

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.C.
CLASE 607 AG
SUBCLASE C K

384344

384344

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA.

PANAMA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE

ESTEROIDES C-17 α PROPADIENIL

ALQUIL SUSTITUIDOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 45.566 del 11-6-70

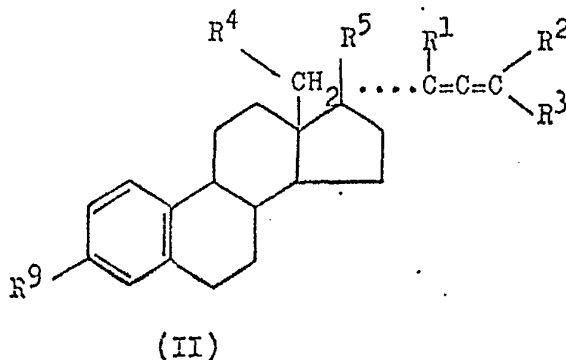


384344

1 En la fórmula anterior, R¹ es un alquilo inferior; cada uno
 de los R² y R³ es hidrógeno o alquilo inferior; R⁴ es hidró-
 geno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive; R⁵ es
 hidroxí o su éster o éter convencionalmente hidrolizables,
 5 R⁶ es un grupo cetónico o el grupo R⁸-----H en el que R⁸ es
 hidrógeno, hidroxí o un éster convencionalmente hidrolizable
 o su éter y R⁷ es hidrógeno o metilo.

Los compuestos de la presente invención de Fór-
 mula (A) demuestran actividades progestacional e inhibidora
 10 de la pituitaria y son, por lo tanto, útiles en el control
 de la fertilidad y para diversos desórdenes menstruales. Pa-
 ra este fin, se pueden administrar y emplear en la misma for-
 ma como los compuestos conocidos que tienen utilidad seme-
 jante tales como la noretisterona.

15 Se han descrito otros compuestos C-17 α propa-
 dienil alquil sustituidos. Por ejemplo, en las Patentes nor-
 teamericanas 3,392,165 y 3,392,166, entre otros, compuestos
 de las series del estrógeno, estr-4-eno, estr-5(10)-eno y
 androst-4-eno representados por las Fórmulas (II), (III) y
 20 (IV).



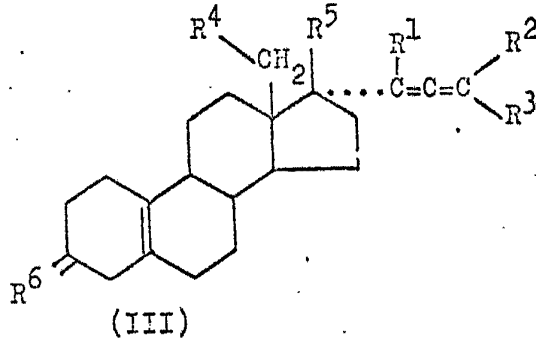
30



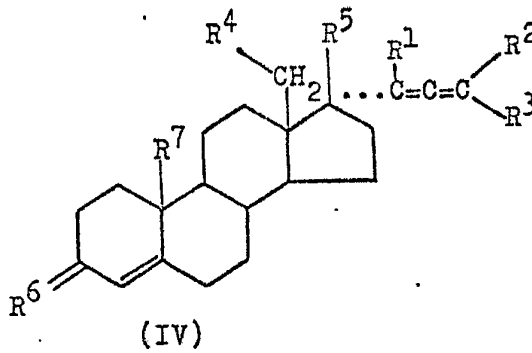
384344

1

5



10



15

20

donde cada una de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 es como ya se definió y R^9 es un grupo alcoxi inferior de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquiloxi, hidroxilo o su éster o éter convencionalmente hidrolizables.

25

En este campo está descrito el uso de los compuestos de la serie del estr-1,3,5(10)-trieno (Fórmula II) como agentes estrogénicos y antiandrogénicos y a los de las series del estr-5(10)-eno, estr-4-eno y androst-4-eno (Fórmulas III y IV), como agentes progestacionales e inhibidores de la pituitaria. Como tales, estos compuestos son útiles en la forma correspondiente a dicha actividad tal como, en el primer caso, el control y regulación de la fertilidad

30

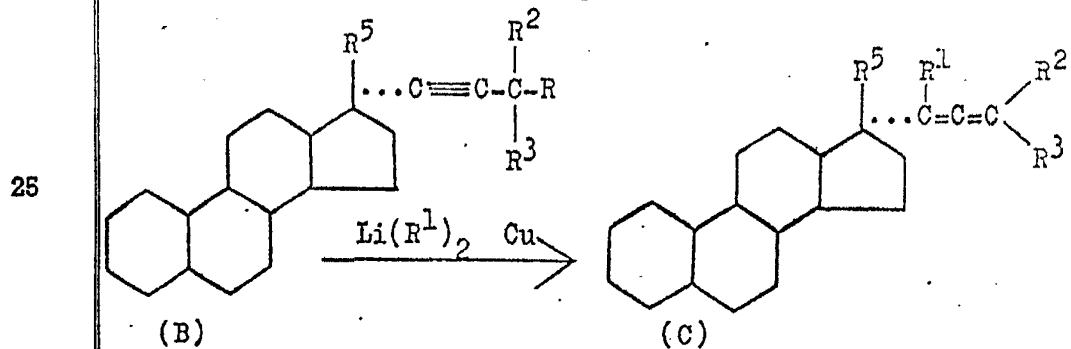
384344



1 y el tratamiento de acné, principio de hipertrofia de prós-
 tata e hirsutismo en el sexo femenino, en el segundo caso,
 el tratamiento de varios desórdenes menstruales y en el con-
 trol y regulación de la fertilidad.

5 Aunque el proceso de la presente invención es
 útil generalmente para la preparación de C-17 α propadienil
 esteroides alquil sustituidos, cuando se opera de acuerdo
 con las representaciones preferidas, la presente invención
 es particularmente útil para la preparación de C-17 α propa-
 10 dienil esteroides alquil sustituidos de las series del es-
 trógeno, estrano y androstano representados por las fórmulas
 anteriores (A), (II), (III) y (IV).

15 El nuevo proceso de la presente invención por
 el cual se preparan estos C-17 α propadienil esteroides al-
 quil sustituidos consiste en hacer reaccionar un 17 α -este-
 roide-(3-propinil sustituido), donde el sustituyente es un
 halógeno, hidroxilo o su éster o éter convencionalmente hidro-
 lizables, con un reactivo dialquílico de litio y cobre. Es-
 te proceso se puede representar adicionalmente por la siguien-
 20 te secuencia de reacciones de fórmulas parciales (B \rightarrow C):



30

384344



1370

1 donde R es halógeno, hidroxil o su éster o éter convencional
mente hidrolizables y cada uno de los R^1 , R^2 , R^3 y R^5 es co
mo se definió anteriormente. En las representaciones prefe-
ridas, el proceso de la presente invención se practica par-
5 tiendo del esteroide (B) donde R es un éster convencional-
mente hidrolizable y R^5 es hidroxil o su éter convencional-
mente hidrolizable. El proceso es también preferido cuando
se efectúa con un esteroide de partida (B) donde R es haló-
geno o hidroxil.

10 En la presente invención, los reactivos dial-
quílicos de litio y cobre adecuados son aquellos donde las
unidades dialquílicas son iguales, conteniendo cada grupo
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tales como dimetil-li-
tío y cobre, dietil-litío y cobre, dipropil-litío y cobre
15 y dibutil-litío y cobre. Los reactivos dialquílicos de li-
tío y cobre se pueden preparar por la reacción de yoduro cu-
proso y alquil-litío.

20 El proceso de esta invención se efectúa a tem-
peraturas comprendidas entre aproximadamente -20°C y 50°C ,
preferiblemente de aproximadamente -20° a 20°C , y por un
período de tiempo suficiente para completar la reacción, en
entre aproximadamente 1 y 24 horas. En la práctica de este
proceso, los reactantes se ponen en contacto y se mantienen
25 en cualquier orden o formas convenientes, preferiblemente
dentro del intervalo de temperatura dado. Después de la reac-
ción el producto se separa y aísla de la mezcla reaccionante
según técnicas convencionales tales como evaporación, fil-
tración, decantación, extracción, cromatografía, etc.

30 El proceso de la presente invención se efectúa
convenientemente en un medio de reacción orgánico, líquido.

384344

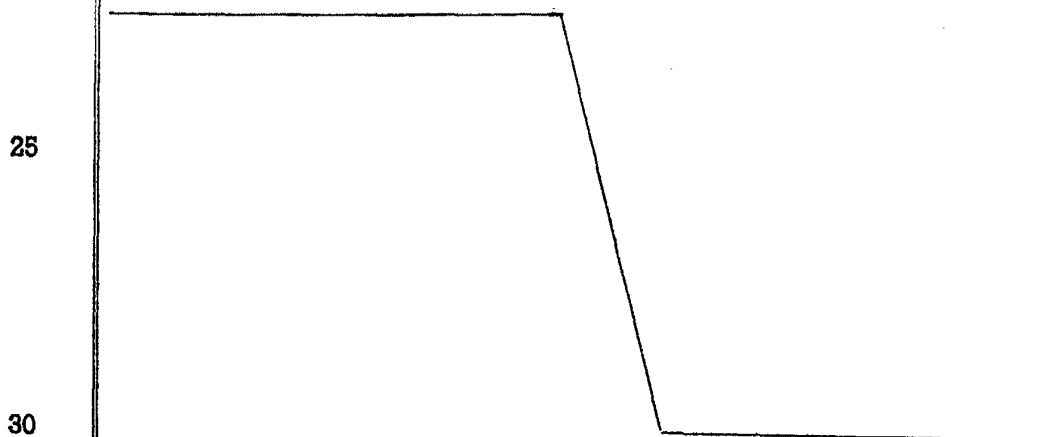


- 8 OCT 1950

1 Medios de reacción líquidos adecuados incluyen los disolven
tes orgánicos usuales tales como aromáticos, v.g. benceno,
tolueno, etc.; alifáticos, v.g. hexano, octano, etc.; éteres
v.g. éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc.; éteres
5 glicólicos, v.g. monoglina, diglima, etc., solos o mezclas
de los mismos. Uno de los disolventes secundarios útiles es
la hexametilfosforamida.

La reacción consume los reactantes sobre la ba-
se de 1 equivalente del compuesto 17α -(3-propinil susti-
10 tuido) por equivalente de reactivo dialquílico de litio y
cobre. Sin embargo, las cantidades relativas de reactantes
empleadas no son críticas, obteniéndose algo del producto
deseado cuando se emplea cualquier proporción de los mismos.
En las representaciones preferidas, se emplea una proporción
15 de 1 a 5 equivalentes de reactivo dialquílico de litio y co
bre por equivalente del esteroide de partida 17α -(3-propinil
sustituído), se emplea un medio de reacción líquido, usándo
se un exceso de disolvente.

