

26



327205

327205

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS ESTEROIDES", a favor de la firma italiana FRANCESCO VISMARA, S.p.A., residente en CASATENOVO (Como) -Italia.-

= . =

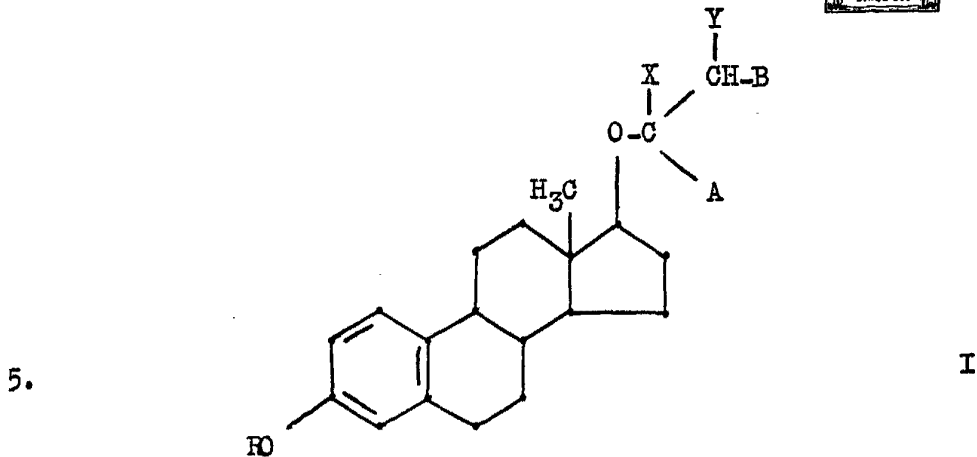
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados del estradiol, así como a un procedimiento para su preparación.

Los nuevos compuestos obtenidos según el método de este invento están representados por la fórmula siguiente:

5.

guiente:



10. en la que R representa hidrógeno o el radical acílico de un ácido alifático con 1 a 10 átomos de carbono. X representa un grupo alcoílico inferior e Y representa hidrógeno, o bien X e Y, juntos, forman un enlace C-C, A y B representan hidrógeno, un alquilo inferior, un cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono, un aralquilo con 7 a 9 átomos de carbono o un fenilo
15. o bien A y B, juntos, representan una cadena bivalente de hidrocarburo con 3 ó 4 átomos de carbono, es decir, 1,3-trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) o 1,4-tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

La expresión "alquilo inferior" se emplea aquí para designar radicales de hidrocarburos saturados inferiores, que

20. contienen de 1 a 5 átomos de carbono inclusive, de preferencia los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, N-amilo o isoamilo.

Con la expresión "alcoxilo inferior" se designa aquí un grupo hidroxílico esterificado por un alquilo inferior, de

25. preferencia un grupo metoxílico o etoxílico.

327205

26



Los nuevos 17-éteres del estradiol tienen actividad estrógena notable. A diferencia del estradiol y de sus 3-ésteres, que son muy poco activos por vía oral, los nuevos compuestos de este invento dotados de actividad estrógena muy elevada cuando se los administra per os. Además, tienen por administración parenteral actividad prolongada.

Estas propiedades resultan particularmente manifiestas en los compuestos caracterizados por la fórmula I, en la que A y B representan 1,3-trimetileno o 1,4-tetrametileno, R representa el radical acílico de un ácido alifático con 1 a 5 átomos de carbono y X e Y tienen el mismo significado expuesto antes.

Aunque los compuestos de este invento no posean en la posición 17alfa ninguno de los substituyentes que, como es bien sabido, aumentan la actividad hormonal por vía oral, son sin embargo tan activos como los compuestos 17alfa-substituidos. Son, por ejemplo, tan potentes como el etinil-estradiol. Además, presentan la ventaja de carecer de los efectos secundarios que son propios de los compuestos estrógenos que tienen en posición 17alfa grupos no fisiológicos, como el grupo etinílico. Por esto los compuestos del invento no causan náusea cuando se administran por vía oral, y en consecuencia son aptos para tratamientos de mucha duración.

Los compuestos de este invento pueden administrarse per os asociados a cualquier vehículo farmacéutico, sólido o líquido, que no sea incompatible con la materia activa. Así pues, las composiciones pueden adoptar la forma de píldoras,

327205



comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes y otras formas dosificadas, particularmente aptas para la administración oral.

