



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	20	
22	FECHA DE PRESENTACION	

454297

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 58 076.1	19 Diciembre 1975	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparaci3n de 6steres de esteroides de liberaci3n retardada".

71 SOLICITANTE (S)
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

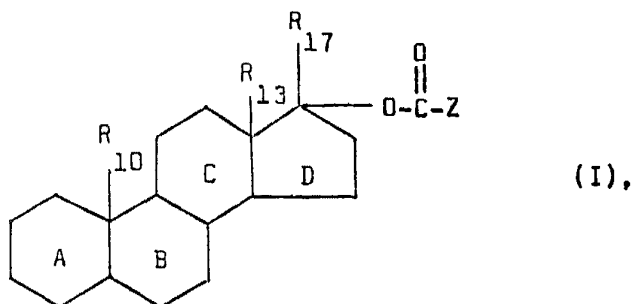
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Berlin 65, M6llerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (ALEMANIA)

72 INVENTOR (ES)
Dr. Paul-Eberhard Schulze, Dr. Ulrich Speck, Dieter Bittler Prof. Dr. Rudolf Wiechert y Dr. Bernard Acksteiner.

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE
Carlos Fern6ndez Candelas

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de ésteres de esteroides de liberación retardada de la fórmula general I



- 5 en donde los anillos A, B, C y D pueden estar sustituidos -  
de modo usual;  $R_{10}$  significa hidrógeno o metilo;
- $R_{13}$  significa alcohol inferior con 1 a 3 átomos de carbono -  
no;
- 10  $R_{17}$  significa alquínilo en posición  $17\alpha$  o acetilo en posi -  
ción  $17\beta$ ;
- Z significa X-OH, Y-CO-OH, X-O-CO-Y-CO-OH, X-O-CO-R, Y-CO-OR,  
X-O-CO-Y-CO-OR ó X-O-SO<sub>2</sub>-R,
- teniendo X los significados de un grupo alcohileno de 1 a  
6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, eventual-  
15 mente interrumpido por átomos de O o S, en donde los grupos  
ramificados, igual que los grupos terminales, pueden estar  
sustituidos con -OH, -O-CO-R ó -O-SO<sub>2</sub>-R e Y tiene el signifi-  
ficado de un enlace directo, de una cadena carbonada recta  
o ramificada, eventualmente interrumpida por un átomo de O  
20 o S, de 1 a 3 átomos cuando Y está unido a través de -O-CO-

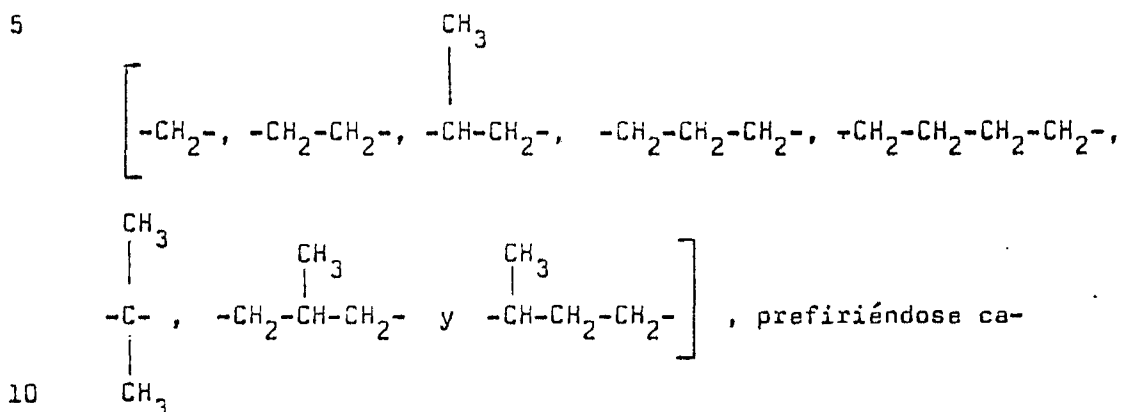
con el radical esteroide o de 1 a 16 átomos, cuando Y está unido a través de -O-CO- con X, o de un grupo 1,4-fenileno, 1,4-ciclohexileno o 1,3-ciclopentileno eventualmente sustituido con alcohol inferior de 1-2 átomos de carbono o grupos disustituídos en 1,2 ó 1,3 análogos, y R significa un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido con hasta 22 átomos de carbono.

La molécula esteroide puede estar sustituida adicionalmente de modo usual. Como sustituyentes posibles se mencionarán a modo de ejemplo: grupos hidroxilo configurados en  $\alpha$  o  $\beta$  esterificados o esterificados en posiciones 1, 2, 3, 4, 7, 11, 15 y/o 16, grupos ceto en posiciones 3, 6 y/o 11, grupos alcohol saturados o insaturados con 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo o etilo, en posiciones 1, 2, 4, 6, 7 y/o 16, grupos metileno en posiciones 1, 2, 6, 7 y/o 15, 16, átomos de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor o cloro, en posiciones 2, 4, 6, 7, 9, 11 y/o 16.

Los anillos A, B, C y D pueden ser saturados o insaturados, pudiendo encontrarse dobles enlaces, por ejemplo, en posiciones 1(2), 3(4), 4(5), 5(10), 5(6), 6(7), 9(10), 9(11), 11(12) y/o 15(16).

La expresión alquinilo para  $R_{17}$  abarca etinilo, cloroetinilo, propinilo y butadiinilo, prefiriéndose etinilo. La agrupación X se presenta con el significado de un grupo alcoholeno inferior de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado, eventualmente interrumpido por átomos de O

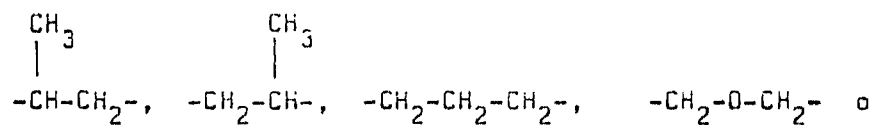
ó S, pudiendo los grupos ramificados, igual que los grupos terminales de X, estar sustituidos con -OH, -O-CO-R ó -O-SO<sub>2</sub>-R. Por ejemplo, se mencionarán los siguientes grupos para X:



denas con 1 a 3 átomos.

