran-4-ilo o un grupo acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que se lleva a cabo en un medio de reacción que es un líquido orgánico.

20 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el proceso se lleva a cabo a temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 120°C.

25 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el hidruro de aluminio reactivo es hidruro de litio y aluminio.

37 27 64

1 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidruro de aluminio reactivo se utiliza en cantidades por lo menos químicamente equivalentes a las de 17 α -(3-sustituído propinil) esteroide.

5 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el 17 α -(3-sustituído propinil) esteroide es un 17 α -(3-cloro-propinil) esteroide.

10 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el 17 α -(3-sustituído propinil) esteroide es un 17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil) esteroide.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el hidruro de aluminio reactivo es hidruro de litio y aluminio.

15 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el producto esteroídico preparado es un 6,6-difluoro-17 α -propadienillestr-4-eno o un 6,6-difluoro-17 α -propadienilestr-4-eno o un 6,6-difluoro-17 α -propadienil-androst-4-eno.

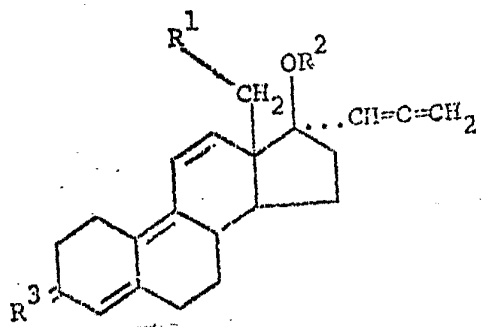
20 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el producto esteroídico preparado es un 17 α -propadienilestra-4,9 (10), 11-trieno.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto seleccionado entre aquellos representados por la fórmula:

25



37 8764



donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, de uno a tres átomos de carbono, inclusive:

R^2 es hidrógeno, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo o un grupo acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono; y

R^3 es un grupo oxo o un grupo R^6O en el que R^6 es hidrógeno, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxi-tetrahidropiran-4-ilo o un grupo acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que se prepara un compuesto en el que R^3 es un grupo oxo.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 en el que en el compuesto preparado, R^1 es hidrógeno o metilo.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13 según el cual en el compuesto preparado R^2 es hidrógeno o un resto acilo carboxílico de menos de 12 átomos de carbono.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14

37 8764

1 según el cual, el compuesto preparado en aquel en el que R^1 es hidrógeno, y R^2 es hidrógeno, es decir 17α -propadienilestra-4,9 (10), 11-trien-17 β -ol-3-ona.

5 16. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 según el cual, en el compuesto preparado R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno, es decir, 17α -propadienil-18.metilestra-4,9(10), 11-trien-17 β -ol-3-ona.

10 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 según el cual en el compuesto preparado R^1 es hidrógeno y R^2 es acetilo, es decir, 17α -propadienil-17 β -acetoxiestra-4,9 (10), 11-trien-3-ona.

15 18. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 según el cual, en el compuesto preparado R^1 es metilo y R^2 es acetilo, es decir, 17α -propadienil-17 β -acetoxi-18-metilestra-4,9 (10), 11-trien-3-ona.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medio de reacción líquido orgánico es tetrahydrofurano.

20 20. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 según el cual se prepara 17α -propadienil-17 β -acetoxiestra-4-en-3-ona a partir de 17α -(cloropropinil)-17 β -acetoxiestra-4-en-3-ona.

25 21. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el producto esteroídico preparado es 6,6-difluoro- 17α -propadienil-17 β -acetoxiestra-4-en-3-ona.

37 27 64

1

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el producto esteroídico preparado es 6,6-difuro - 17 α -propadienil-18 -metilestr-4-en-17 β -ol-3-ona y sus correspondientes derivados 17 β acetato.

5

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

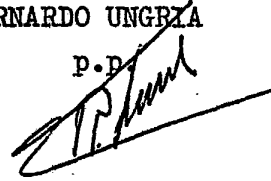
UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ESTERCIDEOS.

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

10

Madrid, 17 de abril 1970
BERNARDO UNGRZA

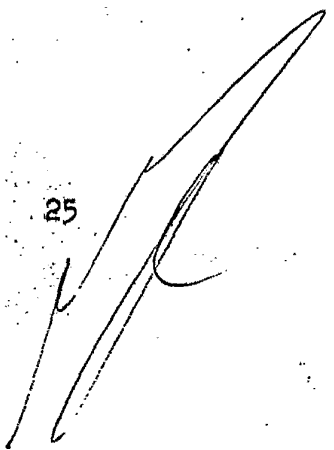
P.D.



15

20

25



37 07 64