5. Cuando la materia activa se mezcla con cualquiera de los diluentes y/o coadyuvantes sólidos de compresión utilizados de ordinario en la práctica farmacéutica, conviene estabilizar estas composiciones mediante la adición de sustancias amortiguadoras apropiadas o de una sustancia alcalina (por ejemplo, un hidrato o carbonato alcalino o una base orgánica), para evitar la hidrólisis de los 17-ésteres. En efecto, estos
10. ingredientes activos pueden disociarse en medio ácido, dando el derivado 17beta-hidroxílico correspondiente, que es hormona menos eficaz por vía oral. Estas composiciones pueden también envolverse de manera apropiada para protegerlas contra la acción del jugo gástrico. Con los mismos fines, la materia
15. activa puede introducirse (sola o en mezcla con agentes diluentes o estabilizadores apropiados) en cápsulas de gelatina o de otra sustancia resistente al medio intestinal y que se comporte como un vehículo sólido.

20. El vehículo farmacéutico que se prefiere en estas composiciones es un lípido procedente de fuentes animales o vegetales, en estado sólido o líquido y que tenga de preferencia un coeficiente elevado de digestibilidad.

25. Las composiciones pueden administrarse igualmente por vía parenteral, en mezcla con un vehículo adecuado, como un glicol o un aceite.

Los compuestos de este invento se administran por lo general en cantidad de 0,01 a 100 mg. y preferentemente de 0,05 a 25 mg por dosis. Estas composiciones pueden emplearse



327205

en todos los casos en que se requiere un tratamiento por medio de estrógenos, así como para mantener el embarazo. En general, bastan para prevenir el aborto dosis cotidianas que vayan de 0,05 mg aproximadamente a 50 mg aproximadamente de producto activo.

5.

Las composiciones pueden contener también otras substancias, como por ejemplo hormonas esteroideas naturales o sintéticas, andrógenos, anabólicos y progestativos.

- Se preparen composiciones particularmente útiles asociando los compuestos preparados según el método de este invento, y en particular el éter 17-1'-ciclohexenílico del 3-propionato de estradiol, con progestativos activos por vía oral, como el éter 3-ciclopentil-enólico de la progesterona; el éter 3-ciclopentil-enólico de la 17alfa-acetoxi-progesterona; el éter 3-ciclopentil-enólico del acetato de 17alfa-etinil-19-nortestosterona; la 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-progesterona; la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-acetoxi-progesterona; la 17alfa-etinil-19-nortestosterona y su 17-acetato; el 17beta-acetato de 17alfa-etinil-19-nor- $\Delta^{5(10)}$ -androsteno-17beta-ol-3-ona; y el 3beta,17beta-diacetato de 17alfa-etinil-19-norandrosteno-3beta,17beta-diol.

15.

20.

- En particular, las asociaciones que comprenden el éter 17-1'-ciclohexenílico del 3-propionato de estradiol con el éter 3-ciclopentil-enólico del acetato de 17alfa-etinil-19-nor-testosterona y con el éter 3-ciclopentil-enólico de la progesterona pueden emplearse como reguladores del ciclo menstrual.

25.

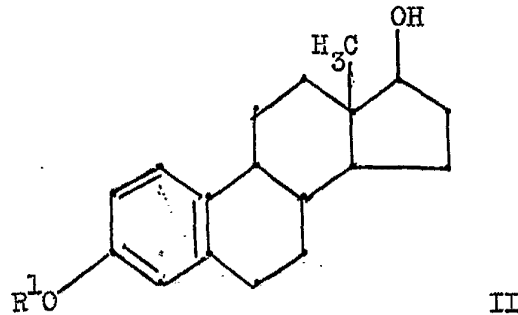
Los principios activos de este invento pueden ser



327205

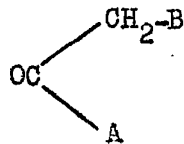
preparados según un procedimiento que consiste fundamentalmente en hacer reaccionar un 3-éster de estradiol, de fórmula:

5.



10.

en la que R^1 representa el radical acílico de un ácido carboxílico con 1 a 10 átomos de carbono, con un derivado funcional de un compuesto carbonilado de fórmula



15.

en la que A y B tienen el mismo significado expuesto antes,

20.

y, si es preciso, en hidrolizar en medio alcalino el derivado resultante, para transformar en grupo hidroxílico el grupo esterificado en la posición 3.



