

405901



Int. Cl. C 07 C

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE 378.764 del 17.4.70

No. 405.901

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Residencia: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS ESTEROIDES.

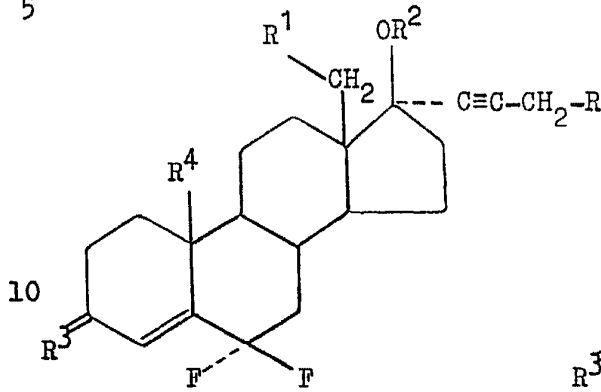
Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
nº 877.521 del 17 noviembre 1.969.-



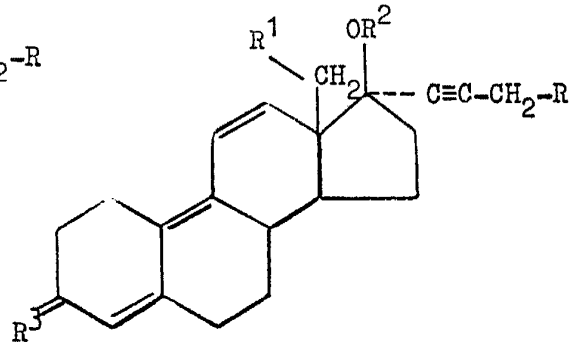
1

Esta invención se refiere a nuevos esteroides 17 α -(3-propinilo sustituidos). Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de las siguientes fórmulas:

5

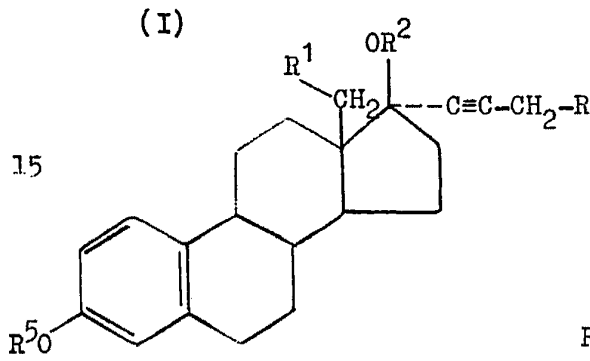


(I)

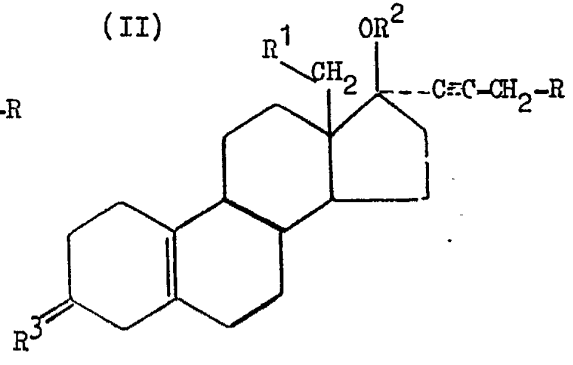


(II)

15



(III)



(IV)

20

en donde R es tetrahidrofuran-2-iloxi, tetrahidropirán-2-iloxi, 4-metoxitetrahidropirán-4-iloxi, halógeno, alquil-sulfoniloxi, hidroxil o arilsulfoniloxi;

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive;

25

R₂ es hidrógeno, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropirán-2-ilo, 4-metoxitetrahidropirán-4-ilo o un grupo acilo carboxílico (como se describirá más adelante); H

R₃ es un grupo oxo o el grupo R⁶O _____; en el que R₆ es hidrógeno, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropirán-2-ilo,

30

4-metoxitetrahidropirán-4-ilo, o un grupo acilo carboxílico



405901

1 (como se describirá más adelante);
R⁴ es hidrógeno o metilo; y
R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos
de carbono inclusive, cicloalquilo, tetrahidrofuran-2-ilo,
5 tetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo o un
grupo acilo carboxílico (como se describirá más adelante);
con la condición de que, en los compuestos de fórmula III,
en los que R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno o acilo carbo-
xílico de 1 a 10 átomos de carbono teniendo un peso mole-
10 cular inferior a 200 y R⁵ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8
átomos de carbono, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono
o acilo carboxílico de 1 a 10 átomos de carbono teniendo -
un peso molecular menor de 200, R es distinto de hidroxil;
y los cetales C-3 de los compuestos de fórmulas I, II y IV.
15 Los compuestos preferidos de la presente invención
son los de fórmula I y II, y especialmente aquellos en que
R es tetrahidropiran-2-iloxi o cloro.
Los esteroides 17 α -(3-propinil sustituidos) de la
presente invención son útiles particularmente como compues-
20 tos de partida en la producción de esteroides 17 α -propa-
dienílicos, como se describe en nuestra copendiente solici-
tud de patente No. 17675/70 de la que es divisional esta -
solicitud. Los detalles de estas preparaciones se dan en esa
Memoria y no se repetirán aquí.
25 Los éteres tetrahidrofuran-2-iloxi, tetrahidropiran-
2-iloxi y 4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi de los compuestos
de 17 α -(3-hidroxipropinil)esteroides se preparan por trata-
miento de los 17-oxo-esteroides correspondientes con el -
reactivo de Grignard preparado por tratamiento del producto
30 de reacción del alcohol propargílico y dihidrofurano, dihi-

405901



1 dropirano y 4- metoxi-5, 6-dihidro-2H-pirano, (3-tetrahidro-
furan-2'-iloxipropino, 3-tetrahidropiran-2'-iloxipropino y
3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propino, respectiva-
mente) con bromuro de etilmagnesio en la forma conocida.
5 De esta manera, se preparan los correspondientes 17α -(3-
tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)esteroides, 17α -(3-tetra-
hidropiran-2'-iloxipropinil)esteroides y 17α -(3-(4'-meto-
xitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)esteroides.