La agrupación Y representa un enlace carbono-carbono directo, una cadena carbonada de 1 a 3 átomos de carbono, recta o ramificada, eventualmente interrumpida por un átomo de O o S, tal como por ejemplo

15



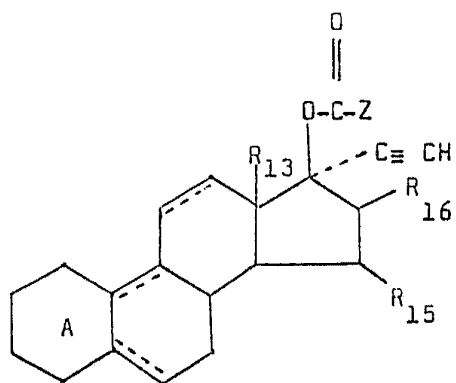
-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-], o representa un grupo 1,4-fenileno, 1,4-ciclohexileno o 1,3-ciclopentileno eventualmente sustituido con un alcohol inferior con 1-2 átomos de carbono. Cuando Y está unido con X a través de -O-CO-, Y puede significar también una cadena carbonada de 1 a 16 átomos de carbono eventualmente interrumpida por uno o varios átomos de O ó S. El radical hidrocarbonado monovalente R puede perteng

20

cer a las series alifática, cicloalifática, aromática, -  
 aromático-alifática o heterocíclica. El radical hidrocar-  
 bonado puede ser saturado, insaturado y/o estar sustituí-  
 do de modo usual. Como ejemplos de los sustituyentes se -  
 5 mencionarán grupos alcoxi, oxo, amino y átomos de halóge-  
 no, R puede contener hasta 22 átomos de carbono, preferi-  
 blemente 4-18 átomos de carbono.

Como radicales R posibles se mencionarán a modo  
 de ejemplo: grupos alcoholilo, tales como por ejemplo los -  
 10 grupos metilo, dietilaminometilo, clorometilo, etilo, pro-  
 pilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pen-  
 tilo, isopentilo, pentilo terciario, 2-metilbutilo, hexi-  
 lo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, pentadeci-  
 lo, hexadecilo y octadecilo;  
 15 grupos cicloalcoholilo, tales como por ejemplo los grupos -  
 ciclopentilo, ciclohexilo y ciclopentilmetilo;  
 grupos arilo, tales como por ejemplo los grupos fenilo, -  
 bencilo, 2-fenetilo, toliilo, cinamilo,  $\alpha$ - y  $\beta$ -naftilo;  
 grupos heterocíclicos, tales como por ejemplo los grupos -  
 20 piridilo, piperidilo, pirrolidinilo, furanilo, piperidino-  
 metilo y morfolinometilo;  
 grupos hidrocarbonados interrumpidos por átomos de oxíge-  
 no, tales como por ejemplo 9-metil-2,5,8-trioxa-decilo.

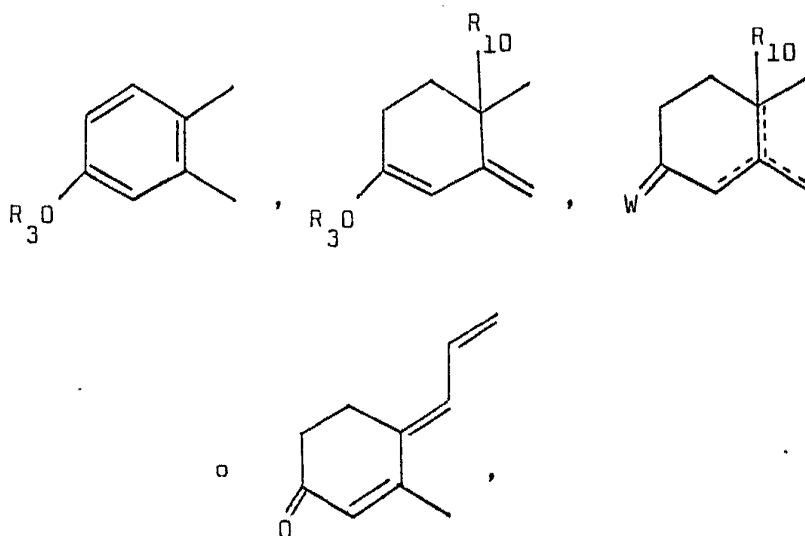
Esteres de esteroides de liberación retardada -  
 25 preferidos son compuestos de la fórmula general II



(II),

en donde  $R_{13}$  y Z tienen los significados indicados en la fórmula I y las líneas interrumpidas significan segundos enlaces carbono-carbono facultativos,

5 A significa la agrupación




$R_{10}$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

$R_3$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo inferior aci

10 lo, alcohilsulfonilo, alcohilo o cicloalcohilo,

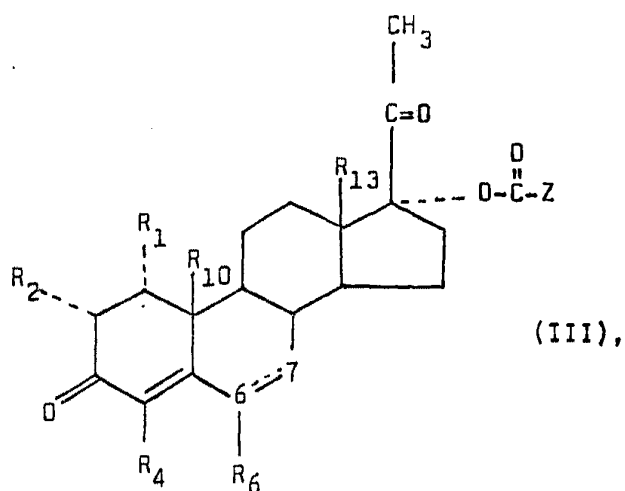
W es  $H_2$ , O o bien  $H, OR_3$ ,


 significa un doble enlace en posiciones 4,5, 5,6 ó 5,10 y

$R_{15}$  y  $R_{16}$  significan, cada uno por sí sólo, un átomo de hidrógeno o ambos en común un grupo metileno en posición  $\alpha$  o  $\beta$  u otro enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono  $C_{15}$  y  $C_{16}$ .

Como grupos acilo inferiores  $R_3$  entran en consideración preferiblemente los grupos acetilo, propionilo y butirilo. Como grupos alcohilo por sí solos o en alcohol-sulfonilo entran en consideración también grupos inferiores, tales como por ejemplo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y butilo terciario. Como grupos cicloalcohilo son apropiados los de 3 a 8 átomos de carbono, de los cuales se prefiere el grupo ciclo-pentilo.