327205

5. La expresión "derivado funcional" indica aquí los derivados típicos de los derivados carbonilados, en particular de los aldehídos y de las cetonas, con los alcoholes alifáticos inferiores, a saber, los acetales alquílicos inferiores, los hemiacetales y los éteres enol-alquílicos inferiores.

10. Los derivados funcionales se preparan según métodos conocidos, a saber, tratando el aldehído o la acetona con un ortoformiato de alquilo inferior. Derivados funcionales convenientes que se prefieren son los éteres enol-metílicos o etílicos o los acetales dimetílicos, o dietílicos, o sus mezclas;

Entre los derivados carbonilados de la fórmula III se prefieren la ciclopentanona y la ciclohexanona.

15. La reacción entre el 3-éster de estradiol y el derivado funcional del compuesto carbonilado puede llevarse a cabo en presencia o no de un disolventes orgánico y/o un catalizador ácido.

20. Los disolventes más apropiados son el cloruro de metileno, el cloroformo, el éter de petróleo, el hexano, el éter dietílico, el alcohol butílico terciario, el benceno, el tolueno, el dioxano, el tetrahydrofurano, la dimetilformamida o sus mezclas.

25. El catalizador ácido es preferentemente un ácido orgánico fuerte o una sal de un ácido fuerte con una base orgánica como, por ejemplo, el ácido p-toluensulfónico, el ácido bencensulfónico o el clorhidrato o p-toluensulfonato de piridina.

327205

26



Una vez terminada la reacción, se aísla según métodos conocidos el derivado resultante, por ejemplo mediante simple filtración o por eliminación en vacío del disolvente de la reacción. El producto se obtiene luego en estado puro por cristalizaciones sucesivas a partir de disolventes apropiados.

5. Como producto final se obtiene un compuesto de la fórmula I en la que R representa el radical acílico de un ácido carboxílico con 1 a 10 átomos de carbono, A y B tienen el mismo significado expuesto antes y X e Y representan un grupo alcoxílico inferior e hidrógeno o bien están unidos formando un enlace doble.

10.

La obtención de compuestos en los que X representa un grupo alcoxílico inferior e Y es hidrógeno o en los que X e Y están unidos formando un enlace doble, depende de condiciones de operación y, en particular, de la temperatura,

15.

Tratando un 3-éster de estradiol con un derivado funcional de un aldehído o de una cetona de la fórmula III y actuando a temperatura inferior a 70°C, en un disolvente orgánico y en presencia de un catalizador ácido, se produce un cambio de radicales, con eliminación de un mol de alcohol inferior, cuando se emplea un acetal dialquílico inferior como derivado funcional; o bien se produce una simple adición, cuando se emplea como derivado funcional un éter enol-alquílico inferior. El compuesto resultante responde a la fórmula I en que X representa un grupo alcoxílico inferior e Y es hidrógeno.

20.

25.

Asimismo, tratando un 3-éster de estradiol con un derivado funcional de un aldehído o de una cetona de la fórmula III y actuando a temperatura superior a 70-80°C, se produce un



327205

cambio de radicales, con eliminación de uno o dos moles de alcohol inferior, según que se emplee un éter enol-alquílico o un acetal dialquílico como derivado funcional. Se obtiene así un compuesto de la fórmula I en la que X e Y representan junto un enlace doble.

5.

Dado que este enlace doble se forma entre el átomo de carbono del grupo carbonilado y uno u otro de los grupos metilénicos adyacentes, resulta de ello que, cuando se emplea en la reacción un reactivo asimétrico (en particular, un acetal dialquílico inferior asimétrico), se obtiene una mezcla de

10.

dos productos que se diferencian uno de otro por la posición del enlace doble. Por ejemplo, tratanto un 3-éster de estradiol con un acetal dialquílico inferior de hexan-3-ona, se obtiene el éter 17-(1'-propil)-1'-propanílico (fórmula I, A = n-propilo, B = metilo) en mezcla con el éter 17-(1'-etil)-1'-butenílico (fórmula I, A = B = etilo) del 3-éster de estradiol de partida. Ambos isómeros están comprendidos en el ámbito de este invento.

15.