10 Los compuestos esteroides del presente invento -
que contienen un agrupamiento 17α -(3-halopropinilo) se -
preparan a partir de los correspondientes compuestos 17α -
(3-hidroxi)propinílicos) que se obtienen a partir de sus -
éteres (preparados en la forma antes descrita) por hidró-
15 lisis convencional, por ejemplo, con un ácido mineral u or-
gánico. Esta halogenación-sustitución-conversión se reali-
za en la serie del bromo y del cloro por tratamiento del
compuesto hidroxilado con bromuro de tionilo o pentabro-
muro de fósforo o con cloruro de tionilo o pentacloruro
20 de fósforo, en presencia de una amina terciaria básica,
tal como una alquilamina terciaria, piridina y lutidina.
La reacción se efectúa en cualquier forma conveniente y
a temperaturas comprendidas entre unos 0°C y 20°C y, con-
venientemente, en un medio de reacción líquido orgánico,
25 como éter o benceno.

En la serie del flúor, el compuesto hidroxilado es
tratado con un fluoruro de hidrocarbilsulfonilo, incluí-
do el fluoruro de bencilsulfonilo, fluoruro de tosilo y
fluoruro de mesilo. En este proceso también se emplea -
30 preferiblemente un disolvente hidrocarbonado inerte, tal

405901

- 5 -

- 8



1 como hexano, heptano, benceno, tolueno o un alcohol este-
rificado o eterificado, tal como dimetoxiglicol. Otros di-
solventes adecuados son cloroformo y nitrometano. La reac-
ción se efectúa a temperaturas comprendidas entre 0°C y -
5 unos 150°C, durante 1 a 8 horas aproximadamente.

Los compuestos 17 α -(3-arilsulfoniloxipropinílicos)
y 17 α -(3-alquilsulfoniloxipropinílicos) se preparan aná-
logamente a partir de los compuestos 17 α -(3-hidroxipro-
pinílicos) por tratamiento de estos últimos con un cloruro
10 de arilsulfonilo o un cloruro de alquilsulfonilo, respec-
tivamente. Esta reacción se efectúa convenientemente en -
piridina y a la temperatura ambiente o próxima a ella.
Los cloruros de arilsulfonilo adecuados para este fin son
el cloruro de 4-toluenosulfonilo, cloruro de bencenosulfo-
15 nilo, cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, cloruro de 4-clo-
robencenosulfonilo, cloruro de 2-nitro-4-clorobencenosul-
fonilo, cloruro de mesitilenosulfonilo, cloruro de 4-meto-
xibencenosulfonilo, cloruro de 2-naftalenosulfonilo y clo-
ruro de 2, 4, 5-triclorobencenosulfonilo. Los cloruros de
20 alquilsulfonilo adecuados son el cloruro de metanosulfoni-
lo, cloruro de 3-cloropropanosulfonilo y cloruro de 1-hexa-
decanosulfonilo.

Otro método posible para la preparación de los com-
puestos 3-hidroxipropinílicos de este invento, que es espe-
25 cialmente útil en la serie estrogénica, implica la etini-
lación de un compuesto de partida 17-oxo por el método ya
conocido, es decir, por tratamiento con acetiluro potásico
para dar el 17 α -etinil-17 β -hidroxi-derivado. A continua-
ción el grupo 17 β -hidroxi es protegido preferiblemente -
30 antes de efectuar otra reacción, por ejemplo formando el

405901

- 6 -



1 éter tetrahidropirán-2-iloxi o tetrahidrofuran-2-iloxi del
mismo. En la reacción posterior, el grupo etinilo es elabo-
rado en lo que se refiere a la adición del grupo hidroxime-
tilo como sustituto del hidrógeno ácido. Esto se consigue
5 formando la sal de etinil-litio (por tratamiento del deri-
vado etinílico a temperatura ambiente con una cantidad equi-
valente de una solución etérea de metil-litio, butil-litio
o fenil-litio) y tratando ésta con una cantidad equivalen-
te o ligeramente en exceso de paraformaldehído a reflujo -
10 suave en éter, seguido de hidrólisis, todo ello de acuerdo
con los procedimientos descritos por Schaap y otros, en -
Rec. Trav. Chim. 84, 1200 (1965), así como en las referen-
cias allí citadas.

Los procedimientos adecuados para la preparación -
15 de los 3-halopropinilesteroides están descritos más comple-
tamente, por ejemplo, en la Patente Estadounidense nº3.029.261.

En la preparación de los derivados 17 α -(3-propinil-
sustituídos) de las series del 6,6-difluor-androsteno y -19-
nor-androsteno, pueden ponerse en práctica las siguientes -
20 preparaciones sobre las correspondientes 6,6-difluorandrost-
4-en-3,17-dionas y 6,6-difluor-19-norandrost-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-norandrost-4-en-3,17-dionas precursoras
25 o sus derivados 18 alquílicos. Un método para poner esto en
práctica se encuentra descrito en la Patente Estadounidense
nº 3.219.673. Este método implica el tratamiento de 3-acilo_
xi-5-fluor-6-ceto esteroides (que son conocidos o pueden pre-
pararse como se describe en la citada patente y sus referen-
30 cias) con tetrafluoruro de azufre para preparar el correspon-

405901

- 7 -



1 diente 3-aciloxi-5,6,6-trifluor esteroide que se hidroliza
al compuesto 3-hidroxi-5,6,6-trifluor. El último compuesto
se 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 un fluoruro
de perclorilo. Así, la androst-4-en-3,17-diona de partida
10 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-difluor.

15 Los compuestos 17 α -(3-propinil-sustituídos) 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 y pueden prepararse
tratando un esteroide 3-ceto $\Delta^{5(10)}$ con bromo en solución
20 piridínica para formar el correspondiente 3-ceto $\Delta^{4,9}$
(10)-dieno, cetalizando el dieno resultante al correspon-
diente dieno 3-cetal- $\Delta^{5(10),9(11)}$, y epoxidando este die-
no cetal con un peróxido, y tratando el producto epoxidado
con un ácido fuerte, como se describe en la Patente Esta-
25 dounidense 3.461.118,

Para la preparación de los compuestos 17-oxo- $\Delta^{4,9(10),11}$
triénicos, éstos son reducidos por ejemplo con terc-butóxi-
do de litio y aluminio para formar el 3,17-diol. Este últi-
mo es acilado y el 3-acilato-17-ol se separa por cromatogra-
30 fía. El 17-alcohol es después oxidado, por ejemplo con ácido

405901



1 crómico, para dar el compuesto 17-ona, que es elaborado en la forma antes descrita.