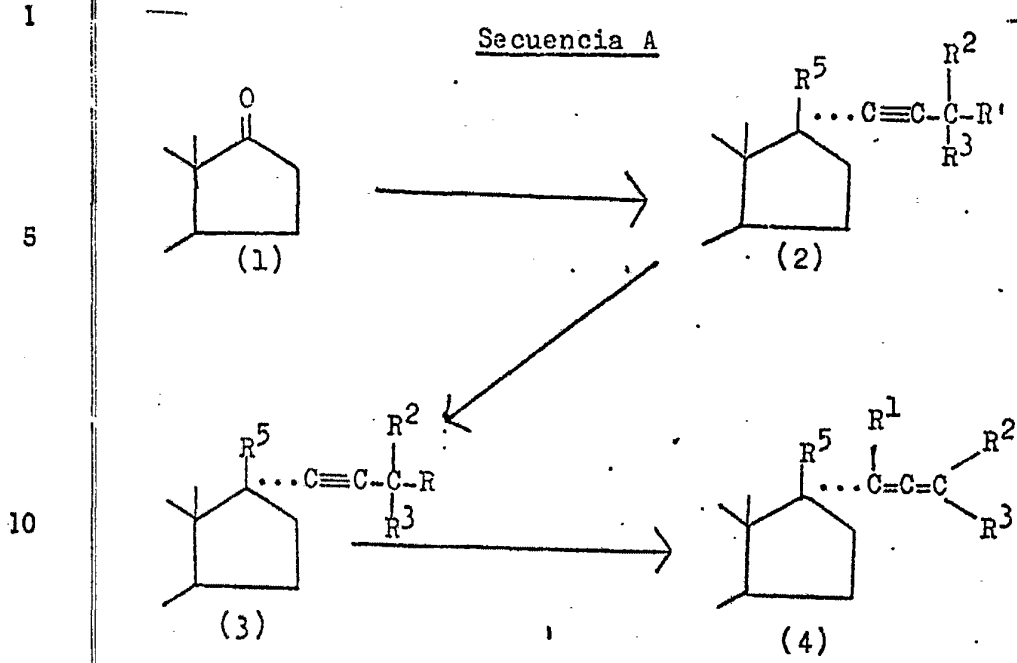
Los compuestos aquí tratados se preparan median
20 te una secuencia que puede ilustrarse además por las fórmu-
las parciales (Secuencia A) como sigue:



384344



Secuencia A



15 donde R' es tetrahydrofuran-2-iloxi, tetrahidropiran-2-iloxi, o 4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi y cada una de R, R¹, R², R³ y R⁵ es como se definió anteriormente.

20 Con referencia a la secuencia A anterior, los grupos 17 α -(3-tetrahydrofuran-2'-iloxipropinil), 17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil) y 17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil) en los 3-desalquil, 3-alkuil, 3,3-dialquil (R², R³), serie (2), se preparan tratando el correspondiente 17-oxo esteroide (1) con un reactivo de Grignard. El reactivo de Grignard se prepara por tratamiento del bromuro de etilmagnesio con el producto de reacción de un alcohol propargílico, α -alkuilpropargílico y α, α -dialquilpropargílico, respectivamente, con dihidrofurano, dihidropirano y 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, respectivamente, a saber, 3-tetrahydrofuran-2'-iloxi-propino, 3-tetrahidropiran-2'-iloxipropino, 3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propino y los correspondientes derivados 3-alkuil y 3,3-di-

25

30

384344



1 alquilo.

Los éteres respectivos (2) se representan además por la fórmula (3) donde R es éter. Los éteres de (2) se pueden hidrolizar individualmente para obtener el compuesto hidroxílico (3) donde R es hidroxilo. Los compuestos hidroxílicos se pueden esterificar convencionalmente para dar los compuestos esterificados (3) donde R es éster, o se convierten en los compuestos halogenados (3) donde R es halógeno, como se describe posteriormente.

10 Los compuestos (3) se convierten entonces a los compuestos correspondientes (4) de acuerdo con el nuevo y principal proceso descrito aquí, tal como se estableció con más detalle anteriormente.

15 Los 17α -(3-halopropinil) compuestos de partida o derivados alquílicos de los mismos se preparan a partir de los 17α -(3-hidroxipropinil) compuestos correspondientes los cuales se obtienen a partir de sus éteres (preparados como se describió anteriormente) por hidrólisis convencional tal como con un ácido mineral u orgánico. Esta conversión de sustitución-halogenación se lleva a cabo en las series del bromo y cloro tratando el compuesto hidroxilado con bromuro de tionilo o pentabromuro de fósforo o con cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. La reacción se efectúa en cualquier forma y orden convenientes y a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 20°C y convenientemente en un medio de reacción líquido orgánico, tal como éter, benceno y los semejantes. Esta reacción se puede realizar también con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono.

30 En la serie del flúor, el compuesto hidroxilado

384344



1 se trata con un fluoruro de hidrocarbilo sulfonilo incluyendo
fluoruro de bencil sulfonilo, fluoruro de tosilo y fluoruro
de mesilo. Este proceso se puede emplear de preferencia en
un disolvente hidrocarbonado tal como hexano, heptano, ben-
5 ceno, tolueno o un alcohol esterificado o eterificado, tal
como dimetoxiglicol. Otros disolventes adecuados son cloro-
formo y nitrometano. La reacción se lleva a cabo a una tem-
peratura desde 0°C hasta aproximadamente 150°C por aproxima-
damente 1 a 8 horas.

10 En las representaciones preferidas, el proceso
de la secuencia A se practica preparando el compuesto (2)
donde R¹ es tetrahidropiran-2'-iloxi y R⁵ es hidroxilo, hidro-
lizándolo con ácido para preparar el R=R⁵-hidroxilo compuesto,
esterificando selectivamente para obtener el R-éster, R⁵-hi-
15 droxilo compuesto y eterificando en la posición C-17β para
preparar el compuesto (3) donde R es éster y R⁵ es tetra-
hidropiran-2'-iloxi.

Alternativamente, se preparan mediante la Se-
cuencia B:

20

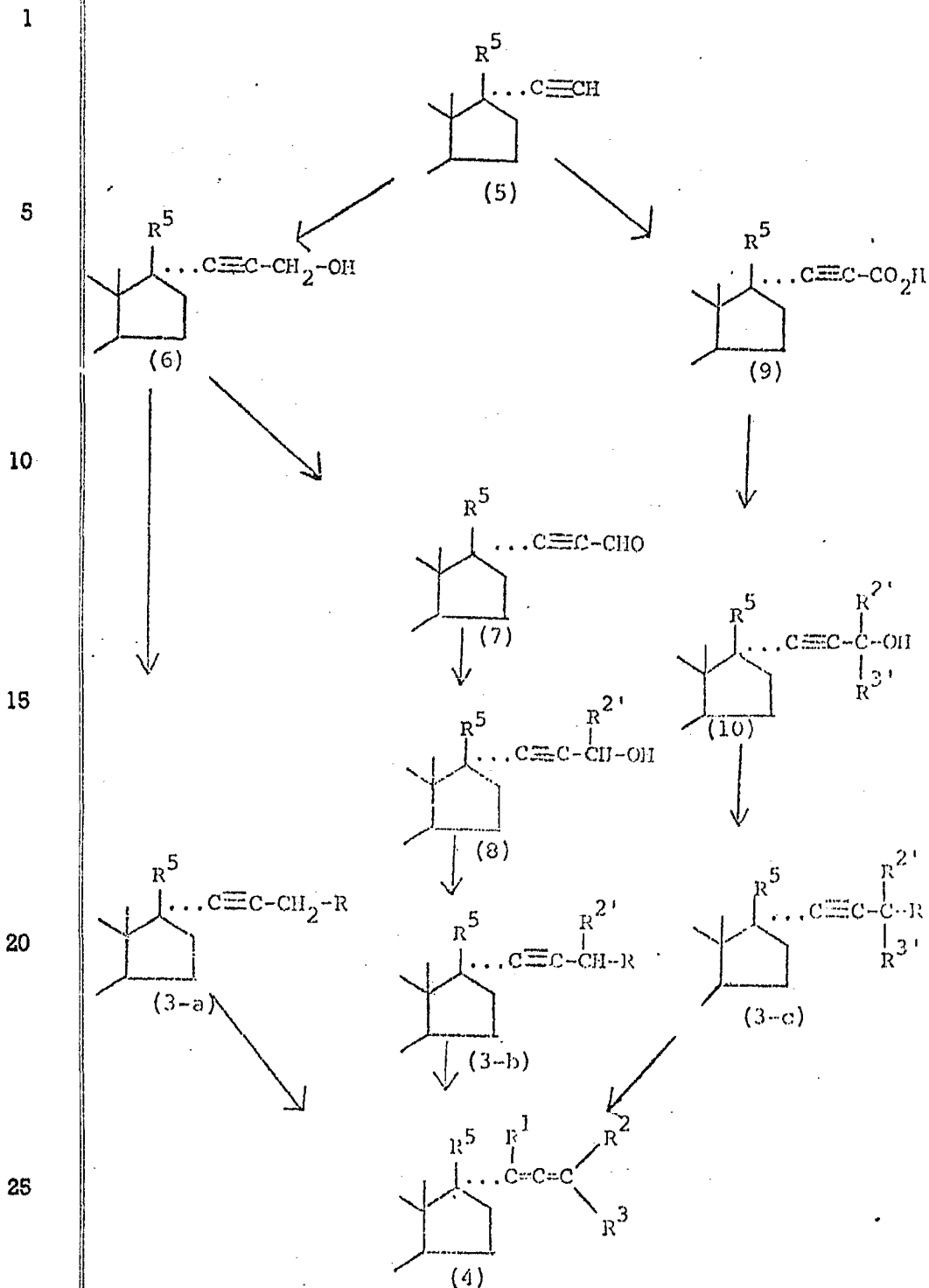
25

30

384344



370



donde cada uno de los R, R¹, R², R³, y R⁵ es como ya se definió, R^{2'} es alquilo inferior, y R^{3'} es alquilo inferior.