Otros ésteres de esteroides de liberación retardada preferidos son compuestos de la fórmula general III



en donde  $R_{10}$ ,  $R_{13}$  y  $Z$  tienen los significados indicados en la fórmula I;

$R_1$  y  $R_2$ , cada uno por sí sólo significan un átomo de hidrógeno o ambos significan en común un grupo metileno u otro enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono  $C_1$  y  $C_2$ ;

$R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

$R_6$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo y

$6=7$  significa un enlace simple o doble entre los átomos de carbono  $C_6$  y  $C_7$ .

Los ésteres de esteroides de liberación retardada obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento proporcionan niveles de sustancia activa más elevados que los ésteres de esteroides hasta ahora conocidos. El aumento llega hasta 800%. Los nuevos ésteres de esteroides poseen las mismas propiedades farmacológicas que los alcoholes esteroides correspondientes conocidos, a partir de los cuales son preparados. Se distinguen especialmente por sus intensas actividades estrógenas o gestágenas.

Es sabido que se puede lograr un efecto de liberación retardada si se esterifican alcoholes esteroides biológicamente activos con ácidos grasos de cadena larga, ramificados o cíclicos, o se transforman ésteres inferiores de alcoholes esteroides, biológicamente activos, en ésteres más elevados.

La longitud o la ramificación del ácido graso -  
constituye el factor decisivo para el deseado efecto de -  
liberación retardada. Así, por ejemplo, con un undecilato  
se logra un considerable efecto de liberación retardada,  
5 pero hay que aceptar, como consecuencia del desdoblamiento  
fuertemente reducido del éster de esteroide liberado a  
partir de la forma de liberación retardada, una considera-  
ble disminución del efecto. Dado que la saponificación de  
un éster terciario transcurre muy lentamente en compara-  
10 ción con la metabolización o separación directa del éster,  
deben añadirse dosis antifisiológicamente elevadas del és-  
ter de cadena larga, para que se logre el efecto terapéu-  
tico del alcohol.

Se ha encontrado ahora que los ésteres de este-  
15 roides de liberación retardada obtenidos por el procedi-  
miento de acuerdo con el invento, son saponificados o bien  
totalmente o bien casi totalmente, que correspondientemen-  
te proporcionan elevados niveles de sustancia activa, y -  
que la velocidad de saponificación y, por consiguiente, la  
20 duración del efecto se pueden gobernar mediante la elec-  
ción de los radicales X, Y y R de las fórmulas generales  
I, II y III.

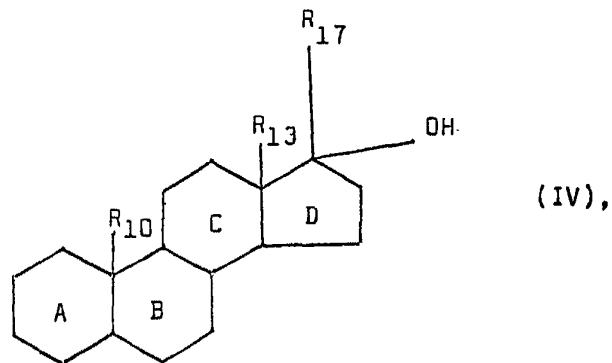
Mientras que usualmente, después de esterifica-  
ción del grupo 17-hidroxi terciario, no tiene lugar ya en  
25 el ensayo "in vitro" ninguna fijación de receptores por -  
parte del esteroide, en el caso de los 17-hidroxiésteres  
de acuerdo con el invento ( $Z=X-OH$ ), por ejemplo en el ca-

so de los 17-glicolatos, tiene lugar una fijación de receptores disminuída solo en el factor de 3-4 en comparación con el alcohol esteroide. De este modo se amplifica aún más el deseado efecto terapéutico, ya que antes del  
5 desdoblamiento de los hidroxíésteres se presentan compuestos farmacológicamente activos.

Los nuevos ésteres terciarios de liberación retardada se forman por esterificación con un ácido hidroxicarboxílico o carboxicarboxílico de cadena corta (HO-X-COOH ó HOOC-Y-COOH) y por eventual esterificación adicional de los ésteres de ácidos hidroxicarboxílicos o carboxicarboxílicos, obtenidos de modo primario, con otro ácido carboxílico (R-COOH), ácido dicarboxílico (HOOC-Y-COOH), ácido sulfónico (R-SO<sub>2</sub>OH) y/o con un alcohol (R-OH) o por  
15 esterificación con el ácido hidroxicarboxílico acilado deseado o con el ácido carboxicarboxílico semiesterificado deseado. De este modo se obtienen compuestos que tienen uno, dos o tres grupos éster. La longitud y la estructura, especialmente del segundo y eventualmente del tercer radical éster, son determinantes de la duración del efecto. Por  
20 medio de la esterificación con ácidos hidroxicarboxílicos o carboxicarboxílicos se aumenta la liposolubilidad del esteroide y en muchos casos se aumenta al mismo tiempo el punto de fusión. Por consiguiente, algunos de los nuevos  
25 ésteres de liberación retardada pueden ser administrados i.m. tanto en forma de solución oleosa como también en forma de suspensión acuosa de microcristales.

El invento concierne al procedimiento para la -  
preparación de los nuevos ésteres de liberación retardada.

La preparación de los ésteres esteroides de libe-  
ración retardada de acuerdo con el invento se efectúa es-  
terificando de manera en sí conocida alcoholes esteroides  
5 de la fórmula general IV



en donde los anillos A, B, C y D pueden estar sustituidos  
de modo usual y  $R_{10}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{17}$  tienen los significados -  
10 arriba indicados.

La esterificación se efectúa de acuerdo con mé-  
todos que son generalmente conocidos para un técnico en la  
materia. Así, se puede disolver el alcohol esteroide en un  
disolvente inerte y se le puede hacer reaccionar con el de-  
15 seado anhídrido o halogenuro de ácido en presencia de un -  
catalizador ácido o básico a temperaturas de 0-150°C. Otra  
posibilidad más consiste en hacer reaccionar el alcohol es-  
teroides con el ácido hidroxicarboxílico libre o esterifica-  
do en el grupo hidroxilo o con el ácido dicarboxílico libre  
20 o semiesterificado, por tratamiento con anhídrido de ácido

trifluoroacético en un disolvente inerte, eventualmente -  
con adición de un catalizador ácido, a temperaturas entre  
aproximadamente 0 y 40°C.