La hidrólisis sucesiva se lleva a cabo tratando el 3-éster del 17-éter de estradiol con una solución acuosa de una sustancia alcalina, como por ejemplo el hidrato o el carbonato de sodio o potasio. En estas condiciones, el éter en posición 17 es estable, mientras que el grupo aciloxílico en posición 3 se transforma en hidroxilo, para dar un compuesto de la fórmula I en la que R representa hidrógeno.

20.

25.

Los ejemplos que siguen, que son meramente ilustrativos, permiten comprender mejor el invento.



327205

EJEMPLO 1

5. Se trata con 1 cc de éter metil-enólico de ciclopentanona y 10 mg de ácido p-toluensulfónico una solución de 1 g de 3-propionato de estradiol en 2 cc de alcohol butílico terciario. Al cabo de unos minutos se obtiene un precipitado cristalino, constituido por el éter 17-(1'-metoxi)-ciclopentílico del 3-propionato de estradiol, que, después de cristalización en una mezcla de cloruro de metileno/metanol, funde a 81-83°C; $[\alpha]_D^{22} = +44,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

10. De manera semejante se obtiene el éter (1'-metoxi)-ciclopentílico del 3-acetato de estradiol, de punto de fusión 89-91°C; $[\alpha]_D^{22} = +49,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

15. Se disuelven 0,5 g de este producto y se calienta la solución en reflujo durante 2 horas en presencia de una solución 0,1-n de hidrato sódico. Se concentra la mezcla reaccional en vacío, hasta obtener un residuo, y éste, después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno/metanol, da el éter 17-(1'-metoxi)-ciclopentílico de estradiol, de punto de fusión 127-129°C; $[\alpha]_D^{22} = +50$ (en dioxano, c = 0,5%).

20.

EJEMPLO 2

A una solución de 1 g de 3-propionato de estradiol en 2 cc de alcohol butílico terciario se añaden 1 cc de éter metil-enólico de ciclohexanona y 10 mg de p-toluensulfonato

327205



de piridina. Se deja reposar la mezcla durante una noche y se obtienen 0,95 g de éter 17-(1'-metoxi)-ciclohexílico del 3-propionato de estradiol, de punto bajo de fusión y con $[\alpha]_D^{22} = +49^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

5. De manera semejante se obtiene el éter 17-(1'-metoxi)-ciclohexílico del 3-acetato de estradiol, de punto de fusión 79-82°C; $[\alpha]_D^{22} = +51,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%). Este producto, hidrolizado con una solución de hidrato potásico en metanol, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, da el
10. éter 17-(1'-metoxi)-ciclohexílico de estradiol, de punto de fusión 108-110°C; $[\alpha]_D^{22} = +53,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

EJEMPLO 3

15. Se tratan con 5 cc de acetal dietílico de ciclopentanona 3 g de 3-propionato de estradiol. Se calienta la mezcla a 180-200°C durante 60 minutos, se la neutraliza con unas gotas de piridina, se la concentra en vacío y se recristaliza el residuo en metanol. Se obtiene el éter 17-1'-ciclopentenílico del 3-propionato de estradiol, de punto de fusión 91-93°C; $[\alpha]_D^{22} = +61,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).
20. De manera semejante se prepara el éter 17-1'-ciclopentenílico del 3-acetato de estradiol, de punto de fusión 126-128°C; $[\alpha]_D^{22} = +65^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%), y el éter 17-1'-ciclopentenílico del 3-valerato de estradiol; aceite; $[\alpha]_D^{22} = +53,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).
25. Se disuelven en 50 cc de metanol 1,5 g del éter



327205

- 17-1'-ciclopentenílico de 3-propionato de estradiol obtenido tal como se ha descrito antes y se calienta la solución durante 2 horas en 0,5 g de carbonato potásico en 5 cc de agua. La solución, concentrada en vacío y recogida con metanol, da el
5. éter 17-1'-ciclopentenílico de estradiol, de punto de fusión 73-76°C; $[\alpha]_D^{22} = +65,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

Se obtiene el mismo producto por hidrólisis alcalina del éter 17-1'-ciclopenténílico del 3-acetato o del 3-valerato de estradiol.