384344



1 Con referencia a la Secuencia B de reacciones,
el compuesto de partida (5), preferiblemente el 17 β -tetra
hidropiran-2'-il éter, se trata con butil-litio y formal-
dehido o paraformaldehido para preparar el 3-hidroxi propinil
5 compuesto correspondiente (6). Este compuesto se acetila en-
tonces con un anhídrido de ácido carboxílico y piridina para
preparar el éster correspondiente (3-a; R=éster) o se eteri-
fica para dar (3-a; R=éter, o se convierte en el 3-halopro-
pinil compuesto como se describió anteriormente para dar
10 (3-a; R=halo). Un compuesto de fórmula (3-a) se trata enton-
ces de acuerdo con el nuevo y principal proceso descrito
aquí para preparar el compuesto de la presente invención (4)
donde R¹ es alquilo y cada uno de los R² y R³ es hidrógeno.
 Alternativamente, el compuesto de fórmula (5)
15 se puede convertir con bromuro de metil magnesio y dióxido
de carbono en el ácido etinil carboxílico correspondiente
(9) como se describe en J. Med. Chem. 6, 182 (1963). El ácido
se trata entonces con 2 equivalentes de un alquil-litio pa-
ra preparar el 3,3-dialquil-3-hidroxi propinil compuesto (10).
20 Este se convierte entonces a un éter o éster (3-c), in situ
o mediante un segundo paso, el cual se trata entonces de
acuerdo con el nuevo y principal proceso descrito aquí para
preparar el compuesto de la presente invención de fórmula
(4) donde cada uno de los R¹, R², y R³ es alquilo.
25 Alternativamente, el hidroxí propinil compues-
to de fórmula (6) se trata con óxido crómico y piridina o
dióxido de manganeso en cloroformo para preparar el corres-
pondiente aldehído (7). Este se alquila con un equivalente de
un bromuro de alquil magnesio para preparar el compuesto (8).
30 La conversión de (8) a (4) vía (3-b), como se describió an-

384344



1 terriormente, produce los compuestos de la presente invención
de (4), donde R¹ es alquilo y una de R² y R³ es hidrógeno y
la otra es alquilo.

5 Lo anterior se puede practicar con compuestos
de partida que poseen el agrupamiento 6,6-difluoro. En la
práctica, el 6,6-difluoro se introduce en los precursores
androst-4-en-3,17-dionas y 19-norandrost-4-en-3,17-dionas
o sus 18-alquil derivados. Un método por el cual se practica
esto se describe en la Patente Norteamericana 3,219,673. Es-
10 te método implica el tratamiento de un 3-aciloxi-5-fluoro-6-
ceto esteroide (el cual es conocido o se puede preparar como
se describe en la patente citada y sus referencias) con te-
trafluoruro de azufre para preparar el 3-aciloxi-5,6,6-tri-
fluoro esteroide correspondiente, el cual se hidroliza para
15 dar el 3-hidroxi-5,6,6-trifluoro compuesto, éste último se
oxida para obtener el 3-ceto-5,6,6-trifluoro derivado corres-
pondiente, el cual se trata después con un agente de dehidro-
fluoración tal como alúmina para proporcionar el 3-ceto- Δ^4 -
6,6-difluoro compuesto.

20 Otro método por el que se preparan estos 6,6-
difluoro esteroides implica la formación, por dos veces con-
secutivas, de un éter enol y el tratamiento de éste con fluo-
ruro de perclorilo. Así, la androst-4-en-3,17-diona de parti-
da se convierte en su éter enol y se trata con fluoruro de
25 perclorilo para formar el 6-fluoruro- Δ^4 -3-ceto derivado.
Se sigue el mismo procedimiento con este compuesto para for-
mar los productos 6,6-difluoro- Δ^4 -3-cetónicos.

30 La etinilación convencional en la preparación
del compuesto (5) implica el uso de un acetiluro de metal al-
calino, ver la Patente Norteamericana 3,126,376 de Robinson.



384344

1970

1 La esterificación convencional implica el uso del anhídrido
carboxílico y solución de piridina y la esterificación conven-
cional implica el uso de tetrahidropirano o tetrahidrofurano
en presencia de cloruro de p-toluensulfonilo.

5 En la representación preferida, los agrupamien-
tos no interferentes deseados, elaborables en las otras po-
siciones opcionales de la molécula, se introducen antes de
efectuar la nueva reacción principal de ella. Es preferible
proteger aquellos grupos que pueden intervenir o interferir
10 con la reacción principal de la misma o con los procesos pre-
parativos a la reacción principal referente a dicha represen-
tación. Ejemplos de dicha protección incluyen la formación
de cetales o éteres enoles de las funciones β -cetónicas, las
cuales se pueden restituir posteriormente en la secuencia de
15 la síntesis. En las representaciones preferidas, la reacción
principal se lleva a cabo con los compuestos de partida 17β -
hidroxilados o 17β -eterificados.

20 En la serie estrogénica, el tratamiento de, por
ejemplo, el 17α -etinil- $3,17\beta$ -diol derivado, con un anhídri-
do de ácido carboxílico apropiado tal como anhídrido acéti-
co en piridina produce selectivamente el 3 -aciloxi- 17β -hidro-
xi derivado. El uso de un anhídrido de ácido en presencia del
ácido correspondiente y un catalizador ácido tal como ácido
p-toluensulfónico da el $3,17$ -diaciloxi derivado. Este diés-
25 ter se puede saponificar selectivamente por medio de bicarbo-
nato de potasio metanólico para dar el correspondiente 3 -hi-
droxi- 17β -aciloxi derivado. La esterificación se puede llevar
a cabo en forma similar según los procedimientos convenciona-
les. Así, el tratamiento con dihidropirano en presencia de
30 un catalizador ácido tal como ácido p-toluensulfónico, clo-



1 ruro de p-toluensulfonilo, ácido dinitrobencensulfónico, etc.
produce el correspondiente tetrahidropiran-2-iloxi derivado.
La formación del éter mono-tetrahidropiranol puede efectuar
se por protección selectiva de otros grupos oxhidrilo como
5 por formación de un éster, de la manera descrita anterior-
mente, con hidrólisis alcalina de dichos grupos éster des-
pués de la formación del éter, si se desea. La formación de
los 3-metoxi derivados puede asimismo, realizarse en forma
convencional por medio del sulfato de dimetilo e hidróxido
10 de potasio.

Se pueden emplear procedimientos similares de
esterificación y eterificación convencionales en las otras
series de compuestos de partida para la presente invención,
por ejemplo, en la preparación de los $3\beta, 17\beta$ -diacilatos de
15 partida para este proceso, el $3, 17$ -dioxo compuesto se puede
reducir y acilar con aproximadamente un equivalente químico
de un agente de acilación. La mezcla de producto se cromato-
grafía entonces para separar el 3β -acilato- 17β -ol. Este
derivado se oxida entonces para dar el 3β -acilato- 17 -oxo
20 compuesto. Luego se sigue el método de Grignard para intro-
ducir el grupo propinilo eterificado en C- 17α , como se des-
cribió anteriormente, incluyendo la adición del acilante
apropiado antes elaborado para formar el $3\beta, 17\beta$ -diacilato-
 17α -propinilo eterificado. Estos compuestos se utilizan co-
25 mo compuestos de partida o se convierten en los 17α -(3-pro-
pinil sustituido) compuestos de partida.

Los $3\beta, 17\beta$ -diéteres se pueden formar conve-
nientemente por preparación inicial de los $3\beta, 17\beta$ -diéste-
res y después de esto, con el método de formaldehído para
30 preparar los 17α -(hidroxipropinil) compuestos, como se des-



384344

1 cribió anteriormente. Estos compuestos se pueden esterificar
entonces con dihidrofurano, dihidropirano, o 4-metoxi-5,6-
dihidro-2H-pirano.

5 Si se desea una mezcla de compuestos éster-
éter, el monoéter se prepara en una secuencia similar a
la que se usa para preparar el mono-acilato. Después, se
sigue el método de Grignard descrito terminando con una
10 acilación antes de elaborar el producto. Alternativamente,
el monoacilato, preparado como se describió anteriormente,
se puede etinilizar en C-17 α y eterificar el grupo oxhi-
drilo en C-17 α . Después, el método de formaldehído descri-
to se emplea para la preparación del correspondiente 17 α -
(hidroxipropinil) compuesto que se puede eterificar como
se describió anteriormente.

15 En las representaciones preferidas, la reac-
ción principal se efectúa con un compuesto de partida que
tiene el grupo 17 α -(3-acetoxipropinil) en combinación con
hidroxi o tetrahidropiran-2-iloxi en la posición C-17 β .

20 En la presente especificación y reivindica-
ciones, el término "alquilo inferior" denota un grupo hi-
drocarbonado saturado de cadena recta o ramificada que con-
tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo,
propilo y butilo y sus diversos isómeros. La expresión
"éster o éter convencionalmente hidrolizables" como se usa,
25 se refiere a aquellos grupos éster hidrolizables y grupos
éter lábiles empleados convencionalmente en el campo far-
macéutico tales como acetato, propionato, butirato, -
trimetilacetato, valerianato, metilacetato, caproato,
t-butilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, ca-
30 prilato, trietilacetato, pelargonato, decanoato, un-

384344



OCT. 1970

1 decanoato, benzoato, fenilacetato, difenilacetato, ciclo-
pencilpropionato, metoxiacetato, aminoacetato, dietilamino-
acetato, tricloroacetato, β -cloropropionato, biciclo[2,2,2]
5 octan-1-carboxilato, adamantato, monofosfato, fosfato diben
cílico, fosfato etil sódico, sulfato de sodio, sulfato, te-
trahidropiran-2-il éter, tetrahydrofuran-2-il éter, 4-meto-
xitetrahidropiran-4-il éter, ciclopentil éter y los semejan-
tes.

10 Los siguientes ejemplos ilustran además la for-
ma por la cual se puede practicar la presente invención y
representar en un aspecto, la mejor forma de llevarla a ca-
bo. Como tales, sin embargo, deben considerarse como ilus-
trativos y no como limitantes del alcance total de la misma.

PREPARACION 1

15 Se prepara una solución dispersando 29 g. de
estr-4-en-3,17-diona en 600 ml. de dioxano a temperatura am-
biente. Se agregan 60 ml. de ortoformiato de etilo y 1,8 g.
de ácido p-toluensulfónico hidratado a la mezcla resultante.
La adición se efectúa en porciones, con agitación y a tempe-
20 ratura ambiente. Cuando la adición es completa la mezcla de
reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente
por tres horas y media. Después de este tiempo, la solución
resultante se vierte en 2 lts. de agua helada y después se
25 filtra para dar un material cristalino el cual se recrista-
liza en cloruro de metileno:metanol conteniendo algunas go-
tas de piridina para obtener el producto deseado, la 3-etoxi
estr-3,5-dien-17-ona.

30 Se dispersan 42 g. de alcohol propalgílico en
50 g. de 2,3-dihidropirano, con agitación. Mientras conti-
núa la agitación a temperatura ambiente se agrega en porcio



1 nes a la solución resultante 500 mg. de oxiclورو de fós-
foro. La mezcla de reacción se calienta rápidamente y se en-
fría intermitentemente en hielo. Después de mantener estas
condiciones por 2 horas y permitiendo que la temperatura de
5 la mezcla de reacción se estabilice a temperatura ambiente
se agrega una solución de hidróxido de potasio. La mezcla
se extrae entonces con éter y los extractos etéreos se des-
tilan aumentando gradualmente la temperatura y disminuyendo
gradualmente la presión para obtener el producto 3-tetrahi-
10 dropiran-2'-iloxipropino.