Como catalizadores ácidos son apropiados, por -  
5 ejemplo, ácido para-toluenosulfónico, ácido perclórico, -  
ácido sulfúrico, etc., y como catalizadores básicos que -  
también pueden servir como disolventes, son apropiados -  
por ejemplo trietilamina, piridina, colidina, etc. Como -  
medio de reacción pueden servir todos los disolventes -  
10 inertes, preferiblemente benceno o disolventes derivados  
de benceno tales como tolueno, clorobenceno, además éte -  
res tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, hi -  
drocarburos tales como hexano, hidrocarburos halogenados  
tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloro  
15 formo, o también disolventes polares tales como acetoni -  
trilo y dimetilsulfóxido.

Un hidroxíéster (X-OH) obtenido con un hidroxii -  
ácido graso puede ser esterificado junto al grupo hidroxii  
libre del modo usual para alcoholes primarios. Agentes de  
20 esterificación son preferiblemente anhídridos o halogenu -  
ros de ácidos en presencia de catalizadores básicos. Las  
temperaturas de reacción son de aproximadamente 0 a 100°C.  
Los hidroxii-ácidos grasos pueden contener 1-3, preferible -  
mente 1 grupo hidroxii.

25 Un éster de aciloxii-ácido graso obtenido con un  
aciloxii-ácido graso ( $Z = X-O-CO-R$ ) puede ser saponificado  
con cantidades catalíticas de una solución de un hidróxido

de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en alcohol a bajas temperaturas entre aproximadamente 0 a 50°C y durante breves tiempos de reacción de 1 minuto hasta de 3 horas. La mezcla de reacción puede contener adicionalmente disolventes y diluyentes indiferentes tales como cloruro de metileno, dietiléter, tetrahidrofurano, etc. En caso deseado, después de la saponificación se puede esterificar en una segunda etapa con el deseado ácido carboxílico o sulfónico ( $R\text{COOH}$  o  $R\text{SO}_2\text{OH}$ ) o con ácidos dicarboxílicos ( $\text{HOOC-Y-COOH}$ ).

La esterificación del grupo carboxi libre del semiéster formado primariamente ( $\text{Y-CO-OH}$ ), que sigue eventualmente a continuación, se efectúa también de acuerdo con métodos de trabajo en sí conocidos. Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar los semiésteres con diazometano o diazoetano y se obtienen los correspondientes ésteres metílicos o etílicos. Un método aplicable de modo general es la reacción de los semiésteres con los alcoholes en presencia de carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida o anhídrido de ácido trifluoroacético. Además, es posible transformar los ácidos en sus sales de plata y hacer reaccionar éstas con R-halogenuros. Otro método más consiste en transformar los semiésteres que contienen el grupo carboxilo libre, con los correspondientes dimetilformamido-alcohol-acetales, en los correspondientes ésteres alcohólicos. Además de ello se pueden hacer reaccionar los semiésteres en presencia de catali-

zadores fuertemente ácidos, tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido trimetilsulfónico o ácido para-toluenosulfónico con los alcoholes o los ésteres de ácidos alcano inferior-carboxílicos de los alcoholes. No obstante, también es posible transformar el grupo carboxilo del semiéster en el cloruro o anhídrido de ácido y luego hacerlo reaccionar con los alcoholes en presencia de catalizadores básicos.

Con frecuencia es favorable preparar primeramente en una etapa un hidroxíéster o carboxíéster esterificado con un ácido graso inferior o con un alcohol inferior, luego saponificar para formar el hidroxíéster o carboxíéster libre y finalmente, en la última etapa, esterificar con el ácido o con el alcohol de longitud de cadena deseada en una 2ª etapa.

La preparación de los 17-ésteres de ácido glicólico puede efectuarse también del siguiente modo:

Con ácido crotónico en presencia de anhídrido de ácido trifluoroacético se prepara en primer término el 17-éster de ácido crotónico. Después de proteger grupos ceto eventualmente presentes, por ejemplo en posiciones 3 ó 3,20, preferiblemente por cetalización, se oxida con permanganato de potasio en presencia de ácido fórmico a temperaturas alrededor del punto de congelación para formar el 2,3-éster de ácido dihidroxibutírico. Por desdoblamiento oxidativo con peryodato a temperaturas entre aproximadamente 0 y 50°C se obtiene el 17-éster de -

ácido glioxílico, que en la reducción se transforma en el deseado éster de ácido glicólico. La oxidación con permanganato y el desdoblamiento oxidativo con peryodato se llevan a cabo en disolventes inertes acuosos, tales como por ejemplo acetona, tetrahidrofurano y dioxano. La reducción puede efectuarse de modo usual con boranato de metal alcalino o tri-ter-butoxialanato de litio. Dependiendo del producto final deseado, grupos ceto protegidos eventualmente presentes se ponen en libertad de modo directo o después de esterificación del grupo hidroxilo del éster de ácido glicólico.

El invento concierne también a preparados farmacéuticos, especialmente a preparados de liberación retardada, a base de los ésteres de esteroides de la fórmula general I.

Los ésteres de esteroides activos como gestágenos o estrógenos son apropiados por ejemplo para el control de la fertilidad en hombres y animales o para el tratamiento de enfermedades climatéricas en mujeres. También entran en consideración combinaciones de ésteres de esteroides por ejemplo gestágenos y estrógenos o estrógenos y andrógenos.

La dosis eficaz es dependiente de la finalidad del tratamiento, del tipo de la sustancia activa y de la duración deseada del efecto. La dosis activa de, por ejemplo,  $17\alpha$ -etinil-18-metil-17 $\beta$ -(O-undecanoil-glicoliloiloxi)-4-estren-3-ona para el control de la fertilidad en una mu

jer es de aproximadamente 10 a 50 mg para 3 meses. La dosis administrada de otros ésteres de esteroides con efecto gestágeno es igual a la que corresponde a la administración de 10-50 mg, tres veces por mes, de 17 $\alpha$ -etinil-1 $\beta$ -metil-17 $\beta$ -(O-undecanoil-glicoliloiloxi)-4-estren-3-ona.

Los preparados son inyectados por vía intramuscular en solución oleosa o en suspensión acuosa de cristales. El volumen de inyección es de aproximadamente 1-4, preferiblemente 1-2 ml. Para la preparación de la solución oleosa, los ésteres de esteroides son disueltos en un disolvente oleoso o mezcla de disolventes oleosos apropiados para la inyección, son filtrados de modo estéril y envasados en ampollas en condiciones asépticas.