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 anhídrido acético, en piridina da el derivado 3-aciloxi-17 β -hidroxi selectivamente. El uso de un anhídrido de ácido en presencia del ácido correspondiente y de un catalizador ácido, como ácido p-toluenosulfónico, da el derivado 3,17 β -
10 diaciloxi. Este diéster puede ser saponificado selectivamente después, por ejemplo mediante el uso de bicarbonato potásico metanólico para dar el correspondiente derivado 3-hidroxi-17 β -aciloxi. Análogamente, la eterificación puede realizarse por procedimientos convencionales. Así,
15 el tratamiento con dihidropirano en presencia de un catalizador ácido como ácido p-toluenosulfónico, cloruro de p-toluenosulfonilo o ácido dinitrobencenosulfónico, da el correspondiente derivado tetrahidropiran-2-iloxi. La formación del éter monotetrahidropiranílico puede realizarse por protección selectiva de otros grupos hidroxilo,
20 por ejemplo mediante la formación de ésteres, en la forma antes descrita, con hidrólisis alcalina de dichos grupos éster después de la formación del éter, si así se desea. La formación de los derivados 3-metoxi puede realizarse análogamente mediante el uso de sulfato de dimetilo e
25 hidróxido potásico en la forma habitual.

Pueden emplearse procedimientos convencionales similares de esterificación y eterificación en las otras series de compuestos del presente invento. Por ejemplo, en
30 la preparación de los 3 β , 17 β -diacilatos, el compuesto

405901

- 9 -



1 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 com-
5 puesto 3β -acilato-17 β -ol. Este derivado es oxidado des-
 pués al compuesto 3β -acilato-17-oxo. Después se sigue el
 método de Grignard de introducción del grupo propinilo -
 eterificado en C-17 α , como ya se ha descrito, incluyendo
 la adición del agente de acilación apropiado antes de pro-
 ceder a formar el compuesto 3β , 17 β -diaciloxi-17 α -propi-
10 nílico eterificado. Estos compuestos pueden convertirse en
 otros compuestos 17 α -(3-propinil-sustituídos) de este in-
 vento.

 Los 3β , 17 β -diéteres pueden ser formados conve-
 nientemente preparando al principio los 3β , 17 β -diéteres
15 y continuando con el método del formaldehído para la prepa-
 ración de los compuestos 17 α -(hidroxipropinílicos), ya des-
 critos. Estos compuestos pueden ser eterificados después -
 con dihidrofurano, dihidropirano o 4-metoxi-5,6-dihidro-
 2H-pirano.

20 Si se desea un compuesto mixto éster-éter, se prepa-
 ra 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 mono-
25 acilato, 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 -(hi-
 droxipropinílico) que puede ser eterificado en la forma an-
30 tes descrita.



1 En la presente Memoria y Reivindicaciones, el
término "grupo acilo carboxílico" y "grupo aciloxi car-
boxílico" se refiere a los grupos acilo y aciloxi que -
5 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
10 átomos de carbono, aciloxi de hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino y halógeno. Por lo tanto, los ésteres representativos son el acetato, propionato, enantato, benzoato, trimetilacetato, terc-butilacetato, fenoxiacetato, ciclo-
15 pentilpropionato, aminoacetato, β -cloropropionato, adamantato, biciclo [2.2.2] octano-1-carboxilato, biciclo [2.2.2] oct-2-en-1-carboxilato y 4-metilbiciclo [2,2.2] oct-
2- en-1-carboxilato. El 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-hep-
20 tilo, n-octilo, isooctilo y similares. En esta Memoria y Reivindicaciones, el término "grupo cicloalquilo" que ha sido representado por R^5 , incluye, por ejemplo, ciclopentilo y ciclohexilo y, en general dicho grupo contiene de 3 a 8 átomos de carbono. En esta Memoria y Reivindicaciones, el término "3-halopropinilo" incluye 3-bromopropinilo,
25 3-cloropropinilo y 3-fluorpropinilo, preferiblemente 3-cloropropinilo.

El agrupamiento "alquilsulfonilo" de este inven-
to es aquél en el que el grupo alquilo es el definido an-
teriormente, conteniendo preferiblemente de 1 a 6 átomos
30 de carbono inclusive. El grupo alquilo también puede es-



1 tar sustituido, principalmente con halógeno. El agrupa-
miento arilsulfoniloxi de este invento es aquél cuyo -
grupo arilo es naftilo, fenilo o un fenilo monosustituí-
do o polisustituído, estando seleccionados los sustitui-
5 yentes entre alquilo, alcoxi, halógeno y nitro.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la
forma en que puede ponerse en práctica el presente inven-
to. Sin embargo, no deben ser considerados como limitati-
vos del alcance global del mismo. Se dan Ejemplos para
10 la preparación de compuestos de la presente invención en
las Preparaciones descritas en la Memoria principal -
Nº 378.764. Estos detalles no se repiten aquí; pero se in-
corporan por medio de esta referencia dentro del descubri-
miento de esta Memoria.

15

Ejemplo 1

Se prepara una solución dispersando 29 g. de estr-
4-en-3,17-diona, en 600 ml de dioxano, a temperatura am-
biente, con agitación. A la mezcla resultante se añaden
20 60 ml de ortoformiato de etilo y 1,8g de hidrato de ácido
p-toluensulfónico. La adición se realiza en porciones, con
agitación y a temperatura ambiente. Una vez completada la
adición, la mezcla de reacción resultante se deja en repo-
so a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Transcu-
25 rrido este tiempo, la solución resultante se vierte sobre
2 litros de agua de hielo. Una vez hecho ésto, la totali-
dad de la mezcla se filtra dando un material cristalino
que se recristaliza en cloruro de metileno/metanol conte-
niendo algunas gotas de piridina, para obtener el producto
30 3-etoxiestra-3,5-dien-17-ona deseado.