Los correspondientes productos 3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropino y 3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propino se preparan análogamente por sustitución del 2,3-dihidropirano por 2,3-dihidrofurano y 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-
15 pirano.

A 12 g. de tetrahidropiran-2'-iloxipropino se le agregan 100 ml. de tetrahidrofurano anhidro y 35 ml. de bromuro de etilmagnesio. La mezcla reaccionante se refluxe
5 minutos y se deja a temperatura ambiente por 2 horas. Lue-
20 go se le agregan 10 g. de 3-etoxiestra-3,5-dien-17-ona en
150 ml. de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla reaccionante
se conserva a temperatura ambiente por 2 horas. Después se
vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se
extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca
25 y evapora a sequedad para dar el 3-etoxi-17 α -(3-tetrahidro-
piran-2'-iloxi-propinil)-estra-3,5-dien-17 β -ol.

En forma semejante se preparan 3-etoxi-17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-estr-3,5-dien-17 β -ol,
y 3-etoxi-17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)-estra-3,5-dien-17 β -ol. Lo anterior se puede practicar
30



384344

1 igualmente en los otros compuestos de esta invención para
preparar los correspondientes compuestos de partida 17α -
(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil), 17α -(3-tetrahidropi-
5 ran-2'-iloxipropinil), y 17α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-
4'-iloxi)propinil) esteroidales.

Si después del periodo de reacción descrito
anteriormente, la mezcla reaccionante se enfría en agua he-
lada y luego se mezcla con 50 ml. de anhídrido acético y se
deja a temperatura ambiente por 16 horas seguido del trata-
10 miento tal como se describió, se prepara el 3-etoxi- 17α -
(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)- 17β -acetoxiestra-3,5-
dieno.

PREPARACION 2

15 Se disuelve 18 g. de 3-etoxi- 17α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-estra-3,5-dien- 17β -ol en 750 ml.
de metanol a temperatura ambiente. Después, se dispersan
20 g. de ácido oxálico en 150 ml. de agua y esta solución
acuosa se agrega poco a poco y a temperatura ambiente a la
solución metanólica del esteroide. La mezcla de reacción
20 resultante se deja durante la noche a temperatura ambiente.
La mezcla de reacción se neutraliza entonces por la adición
lenta de hidróxido de sodio y la mezcla neutralizada se fil-
tra. El filtrado se concentra a vacío para dar un residuo
25 que se extrae con una mezcla éter:cloruro de metileno para
proporcionar una solución, la cual se seca entonces sobre
sulfato de sodio. La solución seca se evapora para obtener
un sólido que se cromatografía sobre una columna de gel de
sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo para obtener una
30 sustancia que se recristaliza en acetato de etilo:hexano pa-
ra dar el producto, 17α -(3-hidroxi)propinil)-estr-4-en- 17β



384344

1 -ol-3-ona.

PREPARACION 3

5 Una mezcla de 20 ml. de piridina absoluta, 8 ml. de cloruro de tionilo recién destilado y 90 ml. de tetrahidrofurano absoluto se prepara a temperatura ambiente con agitación. Se disuelven 3,4 g. de 17 α -(3-hidroxipropinil)estr-4-en-17 β -ol-3-ona en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro y se agregan a la solución resultante anterior en un periodo de 25 minutos a temperatura ambiente. Cuando la

10 adición es completa la mezcla reaccionante se agita a temperatura ambiente por 35 minutos. Después de este periodo de tiempo, la mezcla se vierte en agua helada y se extrae con éter:cloruro de metileno. Los extractos se lavan con

15 agua y se secan sobre sulfato de sodio. El material seco se evapora para dar un aceite que se cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto deseado 17 α -(3-cloropropinil)-estr-4-en-17 β -ol-3-ona.

20 De forma análoga, se pueden poner en práctica los procedimientos anteriores con los correspondientes 18-a α quil compuestos obteniéndose como productos finales, 17 α -(3-cloropropinil)-18-metilestr-4-en-17 β -ol-3-ona, 17 α -(3-clóropropinil)-18-etilestr-4-en-17 β -ol-3-ona, 17 α -(3-cloropropinil)-18-n-propilestr-4-en-17 β -ol-3-ona.

PREPARACION 4

25 A una suspensión espesa de 0,18 g. de hidruro de sodio en 10 ml. de éter dimetildietilenglicólico seco bajo una atmósfera de nitrógeno seco se le agregan lentamente 1,0 g. de 3-metoxi-17 α -etinilestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 10 ml. de éter dimetildietilenglicólico seco, po

30 co a poco en un periodo de 20 minutos. A esta mezcla se le

384344



370

1 agregan poco a poco 0,9 g. de 2-clorotetrahidropirano en un
período de 10 minutos. Esta mezcla se agita a temperatura
ambiente por 30 minutos más y luego se agrega cuidadosa-
mente a una mezcla de hielo:agua con agitación. La fase or-
5 gánica se extrae con éter dietílico, se seca y evapora bajo
presión reducida para dar el 3-metoxi-17 α -etinil-17 β -tetra-
hidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno que puede purifi-
carse adicionalmente por recristalización de acetona:hexano.

Una solución de 2,5 g. de fenil litio en 25 ml.
10 de éter dietílico se prepara y mantiene a temperatura am-
biente, y se le agregan 10 g. de 3-metoxi-17 α -etinil-17 β -
tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno para propor-
cionar una solución que contiene 3-metoxi-17 α -etinillitio-
17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno. A la
15 solución resultante se le agrega poco a poco y con agita-
ción 0,75 g. de paraformaldehido. La adición se lleva a ca-
bo en una proporción tal que se mantenga a reflujo suave la
solución. Después de la adición, la mezcla se agita por 20
horas y luego se vierte en agua y se extrae con éter. Los
20 extractos etéreos se lavan con agua, se secan y evaporan pa-
ra obtener el producto 3-metoxi-17 α -(3-hidroxi-propinil)-
17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno.

Se dispersa 1 g. de 3-metoxi-17 α -(3-hidroxi-
propinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trie-
25 no en 50 ml. de éter anhidro a temperatura ambiente con agi-
tación. A la solución resultante se le agregan 1,5 ml. de
cloruro de tionilo purificado. La adición se lleva a cabo po-
co a poco a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción resultante se deja re-
posar a 0 $^{\circ}$ C por un período de 6 minutos y después de dicho
30 tiempo se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio

384344



1 seguido de agua. El material lavado se seca entonces sobre
sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener el
3-metoxi-17 α -(3-cloropropinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-ilo
xiestra-1,3,5(10)-trieno que se recristaliza en éter:acetato
5 de etilo.

A una solución de 1 g. de 3-metoxi-17 α -(3-cloro
propinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trie
no en 30 ml. de dioxano se le agregan 0,5 ml. de ácido clor-
hídrico 2N. La mezcla se deja reposar 5 horas a temperatura
10 ambiente y luego se diluye con agua de hielo y se extrae con
cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua hasta
neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan
a sequedad para dar el 3-metoxi-17 α -(3-cloropropinil)-es-
tra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol que se recristaliza en acetona:
15 hexano.

PREPARACION 5

Se disuelve 1,5 g. de 17 α -(3-hidroxiopropinil)-
estr-4-en-17 β -ol en 75 ml. de tolueno. La solución resultan
te se mezcla con 2 g. de fluoruro de bencensulfonilo. La
20 mezcla reaccionante se calienta entonces a una temperatura
comprendida entre 80°C y 90°C y por un periodo de 4 horas.
Al final de este período de reacción, la mezcla se enfría
y luego se vierte en agua helada. La fase orgánica se lava
con una solución de bicarbonato de sodio y luego con agua,
25 y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora
y el residuo restante se recristaliza en éter para obtener
el producto, 17 α -(3-fluoropropinil)-estr-4-en-17 β -ol.

PREPARACION 6

30 Se prepara la 17 α -(3-bromopropinil)-androst-
4-en-17 β -ol-3-ona por sustitución del cloruro de tionilo

384344



1370

1 en la Preparación 3 por el bromuro de tionilo. Asimismo, em-
pleando los compuestos de partida apropiados, se preparan
los correspondientes 18-metil, -etil y -propil derivados.
Análogamente, estos procedimientos son aplicables en la pre-
5 paración de los 17 α -(bromopropinil) derivados en las series
estrogénica y del estrano.

PREPARACION 7

Una mezcla de 1 g. de 17 α -(3-hidroxiopropinil)-
17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona, 4 ml. de piridina y 2 ml. de an-
10 hidrido acético se deja reposar a temperatura ambiente por
15 horas. La mezcla se vierte entonces en agua de hielo y
el sólido que se forma se filtra, se lava con agua y se seca
para dar la 17 α -(3-acetoxipropinil)-17 β -acetoxiestr-4-en-
3-ona que puede purificarse además por recristalización en
15 acetona:hexano.

Análogamente, la 17 α -(3-propioniloxipropinil)-
17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona se prepara sustituyendo el anhi-
drido acético en el proceso anterior por el anhídrido propió-
nico. Asimismo se preparan los correspondientes 17 α -(3-ace-
20 toxipropinil) y 17 α -(3-propioniloxipropinil) derivados de
los otros 17 α -(3-hidroxiopropinil) compuestos de partida de
la presente invención.

Se preparan también los correspondientes 17 α -
(3-butiriloxipropinil), -(3-pentanoiloxipropinil), -(3-hexa-
25 noiloxi) y -(3-heptanoiloxipropinil) derivados.

PREPARACION 8

Se pasa una corriente de fluoruro de perclorilo
a través de una solución de 1 g. de 3-etoxiestra-3,5-dien-
17-ona en 25 ml. de dimetilformamida, enfriada a 0 $^{\circ}$ C, por
30 5 minutos. Después se deja que alcance lentamente una tempe-

384344



1970

1 6,6-difluoro-18-etilestr-4-en-3,17-diona, 6,6-difluoro-18-etilandro-4-en-3,17-diona, 6,6-difluoro-18-propilestr-4-en-17-ona, y 6,6-difluoro-18-propilandro-4-en-3,17-diona.