Como disolventes oleosos son apropiados por ejemplo aceite de sésamo y aceite de ricino. A los disolventes oleosos se les pueden añadir, con el fin de aumentar la solubilidad de la sustancia activa, agentes inductores de disolución, tales como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. Además de los ya mencionados se pueden utilizar también otros aceites vegetales tales como aceite de semilla de linaza, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de trigo, et. Son apropiados también aceites sintéticos, tales como polietilenglicol, triglicéridos o ácidos grasos saturados superiores, monoésteres de ácidos grasos superiores, etc. Como mezcla de disolventes se prefiere una mezcla de aceite de ricino/benzoato de bencilo en la proporción 6:4.

EJEMPLO 1

30,9 g de ácido crotonico son mezclados en 800 ml de benceno con 48,1 ml de anhídrido de ácido trifluoro acético y son agitados durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Luego se añaden 50 g de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-4-estren-3-ona y se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción es diluida con éter, lavada con agua y con solución de bicarbonato de sodio, secada y concentrada por evaporación. El residuo, para el desdoblamiento de enoléster es recogido en 1,3 litros de etanol, es mezclado con 130 ml de ácido sulfúrico al 8% en volumen y calentado a reflujo durante 2 horas. Después de precipitar en hielo/agua el precipitado es separado por filtración, lavado con agua, recogido en cloruro de metileno y secado. El residuo obtenido tras la concentración por evaporación es recristalizado en diisopropiléter/acetona y se obtienen 43,3 g de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -crotonoiloxi-18-metil-4-estren-3-ona de punto de fusión 187-188°C.

UV:  $\epsilon_{211} = 18.700$ ;  $\epsilon_{238} = 18.100$ .

45 g de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -crotonoiloxi-18-metil-4-estren-3-ona son mezclados en 450 ml de cloruro de metileno con 90 ml de ortoéster trietilico de ácido fórmico, 112 g de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol y 450 mg de ácido para-toluenosulfónico, y son agitados durante 60 minutos a una temperatura del baño de 50°C. Luego se diluye con éter, se

lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se  
seca y se concentra por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 39,5 g de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -crotonoiloxi-3,3-(2,2-dimetiltrimetilen -  
5 dioxi)-18-metil-5- y 5(10)-estreno en forma de aceite.

40 g de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -crotonoiloxi-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-18-metil-5- y 5(10)-estreno son disueltos en 1,5 litros de acetona, enfriados en baño de hielo, se añaden 11,2 ml de ácido fórmico al 100% y en  
10 el espacio de 2 horas se añade una solución de 23,7 g de permanganato de potasio en 395 ml de agua y 3,3 litros de acetona. Luego se continúa agitando durante 30 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ , se añade 1 litro de cloruro de metileno y se aísla por filtración del dióxido de manganeso separado. El pro  
15 ducto filtrado es concentrado ampliamente en vacío, el residuo es recogido en éter, lavado con agua, secado y concentrado por evaporación. Después de cromatografiar - sobre gel de sílice se obtienen, junto con 12 g de material de partida no reaccionado, 30,2 g de  $17\alpha$ -etinil-  
20  $17\beta$ (2,3-dihidroxi-butiriloxi)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-18-metil-5- y 5(10)-estreno en forma de aceite.

30 g de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ (2,3-dihidroxi-butiriloxi)-3,3-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-18-metil-5- y 5(10)-estreno son mezclados en 1,5 litros de dioxano con 89,6 g  
25 de peryodato de sodio en 450 ml de agua y son agitados durante 1 hora a la temperatura ambiente. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, se extrae con cloruro

de metileno, se lava con agua y se seca. Tras la concentración por evaporación se obtienen 28,5 g de 17 $\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-17 $\beta$ -glicoliloxi-18-metil-5- y 5(10)-estreno.

5                   32,5 g de 17 $\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-17 $\beta$ -glicoliloxi-18-metil-5- y 5(10)-estreno bruto son mezclados en porciones en 995 ml de metanol y 142,5 ml de agua con 6,5 g de boronato de sodio, enfriando con hielo. Luego se agita posteriormente durante 10 minutos a la temperatura del baño de hielo y se incorpora con agitación en hielo/agua. La fase de precipitado acidificada con ácido sulfúrico 2 n es extraída con éter, lavada con agua y seca. El residuo obtenido tras la concentración por evaporación es cromatografiado sobre gel de sílice, y se obtienen  
10                   30,5 g de 17 $\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-17 $\beta$ -glicoliloxi-18-metil-5- y 5(10)-estreno. Una muestra recristalizada en diisopropiléter funde a 215,5-219°C.

                  200 mg de 17 $\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-17 $\beta$ -glicoliloxi-18-metil-5- y 5(10)-estreno son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 3 horas en 2 ml de piridina con 1 ml de anhídrido de ácido propiónico. Luego se incorpora por agitación en hielo/agua, se separa por filtración el precipitado, se recoge en éter, se lava con agua y solución de bicarbonato de sodio y se seca. Tras  
25                   la concentración por evaporación se obtienen 240 mg de 17 $\alpha$ -etinil-3,3(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-18-metil-17 $\beta$ (0-propionilglicoliloxi)-5- y 5(10)-estreno bruto.

240 mg de  $17\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-18-metil- $17\beta$ -(0-propionil-glicoloiloxi)-5- y 5(10)-estreno bruto son calentados a reflujo durante 1 hora en 6 ml de metanol y 1,2 ml de agua con 120 mg de ácido oxálico. Se diluye con éter, se lava con agua y se seca. Tras la concentración por evaporación el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen, recristalizados endiisopropiléter, 100 mg de  $17\alpha$ ,etinil-18-metil- $17\beta$ -(0-propionil-glicoloiloxi)-4-estren-3-ona de punto de fusión 125-126°C.

UV:  $\epsilon_{240} = 17.500$ .

#### EJEMPLO 2

4,0 g de  $17\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)- $17\beta$ -glicoloiloxi-18-metil-5- y 5(10)-estreno son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 20 horas en 12 ml de piridina y 8 ml de anhídrido de ácido enántico. Luego se separa por destilación con vapor de agua, el residuo se recoge en cloruro de metileno y se seca. Tras la concentración por evaporación se cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 3,8 g de  $17\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)- $17\beta$ -(0-heptanoilglicoloiloxi)-18-metil-5- y 5(10)-estreno.

3,8 g de  $17\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)- $17\beta$ -(0-heptanoil-glicoloiloxi)-18-metil-5- y 5(10)-estreno son calentados a reflujo durante 90 minutos en 95 ml de metanol y 19 ml de agua con 1,9 g de ácido oxálico.

co. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipitado se separa por filtración, se recoge en éter, se lava con agua y se seca. Tras la concentración por evaporación se cromatografía sobre gel de sílice, y se obtienen  
 5 2,0 g de 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -(0-heptanoil-glicoloiiloxi)-18-metil-4-estren-3-ona de punto de fusión 90-91°C.