1 Se dispersan 42 g. de alcohol propargílico en 63 g.
de 2,3-dihidropirano, con agitación. Continuando la agita-
ción a la temperatura ambiente, se agregan en porciones -
500 mg. de oxiclорuro de fósforo a la solución resultante.
5 La mezcla de reacción se calienta rápidamente y se enfría
intermitentemente en hielo. Después de mantener estas con-
diciones durante 2 horas y dejar después que la temperatura
de la mezcla de reacción se estabilice a la temperatura am-
biente, se agrega una solución acuosa de hidróxido potási-
10 co. A continuación la mezcla se extrae con éter y los ex-
tractos etéreos se destilan a temperaturas gradualmente -
crecientes y presiones gradualmente decrecientes para obte-
ner el producto 3-tetrahidropiran-2'-iloxipropino.

15 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.

20 A 12 g de tetrahidropiran-2'-iloxipropino se agre-
gan 100 ml de tetrahidrofurano anhidro y 35 ml de bromuro
de etilmagnesio. La mezcla de reacción se calienta a re-
flujo durante 5 minutos y se deja a la temperatura ambien-
te durante 2 horas. A continuación se añaden 10 g de 3-
etoxiestra-3,5-dien-17-ona en 150 ml de tetrahidrofurano
25 anhidro y la mezcla de reacción se mantiene a la tempera-
tura ambiente durante 2 horas. A continuación se vierte so-
bre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae
con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se
evapora a sequedad dando 3-etoxi-17 α -(3-tetrahidropiran-
30 2'-iloxi-propinil)-estra-3,5-dien-17 β -ol.

405901

- 13 -

- 8



1 De forma similar se preparan 3-etoxi-17 α -(3-tetra-
hidrofuran-2'-iloxipropinil)-estra-3,5-dien-17 β -ol y 3-
etoxi-17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropirán-4'-iloxi)-propi-
nil)-estra-3,5-dien-17 β -ol. El método anterior puede -
5 ser practicado análogamente con los otros esteroides 17-
oxo para preparar los correspondientes compuestos 17 α -
(3-tetrahidrofuran-2'-iloxi-propinílico), 17 α -(3-tetra-
hidropirán-2'-iloxipropinílico) y 17 α -(3-(4'-metoxite-
trahidropirán-4'-iloxi)propinílico) de partida de este
10 invento.

Si, después del período de reacción antes descri-
to, la mezcla de reacción se enfría en agua de hielo y a
continuación se mezcla con 50 ml de anhídrido acético y
se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas, segui-
15 do del tratamiento antes descrito, se prepara un 3-etoxi-
17 α -(3-tetrahidropirán-2'-iloxipropinil)-17 β -acetoxies-
tra-3,5-dieno.

Ejemplo 2

20 Se disuelven 18 g. de 3-etoxi-17 α -(3-tetrahidro-
pirán-2'-iloxiproponil)-estra-3,5-dien-17 β -ol en 750 ml
de metanol, a la temperatura ambiente. A continuación, se
dispersan 20 g. de ácido oxálico en 150 ml de agua y la
solución acuosa resultante de ácido oxálico se agrega a
25 la solución metanólica del esteroide, a la temperatura
ambiente, en porciones. La mezcla de reacción resultante
se deja durante la noche a la temperatura ambiente. Des-
pués se neutraliza la mezcla de reacción mediante la adi-
ción en porciones de hidróxido sódico y se filtra la mez-
30 cla neutralizada. El filtrado se concentra a vacío hasta



1 formar un residuo. El residuo se extrae con una mezcla
de éter/cloruro de metileno para formar una solución -
que después se seca sobre sulfato sódico. La solución
seca se evapora para obtener un sólido. El sólido se
5 cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyen-
do con hexano/acetato de etilo para obtener una sustan-
cia que se recristaliza en acetato de etilo/hexano obte-
niéndose el producto 17α -(3-hidroxipropinil)-estr-4-
en-17 β -ol-3-ona.

10

Ejemplo 3

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 -
15 ambiente. A la solución resultante se añaden 3,4 g de
 17α -(3-hidroxipropinil)-estr-4-en-17 β -ol-3-ona disueltos
en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, a lo largo de un pe-
ríodo de 25 minutos y a la temperatura ambiente. Una vez
completada la adición, la mezcla de reacción se agita a
20 la temperatura ambiente durante 35 minutos. Transcurrido
este período de tiempo, la mezcla se vierte sobre agua de
hielo y la mezcla resultante se extrae con éter/cloruro
de metileno. Los extractos se lavan con agua y se secan
sobre sulfato sódico. El material seco se evapora hasta
25 formar un aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de
sílice para obtener el producto 17α -(3-cloropropinil)
-estr-4-en-17 β -ol-3-ona deseado.

De forma similar, los procedimientos anteriores
pueden ser puestos en práctica sobre los correspondien-
30 tes compuestos 18-alquílicos, dando así como compuestos

405901 - 15 -



1 finales por ejemplo 17α -(3-cloropropinil)-18-metilestr-4-
en- 17β -ol-3-ona, 17α -(3-cloropropinil)-18-etilestr-4-en-
17 β -ol-3-ona y 17α -(3-cloropropinil)-18-n-propilestr-4-
en- 17β -ol-3-ona.

5

Ejemplo 4

 A una suspensión de 1,0 g de hidruro sódico en 10
ml de éter dimetílico de dietilenglicol seco, bajo atmós-
fera de nitrógeno seco, se añaden lentamente 1,0 g de 3-
10 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 período de 20 minutos. A esta mezcla se
añaden gota a gota, 0,9 g de 2-clorotetrahidropirano du-
rante un período de 10 minutos. Esta mezcla se agita a la
15 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 éter dietílico,
se seca y se evapora a presión reducida dando 3-metoxi-
17 α -etinil- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-
20 trieno, que puede ser purificado todavía más por recrista-
lización en acetona/hexano.

 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-
25 metoxi- 17α -etinil- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,
5(10)-trieno para dar una solución que contiene 3-metoxi-
17 α -etinil-litio- 17β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,
5(10)trieno. A la solución resultante se añaden en porcio-
nes y con agitación 4 g de paraformaldehído. La adición se
30 realiza a velocidad suficiente para mantener un suave re-



1 flujo de la solución. Después de la adición, la mezcla se
agita durante 20 horas y a continuación se vierte sobre -
agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan
con agua, se secan y se evaporan para obtener el producto
5 3-metoxi-17 α -(3-hidroxipropinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-
iloxiestra-1,3,5(10)trieno.