PREPARACION 9

5 A una solución a ebullición de 72 ml. de bromuro de metilmagnesio en éter (3 M) en 190 ml. de tetrahidrofurano anhidro se le agrega una solución de 12g. de 3,3-etilendioxi-17 α -etinilandro-5-en-17 β -ol en 60 ml. de tetrahidrofurano anhidro. Cuando la adición es completa se
10 agregan 24 ml. más de bromuro de metilmagnesio en solución etérea. La mezcla se deja refluir durante 16 horas. Se agregan 24 ml. más de reactivo de Grignard y el reflujo se continúa por 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y se vierte en hielo
15 seco, dejándola reposar por 65 horas. La mezcla se vierte entonces en agua, se neutraliza con ácido clorhídrico diluído y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava varias veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. A los extractos de bicarbonato se les agrega
20 cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso al 30 % hasta obtener un pH ácido. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a vacío para dar el producto 3,3-etilendioxi-17 α -(3-carboxietinil)andro-5-en-17 β -ol.

25 A una solución agitada de 2 g. de 3,3-etilendioxi-17 α -(3-carboxietinil)-andro-5-en-17 β -ol en 250 ml. de éter absoluto se le agrega poco a poco y bajo nitrógeno una solución etérea de 10 equivalentes de metil-litio. La
mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, se
vierte en agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se agita
30 vigorosamente durante una hora. La fase etérea se separa

384344



1970

1 se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para dar el 3,3-etilendioxi-17 α -(3,3-dimetil-3-hidroxi-propinil)-androst-5-en-17 β -ol que se purifica además por recristalización en acetona:hexano.

5 De forma similar, el procedimiento anterior se puede emplear usando etil-litio, propil-litio, butil-litio, pentil-litio y hexil-litio para proporcionar los correspondientes 17 α -(3,3-dialquil-3-hidroxi-propinil) compuestos.

10 Estos procedimientos se pueden emplear en los otros 17 α -carbociclotinil compuestos preparados en el párrafo anterior para producir los correspondientes 17 α -(3,3-dialquil-3-hidroxi-propinil) compuestos.

15 Se agregan 2 ml. de dihidropirano a una solución de 1 g. de 3,3-etilendioxi-17 α -(3,3-dimetil-3-hidroxi-propinil)androst-5-en-17 β -ol en 15 ml. de benceno. Se destila aproximadamente 1 ml. de la solución para eliminar humedad y se agregan 0,4 g. de cloruro de p-toluensulfonilo a la solución enfriada. Esta mezcla se deja reposar a temperatura ambiente por 4 días y luego se lava con una solución acuosa
20 de carbonato de sodio y agua, se seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con hexano para dar el 3,3-etilendioxi-17 α -(3,3-dimetil-3-tetrahidropiran-2'-iloxi-propinil)-androst-5-en-17 β -ol que se recristaliza en pentano.

25 De forma semejante, el procedimiento anterior se puede practicar usando dihidrofurano y 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano para preparar los correspondientes tetrahydrofuran-2'-iloxi y 4-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi compuestos de los propinil derivados. Los hidroxi-propinil compuestos
30 se pueden tratar también de acuerdo con los procedimientos



OCT. 1978

384344

1 anteriores para preparar los respectivos 3-cloro, bromo y
fluoro propinil compuestos en la serie 3,3-dialquílica.

PREPARACION 10

5 Una solución de 6 g. de 3-etoxi-17 α -(3-hidroxi
propinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiandro-3,5-dieno en
120 ml. de piridina se agrega a una mezcla de 6 g. de trióxido
cromico en 20 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
10 de diatomeas. El filtrado se lava bien con agua, se seca
y evapora a sequedad para dar el 3-etoxi-17 α -(3-formiletil-
nil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiandro-3,5-dieno que puede
purificarse además por recristalización en acetona:hexano.

15 El compuesto preparado en el párrafo anterior
se trata con un equivalente de metil-litio como se estableció
en el párrafo 2 de la Preparación 9 para producir el 3-etoxi-
17 α -(3-metil-3-hidroxi propinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-
iloxiandro-3,5-dieno.

20 En forma semejante, el procedimiento de alquilación
del párrafo anterior se puede practicar usando un equivalente
del compuesto de alquil-litio establecido en la Preparación 9
para producir los correspondientes 17 α -(3-alkil-3-hidroxi propinil)
compuestos. Los 3-hidroxi propinil compuestos así preparados
25 se pueden eterificar o convertir en los correspondientes
compuestos 3-halogenados como se estableció en los procedimientos
anteriores para producir los correspondientes 17 α -(3-alkil propinil-3-sustituidos).

PREPARACION 11

30 Una solución de 1 g. de hidruro de boro y sodio
en 3 ml. de agua se agrega a una solución enfriada en hielo



384344

1 de 1 g. de 6,6-difluoroestr-4-en-3,17-diona en 120 ml. de
metanol y la mezcla se deja reposar 16 horas a temperatura
ambiente. El exceso de reactivo se descompone agregando áci
5 do acético y la solución se concentra entonces a vacío a un
pequeño volumen 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-3,17 β -
did que puede purificarse además por recristalización en ace
tona:hexano.

10 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 acé
tico se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 horas.
La mezcla se vierte en agua helada y el sólido formado se fil
tra, se lava con agua y se seca para dar el 3 β ,17 β -diaceto
15 xi-6,6-difluoroestr-4-eno, el 3 β -acetoxi-6,6-difluoroestr-
4-en-17 β -ol y el 6,6-difluoro-17 β -acetoxiestr-4-en-3 β -ol
que se separa por cromatografía.

20 Una solución de 6 g. de 3 β -acetoxi-6,6-difluo-
roestr-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. La
mezcla reaccionante se deja reposar a temperatura ambiente
durante 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, se seca y evapora a sequedad para dar la 3 β -
25 acetoxi-6,6-difluoroestr-4-en-17-ona que puede purificarse
además por recristalización en acetona:hexano.

30 El derivado así preparado se trata de acuerdo
con los procedimientos establecidos anteriormente para pre-
parar el 3 β -acetoxi-6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-
2'-iloxipropinil)-estr-4-en-17 β -ol el cual se convierte en



1370

384344

1 los correspondientes 17α -(3-hidroxipropinil) y 17α -(3-halo
propinil) derivados mediante los procedimientos estableci-
dos anteriormente. También se preparan así: $3\beta,17\beta$ -diaceto
xi-6,6-difluoro- 17α -(3-halopropinil)androst-4-eno, $3\beta,17\beta$
5 -diacetoxi-6,6-difluoro- 17α -(3-hidroxipropinil)androst-4-
eno, $3\beta,17\beta$ -diacetoxi-6,6-difluoro- 17α -(3-tetrahidrofuran
-2'-iloxipropinil)androst-4-eno y $3\beta,17\beta$ -diacetoxi-6,6-di
fluoro- 17α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)
androst-4-eno.

10 La sustitución alternativa por diferentes anhi-
dridos de ácidos carboxílico en los procedimientos anterio-
res produce los correspondientes acilatos, por ejemplo, los
propionatos, benzoatos, pentanoatos y adamantatos, por ejem-
plo:

15 3β -propioniloxi-6,6-difluoro- 17α -(3-halopropinil)-19-noran-
drost-4-en- 17β -ol,
 3β -acetoxi-6,6-difluoro- 17α -(3-hidroxipropinil)-18-etilestr-
-4-en- 17β ol,
20 3β -propioniloxi-6,6-difluoro- 17α -(3-hidroxipropinil)androst-
-4-en- 17β -ol,
 3β -benzoiloxi- 17α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-es-
tra-4,9(10),11-trien- 17β -ol,
 3β -benzoiloxi- 17α -(3-hidroxipropinil)-18-metilandrost-4-
en- 17β ol,
25 3β -benzoiloxi- 17α -(3-hidroxipropinil)-18-metilestra-4,9
(10),11-trien- 17β -ol, y
 3β -adamantoiloxi- 17α -(3-halopropinil)-18-metilestr-5(10)-
en- 17β -ol, etc.

30 PREPARACION 12

Una solución de 2 g. de 6,6-difluoroestr-4-en-



384344

1 3,17-diona en 20 ml. de tetrahidrofurano anhidro se enfría
a -75°C en un baño de hielo seco:acetona y trata con una so-
lución previamente enfriada de 0,6 g. de hidruro de tri-t-
butoxi-litio y aluminio en 20 ml. de tetrahidrofurano anhi-
5 dro. Después de mantener la mezcla de reacción a reflujo por
15 minutos se enfría y vierte en agua helada y se extrae va-
rias 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-difluoro-
10 estr-4-en-3,3,17β-diol.

A una mezcla de 1 g. de hidruro de sodio y 10
ml. de éter dimetildietilenglicólico seco bajo una atmósfera
de nitrógeno se le agrega lentamente 1 g. de 6,6-difluoroestr-
-4-en-3β,17β-diol en 10 ml. de éter dimetildietilenglicó-
15 lico seco, gota a gota en un período de 20 minutos. A esta
mezcla se le agrega gota a gota 0,9 g. de 2-clorotetrahidro-
piran en un período de 10 minutos. La mezcla se agita enton-
ces a temperatura ambiente por 30 minutos más y luego se agre-
ga cuidadosamente a una mezcla de hielo:agua con agitación.
20 La fase orgánica se extrae con éter dietílico, se seca y eva-
pora bajo presión reducida para dar 3β,17β-bis-(tetrahidro-
piran-2'-iloxi)-6,6-difluoroestr-4-eno, 3β-tetrahidropiran-
2'-iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17β-ol y 6,6-difluoro-17β-
tetrahidropiran-2'-iloxiestr-4-en-3β-ol los cuales se sepa-
25 ran por cromatografía sobre alúmina.

Usando dihidrofurano en el procedimiento ante-
rior se producen los correspondientes tetrahidrofuran-2'-
iloxi derivados.

30 Una solución de 6 g. de 3β-tetrahidropiran-2'-
iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17β-ol en 120 ml. de pridina se



384344

1 agrega a una mezcla de 5 g. de trióxido crómico en 20 ml. de
 piridina. La mezcla reaccionante se deja reposar a temperatu-
 ra ambiente por 15 horas, diluye con acetato de etilo y filtra
 a través de Celita tierra de diatomeas. El filtrado se lava
 5 bien con agua, seca y evapora a sequedad para dar la 3β -te-
 trahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17-ona que pue-
 de purificarse después por recristalización de acetona:hexano.

A una solución de 1 g. de hidruro de litio y alu-
 minio en 100 ml. de tetrahidrofurano anhidro se le borbotea
 10 continuamente una corriente lenta de acetileno purificado du-
 rante 1 hora. Después, se le agrega 1 g. de 3β -tetrahidro-
 piran-2-iloxi-6,6-difluoroestr-4-en-17-ona en 10 ml. de te-
 trahidrofurano y la mezcla de reacción se agita a temperatu-
 ra ambiente por 4 horas. Después se le agregan 8 ml. de agua
 15 y la mezcla se agita por 30 minutos. La mezcla se filtra en-
 tonces y el filtrado orgánico se evapora para dar el 3β -te-
 trahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -etinilestr-4-en-
 17 β -ol que se recristaliza en acetona:hexano.