10. EJEMPLO 4

- Se calienta durante 60 minutos, a 180-190°C, una mezcla de 2 g de 3-propionato de estradiol, 3 cc de acetal dimetílico de ciclohexanona, 20 mg de p-toluensulfonato de piridina y 3 cc de dimetilformamida. Se neutraliza la mezcla
15. reaccional con una gotas de piridina, se la concentra en vacío, se recoge el residuo en una mezcla de cloruro de metileno/metanol y se obtiene el éter 17-1'-ciclohexenílico de 3-propionato de estradiol, de punto de fusión 94-96°C; $[\alpha]_D^{22} = +71^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

20. De manera semejante se obtiene el éter 17-1'-ciclohexenílico del 3-acetato de estradio, de punto de fusión 114-116°C; $[\alpha]_D^{22} = +75^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%) y el éter 17-1'-ciclohexenílico del 3-valerato de estradiol; aceite; $[\alpha]_D^{22} = +62,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

25. Se hidrolizan 2 g del éter 17-1'-ciclohexenílico del

327205



3-propionato de estradiol con hidrato de sodio en metanol, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, y se obtiene el éter 17-1'-ciclohexenílico de estradiol, de punto de fusión 87-90°C; $[\alpha]_D^{22} = +75,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

5. EJEMPLO 5

A una solución de 1 g de acetal dimetílico de metil-
-etil-cetona y 3 mg de ácido p-toluenosulfónico en 5 cc de alcohol butílico terciario, se añade 1 g de 3-propionato de estradiol. Después de una noche de reposo, se obtiene la precipitación completa del éter 17-(1'-metoxi-1'-metil)-propílico de 3-propionato de estradio, de punto de fusión 64-68°C; $[\alpha]_D^{22} = +62^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%).

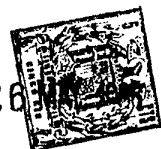
De manera semejante se obtiene el éter 17-(1'-metoxi-
-1'-metil)-propílico del 3-acetato de estradiol, de punto de fusión 53-57°C; $[\alpha]_D^{22} = +64^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%), que, por hidrólisis alcalina, según el métodos del ejemplo 1, da el éter 17-(1'-metoxi-1'-metil)-propílico de estradiol, de punto de fusión 109-113°C; $[\alpha]_D^{22} = +67,5^\circ$ (en dioxano, c = 0,5%)

EJEMPLO 6

20. Procediendo tal como se ha indicado en los Ejemplos 1, 2 y 5 y tratando el 3-acetato de estradiol con el acetal dietílico del aldehído acético y de la acetona, se obtienen los productos siguientes:

327205

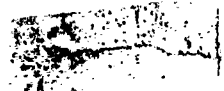
26



el éter 17-(1'-etoxi)-etílico del 3-acetato de estradiol, y

el éter 17-(1'-etoxi-1'-metil)-etílico del 3-acetato de estradiol.

5. De manera semejante, tratando el 3-acetato de estradiol con el acetal dimetílico de penta-3-ona, de ciclopentil-etil-cetona, de ciclohexil-etil-cetona, de ciclohexil-acetona, de 1-ciclohexil-butan-2-ona, de ciclohexil-isopropil-cetona, de ciclohexil-isobutil-cetona, de ciclohexil-hexahidrobencil-cetona, de fenil-etil-cetona, de pentan-2-ona, de hexan-3-ona, de heptan-2-ona, de decan-5-ona y de undecan-6-ona, se obtienen los compuestos siguientes:
- el éter 17-(1'-metoxi-1'-etil)-propílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-ciclopentil)-propílico,
15. el éter 17-(1'-metoxi-1'-ciclohexil)-propílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-hexahidrobencil)-etílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-hexahidrobencil)-propílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-ciclohexil)-isobutílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-ciclohexil-3'-metil)-butílico,
20. el éter 17-(1'-metoxi-1',2'-diciclohexil)-etílico
el éter 17-(1'-metoxi-1'-fenil)-propílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-metil)-butílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-etil)-butílico,
el éter 17-(1'-metoxi-1'-metil)-n-hexílico,
25. el éter 17-(1'-metoxi-1'-n-butil)-n-hexílico y
el éter 17-(1'-metoxi-1'-n-pentil)-n-hexílico del 3-acetato de estradiol.



327205



Todos estos compuestos dan, por hidrólisis alcalina, los 17-éteres correspondientes del estradiol,

EJEMPLO 7

5. A una solución de 1,3 g de éter metil-enólico del aldehído caprónico y 3 mg de ácido bencensulfónico en 5 cc de alcohol butílico terciario se añade 1 g de 3-propionato de estradiol. Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 5, se obtiene el éter 17-(1'-metoxi)-n-hexílico del 3-propionato de estradiol. Sometiendo este compuesto a la hidrólisis alcalina, tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, se obtiene el éter 17-(1'-metoxi)-n-hexílico del estradiol.