UV:  $\epsilon_{240} = 17.000$ .

### EJEMPLO 3

4,0 g de 17 $\alpha$ -etnil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-17-glicoloiiloxi-18-metil-5- y 5(10)-estreno son mezcla -  
 10 dos en 12 ml de piridina a la temperatura del baño de hielo con 4 ml de cloruro de ácido undecanoico, y dejados reposar a la temperatura ambiente durante 20 horas. Después de tratar y purificar análogamente al Ejemplo 2 se obtienen -  
 15 3,9 g de 17 $\alpha$ -etnil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-18-metil-17 $\beta$ -(0-undecanoil-glicoloiiloxi)-5- y 5(10)-estreno.

3,9 g de 17 $\alpha$ -etnil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-18-metil-17 $\beta$ -(0-undecanoil-glicoloiiloxi)-5- y 5(10)-estreno son calentados a reflujo durante 90 minutos en 95  
 20 ml de metanol y 19,5 ml de agua con 1,95 g de ácido oxálico. Después de someter a tratamiento y purificar análogamente el Ejemplo 2 se obtienen 2,0 g de 17 $\alpha$ -etnil-18-metil-17 $\beta$ -(0-undecanoil-glicoloiiloxi)-4-estren-3-ona en forma de aceite.

25 UV:  $\epsilon_{240} = 17.000$

EJEMPLO 4

1,3 g de 17 $\alpha$ -etinil-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-17 $\beta$ -glicoloiloixi-18-metil-5- y 5(10)-estreno son -  
 5 agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas en 39 ml  
 de metanol con 3,9 ml de ácido sulfúrico al 8% en volumen.  
 Luego se diluye con éter, se lava con agua y se seca. Tras  
 la concentración por evaporación el residuo es cromatogra-  
 fiado sobre gel de sílice y se obtienen recristalizados en  
 diisopropiléter 620 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -glicoloiloixi-18-  
 10 metil-4-estren-3-ona de punto de fusión 158,5-159,5°C.  
 UV:  $\epsilon_{240} = 17.600$ .

EJEMPLO 5

100 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -glicoloiloixi-18-metil-4-  
 estren-3-ona son disueltos en 1 ml de piridina y, con en-  
 15 friamiento, se agregan 160 mg de cloruro de 3-ciclopentil-  
 propionilo. Se deja reposar a la temperatura ambiente du-  
 rante 24 horas, se incorpora con agitación en hielo/agua,  
 se recoge con éter, se lava a neutralidad y, después de se-  
 car y concentrar, se cromatografía sobre gel de sílice. Se  
 20 obtienen 110 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ - $\overline{D}$ -(3-ciclopentilpropio-  
 nil)-glicoloiloixi  $\overline{L}$ -18-metil-4-estren-3-ona.

Análogamente al Ejemplo 5 se preparan:

17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(0-tridecanoil-glicoloiloixi)-4-estren-3-ona;  
 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(0-hexadecanoil-glicoloiloixi)-4-estren-3-ona;  
 25 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(0-octadecanoil-glicoloiloixi)-4-estren-3-ona;

17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(O-tridecanoil-glicoliloiloxi)-18-metil-4-estren-3-ona; y

17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(O-tridecanoil-glicoliloiloxi)-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

5 EJEMPLO 6

500 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-4-estren-3-ona son disueltos en 5 ml de colidina (recientemente destilada) y, enfriando con hielo, se añaden 180 mg de 4-dimetilamino-piridina y 1,25 g de cloruro de 2-nonanoilg  
10 xipropionilo. Se calienta bajo nitrógeno durante 24 horas a 110°C. La mezcla de reacción es recogida con éter y lavada a neutralidad con solución acuosa de ácido oxálico y con agua. Después de secar el éter y concentrar en vacío se cromatografía sobre gel de sílice; se obtiene 17 $\alpha$ -eti-  
15 nil-17 $\beta$ -(2-nonanoiloiloxi-propioniloiloxi)-18-metil-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 7

a) 1 g de ácido 3-acetoxi-propiónico son agitados a la  
20 temperatura ambiente durante 1 hora en 21 ml de benceno junto con 1,05 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Enfriando y tratando con N<sub>2</sub> gaseoso se añaden 0,99 g de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-4-estren-3-ona, y se agita durante 24 horas. La solución de reacción es descompues-  
25 ta con metanol/agua y lavada a neutralidad con agua, con solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. La solución bencénica es secada con sulfato de sodio y concentrada en vacío. El residuo oleoso es cromatografiado sobre gel

de sílice, y se obtienen 650 mg de 17 $\beta$ -(3-acetoxi-propioniloxi)-17 $\alpha$ -etinil-18-metil-4-estren-3-ona.

UV:  $\epsilon_{240}$  = 17.200.

5 b) 250 mg de 17 $\beta$ -(3-acetoxi-propioniloxi)-17 $\alpha$ -etinil-18-metil-4-estren-3-ona son disueltos en 2 ml de cloruro de metileno y 2 ml de metanol y bajo nitrógeno se añade a 5°C solución etanólica de KOH. Después de 2 horas se neutraliza con ácido acético glacial y se incorpora con agitación en hielo/agua. El producto precipitado es filtra\_

10 do con succión y secado. Después de cromatografiar sobre gel de sílice y recristalizar en diisopropiléter, se obtienen 200 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(3-hidroxi-propioniloxi)-18-metil-4-estren-3-ona de punto de fusión 159-160°C.

UV:  $\epsilon_{240}$  = 16.400.

15

#### EJEMPLO 8

a) 1 g de monoéster etílico de ácido malónico es agitado - bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante 1 hora en 20 ml de benceno seco con 1 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Luego se agregan 0,93 g de 17 $\alpha$ -etinil-

20 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-4-estren-3-ona y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 36 horas. Después de añadir metanol y éter se lava a neutralidad y se concentra. Después de cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen 550 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(etoxi-maloniloxi)-18-metil-4-estren-

25 3-ona de punto de fusión 75-95°C (la sustancia que cristaliza espontáneamente es triturada con hexano y secado en -

alto vacío).

UV:  $\epsilon_{240} = 17.300$ .

b) 100 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(etoxi-maloniloxi)-18-metil-4-  
estren-3-ona son disueltos en 1 g de alcohol dodecílico  
5       co y 5 ml de benceno a 40°C, y se agregan bajo nitróge-  
no 5 mg de butilato terciario de potasio.