Se dispersa 1 g de 3-metoxi-17 α -(3-hidroxipropi-
nil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno
en 50 ml de éter anhidro, a la temperatura ambiente, con
1-0 agitación. A la solución resultante se añaden 1,5 ml de
cloruro de tionilo purificado. La adición se realiza ex-
porciones a 0°C. La mezcla de reacción resultante se deja
después en reposo a 0°C durante un período de 6 minutos y
transcurrido este tiempo se lava con solución acuosa de -
15 bicarbonato sódico seguido de agua. El material lavado se
seca después sobre sulfato sódico y se evapora a sequed-
dad para obtener el producto 3-metoxi-17 α -(3-cloropropi-
nil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5(10)-trieno
que se recristaliza en éter/acetato de etilo.

20 A una solución de 1 g de 3-metoxi-17 α -(3-cloro-
propinil)-17 β -tetrahidropiran-2'-iloxiestra-1,3,5,10)-
trieno en 30 ml de dioxano se añaden 0,5 ml de ácido clor-
hídrico 2 N. La mezcla se deja en reposo durante 5 horas
a la temperatura ambiente y después se diluye con agua -
25 de hielo y se extrae con cloruro de metileno. Los extrac-
tos se lavan con agua hasta neutralización, se secan 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.

30



1

Ejemplo 5

Se disuelven 1,5 g de 17α -(3-hidroxiopropinil)-
estr-4-en- 17β -ol-3-ona en 75 ml de tolueno. La solución
resultante se mezcla con 2 g de fluoruro de bencenosulfo-
5 nilo. La mezcla de reacción se calienta después a una tem-
peratura que oscila entre 80° y 90°C , durante un período
de 4 horas. Transcurrido este período de reacción, se en-
fría la mezcla y después se vierte sobre agua de hielo.
A continuación se lava la capa orgánica con una solución
10 de bicarbonato sódico y después con agua y, después de -
los lavados, se seca sobre sulfato sódico. A continuación
se separa el disolvente por evaporación y el residuo se -
recristaliza en éter obteniéndose el producto 17α -(3-
fluorpropinil)-estr-4-en- 17β -ol-3-ona.

15

Ejemplo 6

Se prepara 17α -(3-bromopropinil)-androst-4-en-
 17β -ol-3-ona, sustituyendo el cloruro de tionilo en la
preparación 3 por bromuro de tionilo. Análogamente, em-
20 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
estos procedimientos a la preparación de los derivados
 17α -(bromopropinílicos) en las series del estrógeno y
25 estrano.

Ejemplo 7

Una mezcla de 1 g de 17α -(3-hidroxiopropinil)-
 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona en 5 ml de piridina y 0,5 g
30 de cloruro de metanosulfonilo se deja en reposo a la tem-



1 peratura ambiente durante 24 horas y después se diluye con agua y se filtra. El sólido así recogido se seca y se recristaliza en acetona/hexano dando 17α -(3-metilsulfoniloxipropinil)- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona.

5 Análogamente, se prepara 17α -(3-p-tolinsulfoniloxipropinil)- 17β -acetoxiestr-4-en-3-ona sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo en el procedimiento anterior por cloruro de p-toluensulfonilo. Análogamente, se preparan los correspondientes derivados 17α -(3-metil-

10 sulfoniloxipropinílicos y 17α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinílicos) de los otros compuestos 17α -(3-hidroxi-
propinílicos) de partida del presente invento.

También se preparan los correspondientes derivados 17α -(3-etanosulfoniloxipropinílicos), 17α -(3-propanosulfoniloxipropinílicos), 17α -(3-bencenosulfoniloxipropinilo) y 17α -(3-mesitilenosulfoniloxipropinilo).

15

Ejemplo 8

Se hace pasar una corriente de fluoruro de perclorilo a través de una solución de 1 g de 3-etoxiestra-3,5-dien-

20 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 solución se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Estos extractos se lavan con solución acuosa saturada de -

25 bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad. El residuo se cromatografía después sobre alúmina dando una mezcla de los isómeros 6α -flúor y 6β -flúor. A esta -

30 mezcla contenida en 7,5 ml de dioxano anhidro exento de peróxido se añaden 1,2 ml de ortoformiato de etilo re-



405901

1 cién destilado y 0,8 g de ácido p-toluenosulfónico. La mez-
cla se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos y
se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 30 mi-
5 nutos. 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-fluorestra-3,5-dien-17-ona, que se recrista-
liza en acetona/hexano.

10 Se hace pasar una corriente de fluoruro de perclor-
rilo a través de una solución de 1 g de 3-etoxi-6-fluores-
tra-3,5-dien-17-ona en 25 ml de dimetilformamida, enfriada
a 0°C, durante 5 minutos. Después de permitir que se alcan-
ce lentamente una temperatura de 20°C, la solución se vier-
te sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Estos ex-
15 tractos se lavan con solución acuosa saturada de bicarbona-
to sódico y con agua hasta neutralidad, se secan sobre sul-
fato sódico y se evaporan a sequedad. El residuo se cromatografía
después sobre alúmina dando el producto 6,6-di-
fluorestr-4-en-3,17-diona por recristalización en acetona/
20 hexano.

De forma similar, se preparan a partir de los com-
puestos correspondientes los siguientes compuestos: 6,6-
difluorandrost-4-en-3,17-diona, 6,6-difluor-18-metilestr-
4-en-3,17-diona, 6,6-difluor-18-metilandrost-4-en-3,17-
25 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.



405901

1 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 horas a la
5 temperatura ambiente. El exceso de reactivo 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 extrae con acetato de etilo
y estos extractos se lavan con agua, se secan y se eva-
poran dando 6,6-di-fluorestr-4-en-3 β ,17 β -diol que puede
10 ser purificado más por recristalización en acetona/hexano.

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

Una solución de 6 g de 3 β -acetoxi-6,6-difluorestr-
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 mez-
cla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambien-
te durante 15 horas, se diluye con acetato de etilo y se
25 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 -acetoxi-6,6-difluorestr-4-en-17-ona que puede -
ser purificada más por recristalización en acetona/hexano.