15. De manera semejante, tratando el 3-caproato de estradiol con el éter etíl-enólico del ciclohexil-acetaldehído, se obtiene el éter 17-(1'-etoxi-2'-ciclohexil)-etílico del 3-caproato de estradiol, que, por hidrólisis alcalina, se transforma en el éter 17-(1'-etoxi-2'-ciclohexil)-etílico de estradiol.

EJEMPLO 8

20. Actuando como se ha indicado en los Ejemplos 1, 2 y 5 y tratando el 3-enantato de estradiol con el acetal dimetílico de la dibencilcetona, se obtiene el éter 17-(1'-metoxi-1'-bencil-2'-fenil)-etílico del 3-enantato de estradiol.

Del mismo modo se obtiene el éter 17-(1'-metoxi-1',2'-



327205

-dibencil)-etílico, el éter 17-(1'-metoxi-1'-hexahidrobencil-2'-ciclohexil)-etílico y el éter 17-(1'-metoxi-1',2'-dihexahidrobencil)-etílico del 3-enantato de estradiol.

EJEMPLO 9

5. Procediendo como se ha indicado en los Ejemplos 3 y 4, y tratando el 3-acetato de estradiol con los acetales dimetílicos del aldehído caprónico y de la fenil-etil-cetona, se obtienen el éter 17-1'-hexenílico del 3-acetato de estradiol y el éter 17-(1'-fenil)-1'-propenílico del 3-acetato de estradiol.
10. De manera semejante, tratando el 3-acetato de estradiol con los acetales dimetílicos de la ciclopentil-etil-cetona, de la ciclohexil-etil-cetona, de la ciclopentil-acetona, de la ciclohexil-isopropil-cetona, de la ciclohexil-isobutil-cetona y de la ciclohexil-hexahidrobencil-cetona,
15. se obtienen los productos siguientes:
el éter 17-(1'-ciclopentil)-1'-propenílico,
el éter 17-(1'-ciclohexil)-1'-propenílico,
el éter 17-(1'-metil-2'-ciclopentil)-vinílico,
20. el éter 17-(1'-ciclohexil-2'-metil)-1'-propenílico,
el éter 17-(1'-ciclohexil-3'-metil)-1'-butanílico y
el éter 17-(1',2'-diciclohexil)-vinílico del 3-acetato de estradiol, que, por hidrólisis alcalina, se transforman en los 17-éteres correspondientes del estradiol.

327205



EJEMPLO 10

Se calienta a 180-190°C, durante 60 minutos, una mezcla de 2 g de 3-propionato de estradiol, 3 cc de acetal dimetílico de pentan-3-ona, 15 mg de ácido p-toluensulfónico y 3 cc de dimetilformamida. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el éter 17-(1'-etil)-1'-propenílico del 3-propionato de estradiol.

Sometiendo este compuesto a hidrólisis por medio de hidrato sódico, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el éter 17-(1'-etil)-1'-propenílico de estradiol, De manera semejante, tratando el 3-propionato de estradiol con los acetales dimetílicos de la undecan-6-ona y de la dibencil-cetona, se obtienen el éter 17-(1'-n-pentil)-1'-hexenílico y el éter 17-(1'-bencil)-estirílico del 3-propionato de estradiol, que, por hidrólisis alcalina, dan los 17-éteres correspondientes del estradiol.

EJEMPLO 11

Se tratan 3 g de 3-acetato de estradiol con 5 cc de acetal diatílico de hexan-3-ona. Se calienta la mezcla durante 60 minutos a temperatura entre 180 y 200°C, se la neutraliza con un poco de piridina y se la concentra en vacío.

Cristalizando el residuo a partir de metanol, se obtiene el éter 17-hexenílico del 3-acetato de estradiol, como mezcla de los éteres 17-(1'-propil)-1'-propenílico y 17-(1'-etil)-1'-butenílico.



De manera semejante se obtienen el éter 17-heptenílico del 3-acetato de estradiol (como mezcla de los éteres 17-(1'-metil)-1'-hexenílico y 17-(1'-n-pentil)-vinílico) y el éter 17-decenílico del 3-acetato de estradiol (como mezcla de los éteres 17-(1'-butil)-1'-n-hexenílico y 17-(1'-n-pentil)-1'-n-pentenílico.