De forma similar se prepara el 3β -tetrahidro-
 20 furan-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol.

Los 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi y 3β -tetrahi-
 drofuran-2'-iloxi así preparados se tratan entonces de acue-
 con con los procedimientos anteriores para producir:

25 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidro-
 furan-2'-iloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol,

3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidro-
 furan-2'-iloxipropinil)-18-metilestr-4-en-17 β -ol,

3β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidro-
 piran-2'-iloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol,

30 3β -tetrahidro piran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidro

384344



1970

1 piran-2'-iloxipropinil)-18-metilestr-4-en-17 β -ol,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-(4'-metoxi
tetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)estr-4-en-17 β -ol,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-(4'-tetra-
5 hidropiran-4'-iloxi)propinil)-18-etilestr-4-en-17 β -ol,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-halopropi
nil)estr-4-en-17 β -ol, y los correspondientes 3 β -tetrahidro
furan-2'-iloxi compuestos.

Los 3 β -monoéteres así preparados se pueden aci
10 lar como se describió anteriormente para preparar la mezcla
de derivados éster-éter. Se forman así, por ejemplo:
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidro
piran-2'-iloxipropinil)-17 β -acetoxiestr-4-eno, 3 β -tetrahi
drofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)
15 -17 β -acetoxi-18-metilestr-4-eno, 3 β -tetrahidropiran-2'-
iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)
-17 β -acetoxiandrost-4-eno, 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-
6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -
acetoxi-18-metilestr-4-eno, 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-
20 6,6-difluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -
propioniloxi-estr-4-eno, 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-
difluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -pro
pioniloxiandrost-4-eno, 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-di
25 fluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -caproi
loxiestr-4-eno, 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-
17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -caproiloxi-
18-etilestr-4-eno, 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro
-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -caproiloxi-
androst-4-eno, 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-
30 17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -caproiloxi-



384344

1 -18-prolilestr-4-eno, etc. así como los correspondientes
17 α -(3-halopropinil)compuestos.

PREPARACION 13

5 El compuesto 3 β -acetoxi-6,6-difluoroestr-4-en-
17-ona se trata de acuerdo con el procedimiento establecido
anteriormente para preparar el 3 β -acetoxi-6,6-difluoro-
17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol. Este compuesto se eterifica
entonces para preparar los correspondientes 3 β -acetoxi-6,6
-difluoro-17 α -etinil-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestr-4-
10 eno y 3 β -acetoxi-6,6-difluoro-17 α -etinil-17 β -tetrahidro-
furan-2'-iloxiestr-4-eno.

De forma semejante, los procedimientos anterio-
res se pueden aplicar con otros 3 β -acilatos descritos en
los procedimientos anteriores.

15 PREPARACION 14

Una mezcla de 1 g. de 6,6-difluoroestr-4-en-
17 β -ol-3-ona, 25 ml. de benceno seco, 5 ml. de etilenglicol
y 50 mg. de ácido p-toluensulfónico monohidratado se refluje
durante 16 horas usando un separador de agua. La mezcla de
20 reacción se lava entonces con solución acuosa de bicarbona-
to de sodio y agua, se seca y evapora a sequedad para dar el
3,3-etilendioxi-6,6-difluoroestr-4-en-17 β -ol que se recris-
taliza en acetona:hexano.

25 La correspondiente 3,3-etilendioxi-6,6-difluo-
roestr-4-en-17-ona se prepara por oxidación con ácido crómi-
co en piridina y se convierte en el 3,3-etilendioxi-6,6-di-
fluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)estr-4-en-
17 β -ol mediante el procedimiento dado anteriormente en la
Preparación 1.

30 Una mezcla de 0,05 g. de 3,3-etilendioxi-6,6-

384344



1 difluoro-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)estr-4-en-
17 β -ol en 25 ml. de acetona y 0,1 ml. de ácido clorhídrico
concentrado se deja reposar a temperatura ambiente durante
15 horas y luego se vierte en agua. Esta mezcla se extrae con
5 cloruro de metileno y los extractos se lavan a su vez con
agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio y se
evaporan a sequedad para dar la 6,6-difluoro-17 α -(3-hidroxi
propinil)estr-4-en-17 β -ol-3-ona que se puede recristalizar
en acetona:hexano.

10 Una mezcla de 1 g. de 6,6-difluoro-17 α -(3-hi-
droxipropinil)estr-4-en-17 β -ol-3-ona, 4 ml. de piridina y
2 ml. de anhídrido acético se deja reposar a temperatura am-
biente durante 15 horas. La mezcla se vierte entonces en
agua helada y el sólido formado se filtra, se lava con agua
15 y se seca para dar la 6,6-difluoro-17 α -(3-acetoxipropinil)
estr-4-en-17 β -ol-3-ona que puede purificarse además por re-
cristalización en acetona:hexano.

20 Se agregan 2 ml. de dihidropirano a una solución
de 1 g. de 6,6-difluoro-17 α -(3-acetoxipropinil)estr-4-en-
17 β -ol-3-ona en 15 ml. de benceno. Se destila aproximada-
mente 1 ml. de la solución para eliminar humedad y se agre-
gan 0,4 g. de ácido p-toluensulfónico a la solución enfriada.
Esta mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante
4 días, y luego se lava con solución acuosa de bicarbonato
25 de sodio y agua, se seca y evapora. El residuo se cromatogra-
fía sobre alúmina neutra, eluyendo con hexano para dar la
6,6-difluoro-17 α -(3-acetoxipropinil)-17 β -tetrahidropiran-
2'-iloxiestr-4-en-3-ona que se recristaliza en pentano.

30 De forma semejante, la experimentación de ruti-
na de acuerdo con los procedimientos anteriores produce los

384344⁸



1 otros 17α -(3-aciloxipropinil) compuestos tales como propio-
niloxi, butiriloxi, etc., y los otros 17β -éteres por ejem-
plo, tetrahidrofuran-2-iloxi y los compuestos semejantes de
la presente invención. Por ejemplo, se prepara la 6,6-difluo-
5 ro- 17α -(3-propioniloxipropinil)- 17β -(4'-metoxitetrahidropi-
ran-4'-iloxi)-18-metilestr-4-en-3-ona.

PREPARACION 15

Se agregan poco a poco 5 g. de 17α -(3-hidroxi-
propinil)estr-4-en- 17β -ol-3-ona a una mezcla de 6 g. de tri-
10 fenilfosfina, 2 ml. de tetracloruro de carbono y 50 ml. de
dimetilformamida a temperatura ambiente y con agitación. La
mezcla resultante se calienta entonces a 110°C y se mantiene
a esa temperatura por 15 minutos. La mezcla se vierte enton-
ces en agua helada y la mezcla acuosa se extrae con cloruro
15 de metileno:éter. Los extractos se secan y evaporan para
obtener la 17α -(3-cloropropinil)estr-4-en- 17β -ol-3-ona.

Usando tetrabromuro de carbono se obtienen los
correspondientes 17α -(3-bromopropinil) compuestos.

PREPARACION 16

20 Se dispersan 10,4 g. de yoduro cuproso en 200
ml. de éter dietílico a temperatura de baño de hielo y bajo
una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión de yoduro cupro-
so resultante, vigorosamente agitada, se le agrega gota a go-
ta una solución de metil-litio. La adición se continúa hasta
25 que la solución es incolora proporcionando así una solución
del reactivo litio dimetil cobre.

De forma similar se preparan los reactivos li-
tío dietil cobre, litio di-n-propil cobre, litio di-isopro-
pil cobre, litio di-n-butil cobre, litio di-isobutil cobre,
30 litio di-sec-butil cobre y litio di-t-butil cobre.

384344



EJEMPLO 1

1 Una solución de 600 mg. de 3,3-etilendioxi-6,6-
difluoro-17 α -(3-acetoxipropinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-
iloxiestr-4-eno en 100 ml. de éter dietílico se agregan po-
5 co a poco a una solución agitada y enfriada en baño de hie-
lo de 1.2 equivalentes de litio dimetil cobre preparado se-
gún la Preparación 16. La mezcla resultante se agita a tem-
peratura de baño de hielo por 5 horas, después de dicho tiem-
po se le agrega una solución saturada de cloruro de aluminio,
10 se separa la capa orgánica y la fase acuosa se extrae con
éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato de magne-
sio y se filtran y el filtrado se evapora para obtener el pro-
ducto 3,3-etilendioxi-6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-
il)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestr-4-eno.

15 Una mezcla de 0,5 g. de 3,3-etilendioxi-6,6-
difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -tetrahidropiran-
2'-iloxiestr-4-eno en 25 ml. de acetona y 0,1 ml. de ácido
clorhídrico concentrado se deja reposar a temperatura ambien-
te durante 15 horas y luego se vierte en agua. Esta mezcla se
20 extrae con cloruro de metileno y los extractos son a su vez
lavados con agua hasta neutralidad, después se secan sobre
sulfato de sodio y se evaporan a sequedad para dar la 6,6-
difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-estr-4-en-17 β -ol-3-
ona que puede recristalizarse después en acetona:hexano.

25 EJEMPLO 2

Una solución de 5 g. de 3,3-etilendioxi-17 α -
(3-cloro-3-metilpropinil)-estr-4-en-17 β -ol dispersados en
100 ml. de tetrahidrofurano se tratan con 5 equivalentes de
litio dimetil cobre a -5 $^{\circ}$ C durante 1 hora. Después de este
30 tiempo el producto de reacción se somete a cromatografía en

384344



1 columna de gel de sílice, eluyendo con éter:hexano para dar el producto 3,3-etilendioxi-17 α -(penta-2', 3'-dien-4'-il)-estr-4-en-17 β -ol.

5 Una mezcla de 0,5 g. de 3,3-etilendioxi-17 α -(penta-2', 3'-dien-4'-il)-estr-4-en-17 β -ol en 25 ml. de acetona y 0,1 ml. de ácido clorhídrico concentrado se deja reposar a temperatura ambiente y luego se vierte en agua. Esta mezcla se extrae con cloruro de metileno y los extractos a su vez se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad para dar la 17 α -(penta-2', 3'-dien-4'-il)-estr-4-en-17 β -ol-3-ona la cual se puede recristalizar en acetona:hexano.

EJEMPLO 3

15 A un solución de 0,005 equivalentes de litio di-n-butil cobre en hexano a 0 $^{\circ}$ C se le agrega con agitación una solución de 0,001 moles de 6,6-difluoro-17 α -(3-hidroxi-propinil)androst-4-en-3 β ,17 β -diol en 100 ml. de éter. La mezcla de reacción se deja reposar durante media hora a 0 $^{\circ}$ C y luego se deja calentar a la temperatura ambiente con agita-
20 ción en un período de 4.5 horas. La mezcla de reacción se trata con una solución saturada de cloruro de amonio, la solución orgánica se separa y evapora para proporcionar el producto 6,6-difluoro-17 α -(hepta-1', 2'-dien-3'-il)-androst-4-en-3 β ,17 β -diol.