30 El derivado así preparado se trata de acuerdo con



405901

1 los procedimientos indicados anteriormente para preparar
el 3β -acetoxi-6,6-difluor- 17α -(3-tetrahidropiran-2'-
iloxipropinil)estr-4-en- 17β -ol que se convierte en los
correspondientes derivados 17α -(3-hidroxi-propinílico),
5 17α -(3-halopropinílico), 17α -(3-metilsulfoniloxipropiní-
lico) y 17α -(3-p-toluensulfoniloxipropinílico) por los pro-
cedimientos antes indicados. También se preparan de esta -
forma $3\beta, 17\beta$ -diacetoxi-6,6-difluor- 17α -(3-halopropinil)
androst-4-enos, $3\beta, 17\beta$ -diacetoxi-6,6-difluor- 17α -(3-met-
10 tilsulfoniloxipropinil)androst-4-eno, $3\beta, 17\beta$ -diacetoxi-
6,6-difluor- 17α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)androst-4-
eno-, $3\beta, 17\beta$ -diacetoxi-6,6-difluor- 17α -(3-tetrahidrofu-
ran-2'-iloxipropinil)androst-4-eno y $3\beta, 17\beta$ -diacetoxi-6,6-
difluor- 17α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)
15 androst-4-eno.

De forma similar se preparan los compuestos 3β -
acetoxi- 17α -(3-propinil sustituido)estra-4,9(10),11-
trienos en los que el sustituyente es tetrahidrofuran-2-
iloxi, tetrahidropiran-2-iloxi, 4-metoxitetrahidropiran-
20 4-iloxi, halógeno, metilsulfoniloxi y p-tolilsulfoniloxi.

Empleando en los procedimientos anteriores otro
anhídrido de ácido carboxílico se obtienen los correspon-
dientes acilatos, por ejemplo los propionatos, benzoatos,
pentanoatos y adamantatoatos.

25 3β -propioniloxi-6,6-difluor- 17α -(3-halopropinil)-19-
nor-androsto-4-en- 17β -oles.

3β -propioniloxi- 17α -(3-halopropinil)estra-4,9(10),11-
trien- 17β -oles,

30 3β -acetoxi-6,6-difluor- 17α -(3-metilsulfoniloxipropinil)-
18-ctilestr-4-en- 17β -ol,



405901

- 1 3 β -propioniloxi-6,6-difluor-17 α -(3-p-tolilsulfoniloxi-
 propinil)androst-4-en-17 β -ol,
 3 β -benzoiloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-
 estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,
5 3 β -benzoiloxi-17 α -(3-bencenosulfoniloxipropinil)-18-
 metil-androst-4-en-17 β -ol,
 3 β -benzoiloxi-17 α -(3-bencenosulfoniloxipropinil)-18-
 metil-estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol y
10 3 β -adamantoiloxi-17 α -(3-halopropinil)-18-metilestr-5(10)-
 en-17 β -oles.

Ejemplo 9

 Se calienta a reflujo durante 16 horas, utilizando
 un separador de agua, una mezcla de 1 g de 17 β -aceto-
15 xiestr-4-en-3-ona, 25 ml de benceno seco, 5 ml de etilen-
 glicol y 50 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico.
 Después la mezcla de reacción se lava con solución acuosa
 de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora a se-
 quedad. El residuo resultante se cromatografía sobre alú-
20 mina eluyendo con hexano/benceno y benceno puro para dar
 3,3-etilendioxi-17 β -acetoxiestr-5(10)-eno, que se recris-
 taliza 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
25 de sulfato magnésico. La mezcla se calienta a reflujo du-
 rante 40 minutos, se neutraliza con una solución acuosa
 saturada de carbonato sódico, se concentra a presión re-
 ducida hasta unos 20 ml y se vierte sobre agua. El sólido
 que se forma se recoge por filtración, se lava bien con -
30 agua y se seca dando 17 β -acetoxiestr-5(10)-en-3-ona que

405901

- 23 -



1 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 hidrobromo-
muro 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 clor-
hídrico diluído y solución diluída de bicarbonato sódico,
se seca y se evapora. El sólido resultante se cromatogra-
10 fía sobre alúmina eluyendo con benceno/éter y benceno pu-
ro 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 1 g de hidróxido potásico en
1 ml de agua. Después se vierte la mezcla de reacción so-
bre agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por
filtración, se lava con agua hasta neutralidad y se seca
dando estra-4,9(10)-dien-17 β -ol-3-ona que se recristali-
za 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 mezcla
de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente
durante 15 horas, se diluye con acetato de etilo y se fil-
25 tra a través de tierra de diatomeas, Celite, el filtrado
se lava bien con agua, se seca y se evapora a sequedad -
dando estra-4,9(10)-dien-3,17-diona que puede ser purifi-
cada adicionalmente por recristalización en acetona/hexano.

30 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 6 -
horas, una mezcla de 2,0 g de estra-4,9(10)-dien-3,17-

405901



1 diona, 100 ml de benceno seco, 10 ml de etilenglicol y
250 mg de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico. Des-
pués la mezcla de reacción se lava con agua, solución -
acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapo-
5 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-
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-
10 cla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente du-
rante 20 minutos. Después la mezcla se extrae con cloruro
de metileno, se lavan los extractos con solución diluída
de bicarbonato sódico y agua y se evaporan hasta formar
un aceite.

15 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 -
ácido perclórico (70%) durante 20 minutos. Aislado por
cromatografía se obtiene estra-4,9(10),11-trien-3,17-dio-
20 na.

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

El aceite obtenido por epoxidación en la forma an-
tes descrita se puede disolver también en 10 ml de acetona
y tratarlo con 100 mg de ácido p-toluenosulfónico. La mez-
30 cla se mantiene a la temperatura ambiente durante 20 horas



405901

1 y después se evapora hasta formar una mezcla oleosa que
contiene los derivados hidroxilados correspondientes. -
Estos últimos derivados pueden ser aislados por cromato-
grafía o bien el aceite puede ser tratado con ácido per-
5 clórico u otro ácido mineral en la forma antes descrita
para dar análogamente estra-4,9(10),11-trien-3,17-diona.

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

10 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-
butóxido de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano
15 anhidro. Después de mantener la mezcla de reacción a re-
flujo durante 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 neutrali-
zación, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapo-
ran a sequedad dando estra-4,9(10),11-trien-3 β -17 β -diol.

20 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 hielo
25 y el sólido que se forma se recoge por filtración, se la-
va con agua y se seca dando 3 β -acetoxiestra-4,9(10),11-
trien-17 β -ol que se recupera por cromatografía sobre gel
de sílice.