EJEMPLO 12

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 y tratando el 3-acetato de estradiol con el acetal dimetílico de la 1-fenil-butan-2-ona, se obtiene una mezcla de éter 17-(1'-etil-2'-fenil)-vinílico y éter 17-(1'-bencil)-1'-propenílico del 3-acetato de estradiol.

15. De manera semejante se obtiene una mezcla de éter 17-(1'-etil-2'-ciclohexil)-vinílico y éter 17-(1'-hexahidrobencil)-1'-propenílico del 3-acetato de estradiol.

EJEMPLO 13

20. Se calienta a temperatura entre 180 y 190°C, durante 60 minutos, una mezcla de 2 g de 3-valerato de estradiol, 3 g de acetal dimetílico de la 1,4-difenil-butan-2-ona, 20 mg de p-toluensulfonato de piridina y 3 cc de dimetilformamida. Siguiendo el método que se ha descrito en el Ejemplo 4, se obtiene una mezcla de éter 17-(1'-bencil-3'-fenil)-1'-propenílico y éter 17-(1'-fenetil)-estirilico del 3-valerato de estradiol.

De manera semejante, tratando el 3-valerato de estra-

327205



diol con acetal dimetílico de 1,4-diciclohexil-butan-2-ona, se obtiene una mezcla de éter 17-(1'-hexahidrobencil-3'-ciclohexil)-1'-propenílico y éter 17-(1'-hexahidrofenetil-2'-ciclohexil)-vinílico del 3-valerato de estradiol.

5. EJEMPLO 14

A una solución de 1,3 g de acetal dimetílico de ciclohexan-acetaldehído y 3 mg de ácido bencensulfónico en 5 cc de dimetilformamida, se añade 1 g de 3-propionato de estradiol. Actuando según el método descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el éter 17-(2'-ciclohexil)-vinílico del 3-propionato de estradiol.

De manera semejante, tratanto el 3-propionato de estradiol con el acetal dimetílico de la 1,3-diciclohexil-acetona, se obtiene el éter 17-(1'-hexahidrobencil-2'-ciclohexil)-vinílico del 3-propionato de estradiol, que, por hidrólisis alcalina, se transforma en el éter 17-(1'-hexahidrobencil-2'-ciclohexil)-vinílico de estradiol.

EJEMPLO 15

20. Siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y 2 y tratando 1 g de 3-propionato de estradiol en 2 cc de alcohol butílico terciario con 1 cc de éter enólico de ciclo-pentanona, en presencia de 10 mg de ácido p-toluensulfónico, se obtiene el éter 17-(1'-etoxi)-ciclopentílico del 3-propionato de estradiol.

327205



De manera semejante, tratando el 3-propionato de estradiol con éter etilénico de ciclohexanona, se obtiene el éter 17-(1'-etoxi)-ciclohexílico del 3-propionato de estradiol.

EJEMPLO 16

5. Se disuelven 50 mg de éter 17-1'-ciclohexenílico de 3-propionato de estradiol en 1 litro de una mezcla, a partes iguales, de aceite de sésamo y aceite de oliva. Se vierte la solución, homogénea y límpida, en cápsulas de gelatina de 0,2 cc, de modo que cada cápsula contenga 0,01 mg de sustancia activa.
- 10.

EJEMPLO 17

Se preparan comprimidos de 150 mg a partir de los ingredientes siguientes:

15.	éter 17-(1'-metoxi)-ciclohexílico del 3-propionato de estradiol	0,025 mg
	bicarbonato sódico	113,225 mg
	celulosa	19,000 mg
	goma arábica	7,250 mg
	talco	5,000 mg
20.	estearato de magnesio	<u>5,500 mg</u>
		150,000 mg

Se mezcla la sustancia activa con el bicarbonato

327205



sódico, la goma arábica y cierta cantidad de celulosa, se granula por vía húmeda con una solución acuosa al 10% de celulosa y luego se seca a temperatura inferior a 40°C. Una vez los gránulos perfectamente secos, se añaden el talco y el estearato de magnesio y se convierte la mezcla en comprimidos.

5.