25 Un gramo de 6,6-difluoro-17 α -(hepta-1', 2'-dien-3'-il)-androst-4-en-3 β ,17 β -diol en 100 ml. de cloroformo el cual se ha destilado sobre cloruro de calcio, se agita durante 18 horas a temperatura ambiente con 10 g. de dióxido de manganeso recién precipitado. El material inorgánico se fi-
30 tra entonces y se lava con cloroformo caliente y el filtrado

384344



1 y lavados combinados se evaporan para dar la 6,6-difluoro-
17 α -(hepta-1',2'-dien-3'-il)androst-4-en-17 β -ol-3-ona que
puede purificarse además por recristalización en acetona:he
xano.

5

EJEMPLO 4

A una solución de 3 equivalentes del reactivo
de litio dietil cobre en 100 ml. de éter dietílico se le
agregan 2 g. de 3-metoxi-17 α -(3-propioniloxipropinil)-an-
drosta-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en un período de 30 minutos
10 con agitación . Después de la adición, la reacción se deja
reposar a temperatura ambiente por un período de 10 horas,
después de dicho tiempo se trabaja en la forma usual y se
recupera mediante cromatografía en columna un producto, 3-
metoxi-17 α -(penta-1',2'-dien-3'-il)estra-1,3,5(10)-trien-
15 17 β -ol.

15

En forma semejante se prepara el 3-metoxi-17 α -
-(3'-metilhepta-3',4'-dien-5'-il)estra-1,3,5(10)-trien-17 β -
ol a partir del 3-metoxi-17 α -(3-propioniloxi-3-metil-3-
etilpropinil)estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol y litio dietil
20 cobre.

20

EJEMPLO 5

A una dispersión de 500 mg. de 17 α -(3-cloro-
propinil)estr-5(10)-en-3 β ,17 β -diol en 20 ml. de diglima se
le agregan 5 equivalentes de una solución del reactivo li-
25 tío dimetil cobre en un período de 20 minutos y con agita-
ción. Después de la adición, la mezcla reaccionante se deja
reposar a temperatura ambiente por un período de 20 horas
y después de dicho tiempo se trabaja en la forma usual para
proporcionar el producto, 17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)estr-
30 5(10)-en-3 β ,17 β -diol.

30

384344



1 Una solución de 1 g. de 17α -(buta-1',2'-dien-
3'-il)estr-5(10)-en- 3β , 17β -diol en 80 ml. de tolueno y 20
ml. de ciclohexanona se seca destilando 10 ml. de disolvente.
Después se le agrega a la mezcla una solución de 1 g. de iso
5 propóxido de aluminio en 7 ml. de tolueno anhidro y se refl
ye por 45 minutos. La mezcla se neutraliza con ácido acético
y los disolventes se destilan por arrastre de vapor. El re-
siduo se extrae varias veces con acetato de etilo y estos
extractos se lavan con una solución de ácido clorhídrico al
10 5%, agua, solución de carbonato al 10% y agua hasta neutra-
lidad, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan
a sequedad para dar la 17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)estr-4-
en- 17β -ol-3-ona que se puede purificar por cromatografía
y recristalización en acetona:hexano.

15

EJEMPLOS 6 A 16

De acuerdo con los métodos y procedimientos de
la presente invención se lleva a cabo lo siguiente:

A partir de la 17α -(3-hidroxi-3-n-propilpropi
nil)- 17β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona y litio dietil co
20 bre se obtiene el producto, 17α -(octa-4',5'-dien-6'-il)-
 17β -acetoxi-18-metilestr-4-en-3-ona.

A partir del 17α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxi-
propinil)-18-etilestr-4-en- 17β -ol y litio dietil cobre se
obtiene el producto, 17α -(penta-1',2'-dien-3'-il)-18-etil-
25 estr-4-en- 17β -ol.

A partir del 17α -(3-fluoro-3,3-di-n-butil-pro
pinil)- 17β -tetrahidrofuran-2'-iloxiestr-1,3,5(10)-trien-3-
ol y litio di-n-propil cobre se obtiene el producto, 17α -
30 (5'-n-butildeca-5',6'-dien-7'-il)- 17β -tetrahidrofuran-2'-
ilestra-1,3,5(10)-trien-3-ol.



384344

1 A partir de la 17α -(3-bromopropinil)- 17β -propioniloxi-18-n-propilestr-5(10)-en-3-ona y litio diisopropil cobre se obtiene el producto, 17α -(4'-metilpenta-1',2'-dien-3'-il)- 17β -propioniloxi-18-n-propilestr-5(10)-en-3-ona.

5 A partir del 17α -(3-acetoxi-3-metilpropinil)-18-isopropilestr-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol y litio di-n-butyl cobre se obtiene el producto, 17α -(octa-2',3'-dien-4'-il)-18-isopropilestra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol.

10 A partir del 3-etoxi- 17α -(3-benciloxipropinil)- 17β -propioniloxiestra-1,3,5(10)-trieno y litio di-sec-butyl cobre se obtiene el producto, 3-etoxi- 17α -(4'-metilhexa-1',2'-dien-3'-il)- 17β -propioniloxiestra-1,3,5(10)-trieno.

15 A partir del 17α -(3-hidroxi-3-etilpropinil)- 17β -(tetrahidrofuran-2'-iloxi-18-isopropilandro-4-eno y litio di-isobutyl cobre se obtiene el producto, 17α -(7'-metil-octa-3',4'-dien-5'-il)- 17β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-18-isopropilandro-4-eno.

20 A partir de la 17α -(3-propioniloxipropinil)- 17β -propioniloxi-18-metilestr-4-en-3-ona y litio di-t-butyl cobre se obtiene el producto, 17α -(4',4'-dimetilpenta-1',2'-dien-3'-il)- 17β -propioniloxi-18-metilestr-4-en-3-ona.

25 A partir del 3-metoxi- 17α -(3-acetoxi-3-metil-3-etilpropinil)- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno y litio dimetil cobre se obtiene el producto, 3-metoxi- 17α -(3'-metilhexa-3',4'-dien-5'-il)- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno.

30 A partir de 3,3-etilendioxi-6,6-difluoro- 17α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-estr-4-en- 17β -ol y litio dietil cobre se obtiene el correspondiente producto, 3,3-etilendioxi-6,6-difluoro- 17α -(penta-1',2'-dien-3'-il)estr-

6773



- 8087870

384344

1 4-en-17 β -ol.

A partir del 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro-17 α -(3-cloro-3-metilpropinil)-androst-4-eno y litio di-n-propil-cobre se obtiene el producto, 3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro-17 α -(hepta-2',3'-dien-4'-il)-androst-4-eno.

5

A partir del 6,6-difluoro-17 α -(3-acetoxipropinil)-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiandrost-4-eno y litio dietil cobre se obtiene el 6,6-difluoro-17 α -(penta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiandrost-4-eno.

10

De acuerdo con los métodos anteriores, se preparan los compuestos siguientes:

3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)estr-4-eno,

15

3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-(hexa-2',3'-dien-4'-il)-18-metilestr-4-eno,

6,6-difluoro-17 α -(octa-5',6'-dien-7'-il)-17 β -acetoxiestr-4-eno,

6,6-difluoro-17 α -(3'-metilhepta-4',5'-dien-6'-il)-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,

20

6,6-difluoro-17 α -(2',3'-dimetilhepta-3',4'-dien-5'-il)-17 β -propioniloxiandrost-4-en-3-ona;

6,6-difluoro-17 α -(2'-metilhepta-4',5'-dien-6'-il)-17 β -(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-4-eno,

25

6,6-difluoro-(hepta-3',4'-dien-5'-il)-17 β -benzoiloxiestr-4-en-3-ona,

3 β -propioniloxi-6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-androst-4-en-17 β -ol,

3 β ,17 β -bis(adamantoiloxi)-6,6-difluoro-17 α -(2'-metilhexa-2',3'-dien-4'-il)-1,2-dien-3-il-4-eno,

30

3 β -(β -cloropropioniloxi)-6,6-difluoro-17 α -(hexa-1',2'-dien

384344



- 1 -3'-il)-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiandrost-4-eno,
3 β -butiriloxi-6,6-difluoro-17 α -(4'-metilpenta-1',2'-dien-
3'-il)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiandrost-4-eno,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(3'-metilnona
5 -3',4'-dien-5'-il)hepta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -caproiloxi-
estr-4-eno,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(5'-metilhexa
-1',2'-dien-3'-il)-17 β -caproiloxiestr-4-eno,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluoro-17 α -(4'-metil-
10 hexa-1',2'-dien-3'-il)-17 β -heptanoiloxiandrost-4-eno, y
3 β ,17 β -dipentailoxi-6,6-difluoro-17 α -(4',4'-dimetilpenta-
1',2'-dien-3'-il)-estr-4-eno.

La elaboración en C-3 β se puede efectuar des-
pués de la reacción principal como sigue:

15

EJEMPLO 17

Los 3-oxo compuestos se reducen por la reacción
principal de esto para preparar, por ejemplo,

- 17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)estr-4-en-3 β ,17 β -diol,
17 α -(penta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -acetoxiestra-5-en-3 β -ol,
20 17 α -(4'-metilpenta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -tetrahidrofuran
2'-iloxiestr-4-en-3 β -ol,
17 α -(5'-metilhexa-1',2'-dien-3'-il)-17 β -benzoiloxiandrost-
4-en-3 β -ol,
17 α -(4'-metilhexa-1',2'-dien-3'-il)-17 β -adamantoiloxiestr-
25 4-en-3-ol,
6,6-difluoro-17 α -(4',4'-dimetilpenta-1',2'-dien-3'-il)-
estr-4-en-3 β ,17 β -diol, y
6,6-difluoro-17 α -(5'-metilocta-5',6'-dien-7'-il)estr-5(10)-
en-3 β ,17 β -diol.

30

EJEMPLO 18



384344

1 Se agregan 2 ml. de dihidropirano a una solu-
ción de 1 g. de 17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)- 17β -caproiloxi-
androst-4-en- 3β -ol en 15 ml. de benceno. Se destila aproxi-
madamente 1 ml. de la solución para eliminar humedad y se
5 agregan 0,4 g. de cloruro de p-toluensulfonilo a la solución
enfriada. Esta mezcla se deja reposar a temperatura ambien-
te por 4 días y luego se lava con solución acuosa de carbo-
nato de sodio y agua, se seca y evapora. El residuo se cro-
matografía sobre alúmina neutra eluyendo con hexano para dar
10 el 3β -tetrahidropiran-2'-iloxi- 17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-
 17β -caproiloxiandrost-4-eno el cual se recristaliza de pen-
tano.