30 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 -



405901

1 mezcla de 6 g de trióxido cromico en 20 ml de piridina. La
mezcla 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 tierra de diatomeas Celite. El fil-
5 trado se lava bien con agua, se seca y se evapora a seque-
dad dando 3 β -acetoxiestra-4,9(10),11-trien-17-ona que pue-
de ser purificada adicionalmente por recristalización en -
acetona/hexano.

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

Cuando los compuestos así preparados se tratan con
un propino adecuadamente sustituido tal como se describe -
15 en el Ejemplo 1, se obtienen,
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,
20 17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)estra-
4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,
17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-18-metilestra-
4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,
25 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,
17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-18-etilestra-
4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,
30 17 α -(3-tetrahidropiran-2'-iloxipropinil)-18-etilestra-



405901

- 1 4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,
17 α -(3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)-18-
etilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona,
17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-iloxipropinil)-18-propilestra-
- 5 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
17 α (3-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)propinil)-18-
propilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-ona.
- 10 Los siguientes compuestos pueden prepararse tam-
bién utilizando los métodos descritos en los ejemplos ante-
riores:
- 17 α -(3-halopropinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol-3-onas,
17 α -(3-halopropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-trien-
- 15 17 β -ol-3-onas,
17 α -(3-metilsulfoniloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-
17 β -ol-3-ona,
17 α -(3-metilsulfoniloxipropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-
trien-17 β -ol-3-ona,
- 20 17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)estra-4,9(10),11-trien-
17 β -ol-3-ona, y
17 α -(3-p-tolilsulfoniloxipropinil)-18-metilestra-4,9(10),11-
trien-17 β -ol-3-ona.

25 Ejemplo 10

Una solución de 2 g de 6,6-difluorestr-4-en-3,17-
diona en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría a
-75°C en un baño de hielo seco/acetona y se trata con una
solución previamente enfriada de 0,6 g de terc-butóxido
30 de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro.



405901

1 Después de mantener la mezcla de reacción a reflujo du-
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 neutralidad, se
5 secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a se-
quedad 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 éter dimetílico de dietilenglicol seco, gota a gota
y a lo largo de un período de 20 minutos. A esta mez-
cla se añaden gota a gota 0,9 g de 2-clorotetrahidropi-
15 rano durante un período de 10 minutos. Después la mez-
cla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minu-
tos más y a continuación se agrega con precaución sobre
una mezcla de agua y hielo, con agitación. La fase or-
gánica se extrae con éter dietílico, se seca y se evapo-
ra a presión reducida dando 3 β ,17 β -bis(tetrahidropiran-
20 2'-iloxi)-6,6-difluorestr-4-eno , 3 β -tetrahidropiran-2'-
iloxi-6,6-difluorestr-4-en-17 β -ol y 6,6-difluor-17 β -
tetrahidropiran-2'-iloxi-estr-4-en-3 β -ol que se separan
por cromatografía sobre alúmina.

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

Una solución de 6 g de 3 β -tetrahidropiran-2'-
iloxi-6,6-difluorestr-4-en-17 β -ol en 120 ml de piridi-
na se agrega a una mezcla de 5 g de trióxido orómico
30 en 20 ml de piridina. La mezcla de reacción se deja en re-



405901

1 poso a la temperatura ambiente durante 15 horas, se diluye
con acetato de etilo y se filtra a través de tierra de dia-
tomeas Celite. El filtrado se lava bien con agua, se seca
y se evapora a sequedad dando 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-
5 6,6-difluorestr-4-en-17-ona que puede ser purificada adicio-
nalmente 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 puri-
10 ficado durante 1 hora. A continuación se añade 1 g de 3 β -
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 con-
15 tinuación se filtra la mezcla y el filtrado orgánico se eva-
pora dando 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -
etinilestr-4-en-17 β -ol que se recristaliza en acetona/he-
xano.

 De forma similar, se preparan 3 β -tetrahidropiran-
20 2'-iloxi-17 α -etinilestra-4,9(10),11-trien-17 β -ol, 3 β -
tetrahidrofuran-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 -
25 tetrahidrofuran-2'-iloxi así preparados se tratan después
de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4, para for-
mar:

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

30 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidrofuran-2'-



305901

- 1 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'-
5 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'-metoxi-tetrahi-
10 dropiran-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 -oles,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-halopropinil)estra-
15 4,9(10),11-trien-17 β -oles,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-metilsul-
foniloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-metilsulfoniloxipro-
pinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol,
20 3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-p-tolil-
sulfoniloxipropinil)estr-4-en-17 β -ol,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-17 α -(3-p-tolilsulfoniloxi-
propinil)estra-4,9(10),11-trien-17 β -ol y los corres-
pondientes compuestos 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi.

- 25 Los 3 β -monoéteres así preparados pueden ser aci-
lados después en la forma antes descrita para preparar los
derivados mixtos éster-éter. Así se forman, por ejemplo:
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -acetoxi-estr-4-eno,
30 3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-



405901

- 1 iloxipropinil)-17 β -acetoxiestra-4,9(10), 11-trieno,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -acetoxiandrost-4-eno,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran, 2'-
5 iloxipropinil)-17 β -acetoxiestra-4,9(10), 11-trieno,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -propioniloxiestr-4-eno,
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-
iloxipropinil)-17 β -propioniloxiestra-4,9(10), 11-
10 trieno,
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'-
15 iloxipropinil)-17 β -propioniloxiestra-4,9(10), 11-trie-
no,
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'-
20 iloxipropinil)-17 β -caproiloxiestr-4,9(10), 11-trieno,
3 β -tetrahidropiran-2'-iloxi-6,6-difluor-17 α -(3-tetrahi-
dropiran-2'-iloxipropinil)-17 β -caproiloxiandrost-4-
eno, y
3 β -tetrahidrofuran-2'-iloxi-17 α -(3-tetrahidropiran-2'-
25 iloxipropinil)-17 β -caproiloxiestra-4,9(10), 11-trieno,
así como los correspondientes compuestos 17 α -(3-halopro-
pinílicos), 17 α -(3-metilsulfoniloxipropinílicos) y 17 α -
(3-p-tolilsulfoniloxipropinílicos).