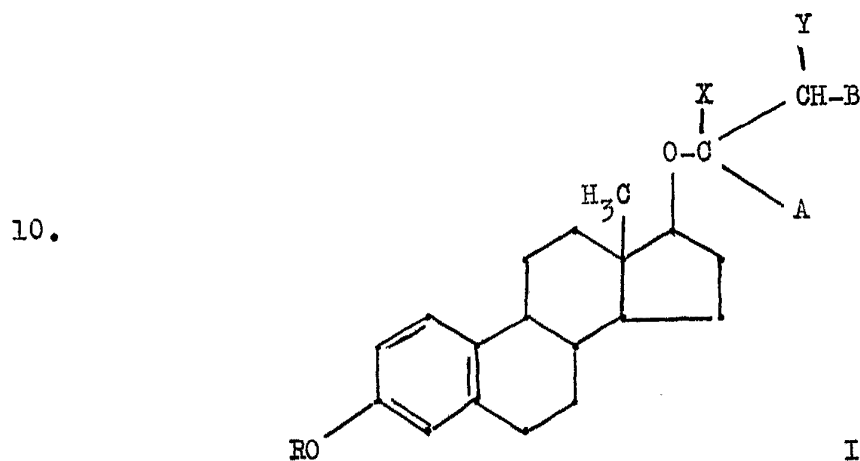


327205

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nueva y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº Verb. 5446 del 4 de Junio 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados esteroideos, que corresponden a la fórmula



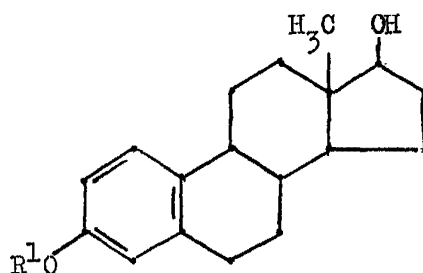
15. en la que R representa hidrógeno o el radical acílico de un ácido alifático con 1 a 10 átomos de carbono, X representa un grupo alcoílico inferior e Y representa hidrógeno, o bien X e Y forman, juntos, un enlace C-C, A y B representan hidrógeno,

327205



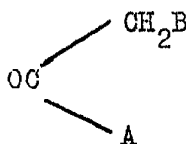
5. un alcoxilo inferior, un cicloalquilo con 5 o 6 átomos de carbono, un arilalquilo con 7 a 9 átomos de carbono o un fenilo o bien A y B, juntos, representan una cadena bivalente de hidrocarburo provista de 3 o 4 átomos de carbono,
- procedimiento que se caracteriza por hacerse reaccionar un 3-éster de estradiol de la fórmula:

10.



II

15. en la que R^1 representa el radical acílico de un ácido carboxílico con 1 a 10 átomos de carbono, con un derivado funcional de un compuesto carbonilado de la fórmula



III

20. en la que A y B tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,
- y, si es preciso, hidrolizarse luego en un medio alcalino



327205

el grupo éster en posición 3.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el derivado funcional del compuesto carbonilado es un éter enol-alquílico inferior y/o un acetal alquílico inferior de la ciclopentanona, o de la ciclohexanona.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico y de un catalizador ácido.
10. 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que el disolvente orgánico es el cloruro de metileno, el cloroformo, el éter de petróleo, el hexano, el éter dietílico, el alcohol butílico terciario, el benceno, el tolueno, el dioxano, el tetrahidrofurano, la dimetilformamida o sus mezclas.
15. 5. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que el catalizador ácido es el ácido p-toluensulfónico, el ácido bencensulfónico, el clorhidrato de piridina o el p-toluensulfonato de piridina.
20. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que la reacción se lleva a cabo a temperatura inferior a 70°C y se obtiene un compuesto de la fórmula I en la que X representa un grupo alcoílico inferior, Y es hidrógeno y R, A y B tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.
25. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que la reacción se lleva a cabo a temperatura

327205²⁰



superior a 70-80°C y se obtiene un compuesto de la fórmula I en que X e Y, juntos, forman un enlace C-C, mientras R, A y B tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

5. 8. Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, para la preparación del éter 17-1'-ciclohexenílico del 3-propionato de estradiol, caracterizado por hacerse reaccionar el 3-propionato de estradiol con el acetal dimetílico de la ciclohexanona, a temperatura de 180-190°C, en solución de dimetilformamida y en presencia de un catalizador ácido.
10. 9. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados esteroideos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de veinticinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de Mayo de 1966

p.a.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