15 A una solución de 1 g. de 17α -(penta-1',2'-
dien-3'-il)-androst-4-en- 3β , 17β -diol en 20 ml. de benceno
se le agregan 20 ml. de dihidrofurano. Se destilan 5 ml. pa-
ra eliminar humedad y la mezcla se deja que tome la tempera-
tura ambiente. A la mezcla enfriada se le agregan 0,2 g. de
cloruro de p-toluensulfonilo recién purificado. La mezcla se
20 agita a temperatura ambiente por 24 horas y luego se vierte
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
25 presión reducida. El residuo aceitoso cristaliza por la adi-
ción de éter para dar el 3β , 17β -bis(tetrahidrofurano-2'-
iloxi)- 17α -(penta-1',2'-dien-3'-il)-androst-4-eno.

30 En forma semejante se preparan aquí los tetra-
hidropiranyl y tetrahidrofuranyl éteres de los 17α -propa-
dienil compuestos, por ejemplo, 3β -tetrahidropiran-2'-ilo-



384344

1 xi-17 α -(2'-metilpenta-2',3'-dien-4'-il)-17 β -acetoxi-18-
metil-androst-4-eno, 3 β -(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-17 α -(oc-
ta-3',4'-dien-5'-il)-17 β -heptanoiloxiestr-5(10)-eno, 3 β ,
17 β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-17 α -(4',4'-dimetil-
5 penta-1',2'-dien-3'-il)-18-etilandrost-4-eno, 3 β -tetrahidro
piran-2'-iloxi-17 α -(4'-metilhexa-1',2'-dien-3'-il)-17 β -ada-
mantoiloxi-18-metil-estr-4-eno, 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran
-2'-iloxi)-6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-18-
etilandrost-4-eno, y 17 α -(2',2'-dimetilocta-3',4'-dien-5'-
10 il)-18-etilestra-4-en-17 β -ol.

EJEMPLO 19

Una mezcla de 1 g. de 17 α -(buta-1',2'-dien-
3'-il)-17 β -acetoxiestr-4-en-3 β -ol, 4 ml. de piridina y 2
ml. de anhídrido acético se deja reposar a temperatura am-
15 biente por 15 horas. La mezcla se vierte entonces en agua
helada y el sólido que se forma se filtra, se lava con agua
y se seca para dar el 3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -(buta-1',2'-
dien-3'-il)estr-4-eno, que puede purificarse además por re-
cristalización en acetona:hexano.

20 Análogamente, los correspondientes 3 β -ésteres
de los otros 17 α -propadienil productos relacionados se pre-
paran utilizando el compuesto de partida apropiado y un agen-
te acilante convencional, por ejemplo, 3 β -trimetilacetoxi-
17 α -(3'-etilhexa-3',4'-dien-5'-il)-17 β -acetoxiestr-4-eno,
25 6,6-difluoro-(hexa-3',4'-dien-5'-il)-17 β -benzoiloxi-estr-
4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -acetoxiestr-
4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -adamantoiloxi-
30 estr-4-en-3-ona y

384344



1 6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestr-4-en-3-ona.

Los correspondientes derivados C-3 sustituidos de los 17 α -alquil propadienil sustituidos en la serie estrogénica se preparan de acuerdo con los procedimientos anteriores usando el 3 β -hidroxil derivado como compuesto de partida. En cuanto a este compuesto de partida, se puede formar después de la reacción principal, por hidrólisis convencional del agrupamiento protector, tal como por hidrólisis ácida de un agrupamiento tetrahidropiran-2'-iloxi. Com

5

10

15

20

25

3-acetoxi-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17 β -tetrahidrofuran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno,

3,17 β -diacetoxi-17 α -(2'-metilocta-4',5'-dien-6'-il)-estra-1,3,5(10)-trieno,

3,17 β -bis(benzoiloxi)-17 α -(2',5'-dimetilhexa-2',3'-dien-4'-il)-18-etilestra-1,3,5(10)-trieno, y

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

Además, los 6,6-difluoro-17 α -propadienilandro-4-enos representativos preparados de acuerdo con los procedimientos anteriores son los siguientes:

3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro-17 α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-18-n-propilestr-4-eno,

3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro-17 α -(penta-1',2'-dien-3'-il)-18-n-propilestr-4-eno,

3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro-17 α -(hexa-1',2'-dien-3'-il)-18-metilestr-4-eno,

3 β ,17 β -diacetoxi-6,6-difluoro-17 α -(4'-metilpenta-1',2'-

30

384344



- 1 dien-3'-il)-18-metilestr-4-eno,
3,β 17β -dipropioniloxi-6,6-difluoro-17α-(4',4'-dimetilpenta-
1',2'-dien-3'-il)estr-4-eno,
3 β,17β -dipropioniloxi-6,6-difluoro-17α-(hepta-1',2'-dien-
5 3'-il)estr-4-eno,
3β,17β -dipropioniloxi-6,6-difluoro-17α -penta-2',3'-dien-
4'-il)-18-metilandrostr-4-eno,
3β,17β -bis(tetrahidropiran-2'-iloxi)-6,6-difluoro-18-isopropil
-17α-(hepta-3',4'-dien-5'-il)estr-4-eno,
10 6,6-difluoro-17α-(buta-1',2'-dien-3'-il)-androstr-4-en-17β -
ol-3-ona,
6,6-difluoro-17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17β -acetoxi-
androstr-4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-18-metilandrostr-
15 4-en-17β -ol-3-ona,
6,6-difluoro-17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17β -acetoxi-18-
metilandrostr-4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)estr-4-en-17β -ol-
3-ona,
20 6,6-difluoro-17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17β -acetoxi-estr-
4-en-3-ona,
6,6-difluoro-17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-18-metilestr-4-en-
17β -ol-3-ona,
6,6-difluoro-17α -(buta-1',2'-dien-3'-il)-17β -acetoxi-18-
25 metilestr-4-en-3-ona.

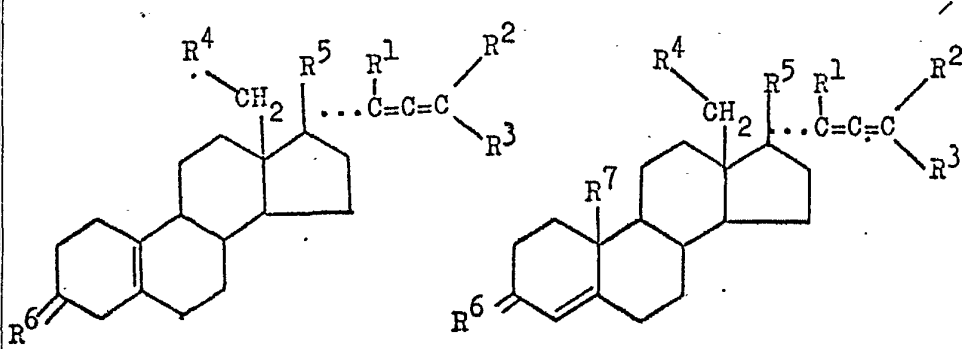
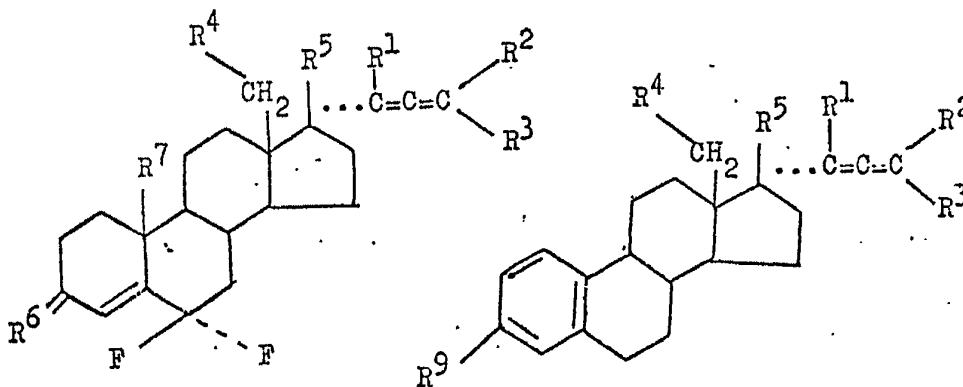
En resumen la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:



No. 384.344

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de síntesis de esteroides C-17 α propadienil alquil sustituidos, que consiste en hacer reaccionar un 17 α -(3-propinil sustituido) esteroide, donde el sustituyente es halógeno, hidroxilo o su éster o éter convencionalmente hidrolizables, con un reactivo dialquílico de litio y cobre, obteniendo así el correspondiente 17 α -propadienil alquil sustituido representado por las fórmulas:



donde R¹ es alquilo inferior; cada una de R² y R³ es hidrógeno o alquilo inferior; R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive; R⁵ es hidroxilo o su éster o éter convencionalmente hidrolizables; R⁶ es un grupo ceto o

Handwritten signature or initials.



384344

1 el grupo R⁸ _____^H: en el que R⁸ es hidrógeno, hidroxilo o su
éster o éter convencionalmente hidrolizables y R⁷ es hidró-
geno o metilo.

5 2.- El procedimiento de la reivindicación 1
efectuado en un medio de reacción líquido orgánico.

3.- El procedimiento de la reivindicación 2
efectuado a una temperatura de aproximadamente -20°C a apro-
ximadamente 50°C.

10 4.- El procedimiento de la reivindicación 1 don-
de el reactivo dialquílico de litio y cobre es el litio di-
metil cobre.

13 5.- El procedimiento de la reivindicación 1 don-
de el reactivo dialquílico de litio y cobre se emplea por
lo menos en una cantidad de equivalentes igual a la del --
esteroide 17 α -(3-propinil sustituido).

6.- El procedimiento de la reivindicación 1 don-
de dicho esteroide 17 α -(3-propinil sustituido) es un 17 α -
(3-hidroxipropinil) esteroide.

20 7.- El procedimiento de la reivindicación 1 don-
de dicho esteroide 17 α -(3-propinil sustituido) es un 17 α -
(3-acetoxi propinil) esteroide.

8.- El procedimiento de la reivindicación 7 don-
de el reactivo dialquílico de litio y cobre es el litio di-
metil cobre.

25 9.- El procedimiento de la reivindicación 1 don-
de se prepara un 6,6-difluoro-17 α -(propadienil alquil sus-
tituido)estr-4-eno o un 6,6-difluoro-17 α -(propadienil al-
quil sustituido)androst-4-eno.

30 10.- Se reivindica por último, como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-

384344



1 lícita: "UN PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE ESTEROIDES C-17 α
PROPADIENIL ALQUIL SUSTITUIDOS".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta y
nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de octubre de 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30