405901



1

Ejemplo 11

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

10

De forma similar pueden utilizarse los procesos ante-
 riores con otros 3β -acilatos.

15

Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo
 4, estos compuestos 17 α -etinílicos se convierten en los co-
 rrespondientes compuestos 17 α -(3-hidroxipropinílicos).

En resumen la Patente de Invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:

20

-

-

-

-

-

-

-

-

25

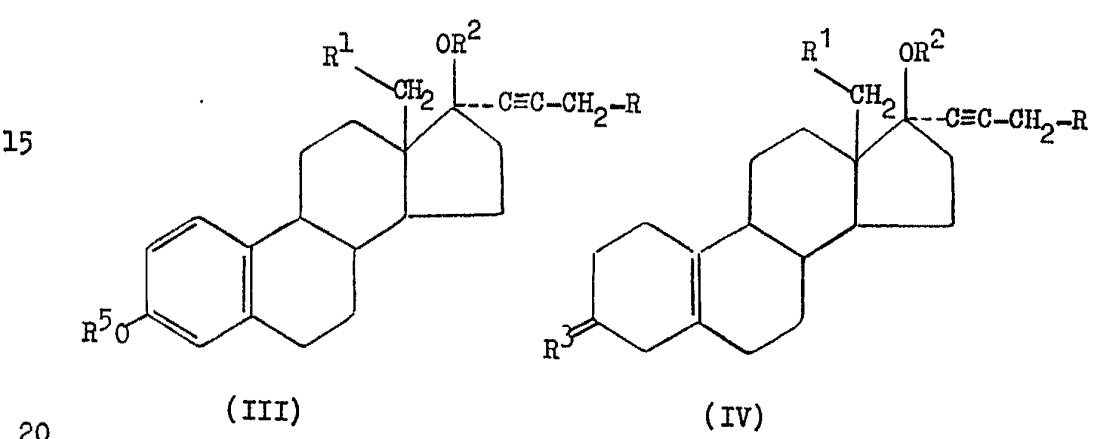
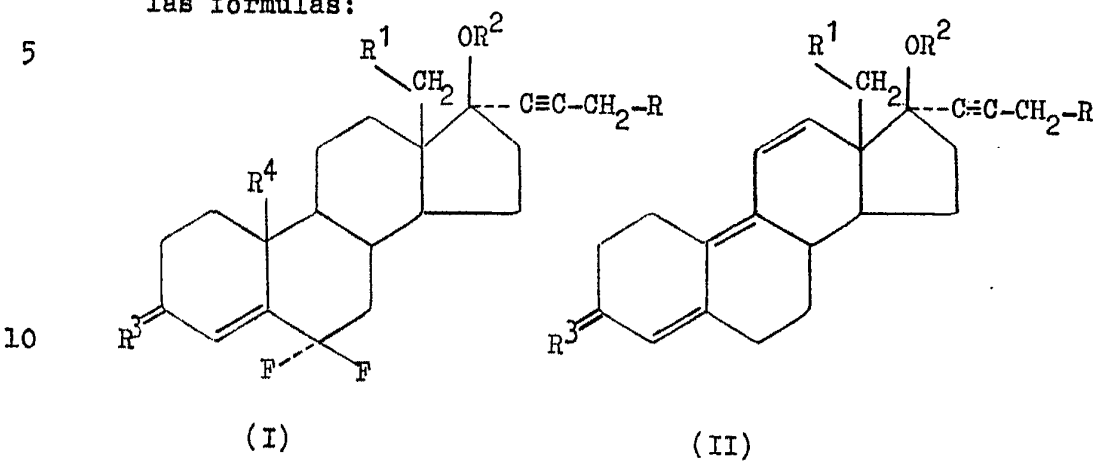
30



405901

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compues
tos esteroides seleccionados entre los representados por -
las fórmulas:



donde,

R es tetrahidrofuran-2-iloxi, tetrahidropiran-2-
iloxi, 4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi, halógeno, alquil-
sulfoniloxi, hidroxilo o arilsulfoniloxi;

25 R^1 es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 áto-
mos de carbono, inclusive;

R^2 es hidrógeno, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidro-
piran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo o un grupo aci-
lo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono;

MCE

405901

28



- 1 R^3 es un grupo oxo o un grupo R^6O ^H ---: en el que R^6 es hidrógeno, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahydropiran-4-ilo o un grupo acilo carboxílico conteniendo menos de 12 átomos de carbono;
- 5 R^4 es hidrógeno o metilo; y
 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, con la salvedad de que, cuando en los compuestos de fórmula (III) R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno o acilo carboxílico de 1 a 10 átomos de carbono, teniendo un peso molecular inferior a 200, y R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono, o acilo carboxílico de 1 a 10 átomos de carbono, teniendo un peso molecular inferior a 200, entonces R es diferente de hidroxilo; y los cetales en C-3 de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (IV) y caracterizado porque comprenden las siguientes etapas:
- 10
- 15
- 20 a) tratar un 17-oxo esteroide con un reactivo de Grignard seleccionado entre aquellos que pueden prepararse tratando bromuro de etil magnesio con el producto de reacción del alcohol propargílico y dihydrofurano, dihydropirano, y 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano para dar aquellos compuestos en los que R es tetrahydrofuran-2-iloxi, tetrahydropiran-2-iloxi o 4-metoxitetrahydropiran-4-iloxi;
- 25
- b) opcionalmente, hidrolizar el producto de la etapa a) para dar el correspondiente compuestos en el que R es hidroxilo;
- 30 c) opcionalmente, halogenar el producto de la etapa

ME

405901



1973

1 pa b) para dar el correspondiente compuesto en el que R
es halógeno;

d) opcionalmente, sulfonar el producto de la eta-
pa b) para dar el correspondiente compuesto en el que R
5 es alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi; y

e) opcionalmente, eliminar cualquiera de los gru-
pos protectores.

2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
ción 1 en el que el compuesto preparado es aquel en el que
10 R es tetrahidropiran-2-iloxi o cloro.

3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
ción 2 según el cual se prepara un compuesto de fórmula
(I).

4. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
ción 2 según el cual se prepara un compuesto de fórmula
15 (II).

5. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ESTEROI
20 DES.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de treinta y cin-
co páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 agosto de 1.972

25

BERNARDO UNGRIA
p.p.

MCE

30