Después de 1 hora se expulsa en alto vacío el alcohol en -  
exceso, el residuo se neutraliza con ácido acético y se -  
cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 120 mg de  
10 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(dodeciloxi-maloniloxi)-18-metil-4-estren-  
3-ona.

UV:  $\epsilon_{240} = 16.100$ .

#### EJEMPLO 9

1 g de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona es  
15 disuelto en 10 ml de colidina, la solución es enfriada a  
0°C, y tratando con nitrógeno gaseoso, se agregan 1,3 ml  
de cloruro de etoxioxalilo. Se deja reposar a la tempera-  
tura ambiente durante 1 hora y se incorpora con agitación  
en solución acuosa de ácido oxálico, el producto precipi-  
20 tado se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

Después de cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen  
770 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(etoxi-oxaliloxi)-4-estren-3-ona  
de punto de fusión 89-90°C.

UV:  $\epsilon_{240} = 17.000$ .

EJEMPLO 10

100 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(etoxi-oxaliloxi)-4-es  
tren-3-ona son disueltos en 10 ml de benceno y se agregan  
500 mg de butanol. A la temperatura ambiente se añaden 5  
5 mg de butilato terciario de potasio y la mezcla es agita-  
da. El benceno, después de añadir ácido acético, es elimi-  
nado y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice.  
Se obtienen 120 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(butiloxi-oxaliloxi)-  
4-estren-3-ona.

10 EJEMPLO 11

50 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -glicoliloiloxi-4-estren-  
3-ona son disueltos en 0,5 ml de piridina seca y se agre-  
gan, enfriando con hielo, 0,11 g de cloruro de 3,6,9-trio-  
xaisododecanoilo. Se deja reposar a la temperatura ambien-  
15 te bajo nitrógeno durante 24 horas, se recoge en éter, se  
lava con solución acuosa de ácido oxálico, se seca la fa-  
se etérea y se concentra. Después de cromatografiar sobre  
gel de sílice se obtienen 64 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(0-10-  
metil-3,6,9-trioxaundecanoil-glicoliloiloxi)-4-estren-3-ona.

20 EJEMPLO 12

1 g de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona son  
disueltos en 10 ml de colidina (recientemente destilada) y  
se agregan 250 mg de 4-dimetilamino-piridina. Tras enfriar  
a  $+5^{\circ}\text{C}$  se añaden gota a gota 0,65 ml de cloruro de acetoxi

glicoloilo y tratando con nitrógeno gaseoso se calienta lentamente a 100°C. Después de 1 hora se enfría, y se añaden nuevamente 0,65 ml de cloruro de acetoxiglicoloilo. Se calienta luego a 100°C durante 3 horas. Tras enfriar se recoge con éter, se lava a neutralidad con solución de ácido oxálico y luego con agua, se seca y se concentra. Después de cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen 800 mg de 17β-(0-acetil-glicoloiloiloxi)-17α-etinil-4-estren-3-ona de punto de fusión 179-180°C (en diisopropiléter).

#### EJEMPLO 13

500 mg de 17β-(0-acetil-glicoloiloiloxi)-17α-etinil-4-estren-3-ona son disueltos en cloruro de metileno/metanol (1:1), son enfriados a 5°C y, bajo nitrógeno, se mezclan con KOH etanólico. Después de 15 minutos se neutraliza con ácido acético, se incorpora con agitación en hielo/agua y el producto precipitado es filtrado con succión. Después de cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen 420 mg de 17α-etinil-17β-glicoloiloiloxi-4-estren-3-ona de punto de fusión 207-210°C.

UV:  $\Sigma_{240} = 17.000$ .

#### EJEMPLO 14

100 mg de 17α-etinil-17β-glicoloiloiloxi-4-estren-3-ona son disueltos en 1 ml de piridina seca y, enfriando

con hielo y bajo nitrógeno, se agregan 350 mg de cloruro de O-(4-octiloxi-benzoil)-glicoloilo. Se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas, se recoge con éter, se lava con solución de ácido oxálico y con agua y se seca la fase etérea. Tras concentrar en vacío y cromatografiar el residuo sobre gel de sílice se obtienen 120 mg de 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -[O-(4-octiloxi-benzoil)-glicoloiloxi]-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 15

10 100 mg de 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -glicoloiloxi-4-estren-3-ona son disueltos en 1 ml de piridina seca y, enfriando con hielo y bajo nitrógeno, se agregan 0,5 ml de cloruro de O-(4-octiloxicarbonil-ciclohexilcarbonil)-glicoloilo. Se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas, se diluye con éter, se lava con solución acuosa de ácido oxálico y luego con agua a neutralidad. Tras secar el éter y concentrar en vacío, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 135 mg de 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -(O-[4-octiloxicarbonil-ciclohexilcarbonil]-glicoloiloxi)-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 16

A 10 ml de dimetilsulfóxido se añaden 1,48 ml de monoéster metílico de ácido diglicólico y, enfriando, se añaden gota a gota 1,5 ml de anhídrido de ácido tri -

fluoroacético. Después de 1 hora se agrega a esto 1 g de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona. Se deja reposar a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas, se vierte en hielo/agua y se extrae con éter. Tras secar y concentrar se cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 430 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(0-metoxicarbonilmetil-glicoliloiloxi)-4-estren-3-ona de punto de fusión 125-132°C (en diisopropiléter).

UV:  $\epsilon_{240} = 17.200$

#### 10 EJEMPLO 17

100 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(0-metoxicarbonilmetil-glicoliloiloxi)-4-estren-3-ona son disueltos en 1 ml de de - canol, se agregan 5 mg de butilato terciario de potasio y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega a esto ácido acético, se expulsa el alcohol en - alto vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sí - lice. Se obtienen 115 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(0-deciloxicar - bonilmetil-glicoliloiloxi)-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 18

500 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona son disueltos en 5 ml de colidina recientemente destilada y, enfriando con hielo y bajo nitrógeno, se añaden 180 mg de 4-dimetilaminopiridina y 2,1 g de cloruro de 4-undeca - noiloxi-ciclohexanocarbonilo. Se calienta durante 3 horas

a 100°C, tras enfriar y añadir 2 ml de colidina se añaden nuevamente 0,75 ml de cloruro de ácido y se calienta durante 6 horas más a 100°C. Después de tratar con éter y con solución acuosa de ácido oxálico, secar y concentrar, quedan 600 mg de sustancia bruta. Tras cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen 330 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -(4-undecanoiloxi-ciclohexilcarboniloxi)-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 19

a) 200 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4-estreno son disueltos en 2 ml de colidina recientemente destilada y enfriando con hielo y tratando con nitrógeno gaseoso se añaden 400 mg de cloruro de acetoxiglicolilo. Se calienta durante 3 horas a 60°C, tras enfriar se añaden 200 mg de 4-dimetilamino-piridina y nuevamente 400 mg de cloruro de ácido. La mezcla de reacción es mantenida a 60°C durante 10 horas más. Tras enfriar se diluye con éter, se lava con solución acuosa de ácido oxálico y con agua, y el éter se seca. Tras cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen 170 mg de 17 $\beta$ -(0-acetilglicoliloiloxi)-17 $\alpha$ -etinil-4-estreno.

b) 50 mg de 17 $\beta$ -(0-acetil-glicoliloiloxi)-17 $\alpha$ -etinil-4-estreno son disueltos en 1 ml de cloruro de metileno y 0,5 ml de metanol y enfriados a 5°C, se trata con nitrógeno gaseoso y se añaden 0,5 ml de una lejía de potasa etanólica al 3%. Después de 15 minutos se neutraliza con ácido acético, se recoge con éter y se lava a neutralidad.

Después de la cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 35 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -glicololoiloxi-4-estreno.

#### EJEMPLO 20

15 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -glicololoiloxi-4-estreno  
5 son disueltos en 0,2 ml de piridina seca y, enfriando, se añaden 100 mg de cloruro de estearoilo. Se deja reposar durante 24 horas; luego se destila con vapor de agua y el residuo se recoge en éter, es separado sobre placas de cromatografía en capa delgada analíticas, el producto  
10 que fluye rápidamente deseado es hecho visible rociándolo con primulina y es eluido. Se obtienen 17 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(O-estearoil-glicololoiloxi)-4-estreno.

#### EJEMPLO 21

500 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -hidroxi-5(10)-estren-  
15 3-ona son disueltos en 10 ml de colidina recientemente destilada y se añaden 250 mg de 4-dimetilaminopiridina. Tras enfriar a  $5^{\circ}\text{C}$  se añaden 4 g de cloruro de O-undecanoil-glicololoilo y se calienta durante 1 hora a  $100^{\circ}\text{C}$ . Se enfría, se añade éter y se agrega solución acuosa de ácido  
20 oxálico enfriada con hielo, se lava con agua a neutralidad, se seca la fase etérea y se cromatografía sobre gel de sílice neutro lavado con metanol, con cloruro de metileno exento de cloro y de cloruro. Se obtiene una mezcla de 370 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(O-undecanoil-glicololoiloxi)-  
25 5(10)-estren-3-ona y  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(O-undecanoil-glico-

loiloxi)-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 22

500 mg de  $17\alpha$ -etinil-3-metoxi-1,3,5(10)-estra  
 trien- $17\beta$ -ol es hecho reaccionar análogamente al Ejem -  
 5 plo 12 con cloruro de acetoxiglicolilo. Se obtienen 370  
 mg de  $17\beta$ -(0-acetil-glicoliloiloxi)- $17\alpha$ -etinil-3-metoxi-  
 1,3,5(10)-estratrieno de punto de fusión  $118-120^{\circ}\text{C}$  (en  
 etanol).

#### EJEMPLO 23

10 150 mg de  $17\beta$ -(0-acetil-glicoliloiloxi)- $17\alpha$ -eti-  
 nil-3-metoxi-1,3,5(10)-estratrieno son hechos reaccionar  
 análogamente al Ejemplo 13 con KOH etanólico. Se obtie -  
 nen 110 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -glicoliloiloxi-3-metoxi-1,3,  
 5(10)-estratrieno de punto de fusión  $133-135^{\circ}\text{C}$  (en diso  
 15 propiléter).

#### EJEMPLO 24

50 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -glicoliloiloxi-3-metoxi-  
 1,3,5(10)-estratrieno son disueltos en 1 ml de piridina  
 seca y se agregan 120 mg de cloruro de isovalerilo. Se -  
 20 deja reposar durante 24 horas, se recoge con solución -  
 acuosa de ácido oxálico y con éter, se lava con agua a -  
 neutralidad, se seca la fase etérea y se concentra. Des -  
 pués de cromatografiar sobre placas de cromatografía en

capa delgada analíticas se obtienen 55 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(0-isovaleril-glicoliloilo)-3-metoxi-1,3,5(10)-estratrieno.

#### EJEMPLO 25

5                    500 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-3-ol son disueltos en 5 ml de colidina seca, se añaden 180 mg de 4-dimetilaminopiridina y, enfriando con hielo y bajo nitrógeno, se agregan 2,2 g de cloruro de 0-undecanoil-glicolilo. Se calienta durante 3 horas a -  
10    70°C, se incorpora con agitación en solución acuosa de ácido oxálico, se recoge con éter y se agita durante 30 minutos con solución acuosa en exceso de bicarbonato de sodio a 10°C. Después de lavar, secar y concentrar la fase etérea se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtie  
15    nen 420 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(0-undecanoil-glicoliloilo)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol.

#### EJEMPLO 26

20                    200 mg de  $17\alpha$ -etinil-3-ciclopentiloilo- $17\beta$ -hidroxi-1,3,5(10)-estratrieno son disueltos en 2 ml de colidina seca, con enfriamiento con hielo y bajo nitrógeno se agregan 100 mg de 4-dimetilamino-piridina y 650 mg de cloruro de 0-undecanoil-glicolilo y se calienta a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar se agregan 122 mg de 4-dimetilaminopiridina y posteriormente se añaden 1 ml de -  
25    colidina y 650 mg de cloruro de ácido. Se calienta nueva-

mente durante 12 horas a 80°C. Tras enfriar se recoge en éter, se lava con solución acuosa de ácido oxálico y con agua a neutralidad. Después de secar y concentrar, el residuo oleoso es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 95 mg de 17 $\alpha$ -etinil-3-ciclopentiloxi-17 $\beta$ -(0-undecanoil-glicoloiloxi)-1,3,5(10)-estratrieno en forma de aceite incoloro.

#### EJEMPLO 27

250 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-3-(propan-2-sulfoniloxi)-1,3,5(10)-estratrieno son disueltos en 2,5 ml de colidina seca y, enfriando con hielo y bajo nitrógeno, se añaden 125 mg de 4-dimetilamino-piridina y 900 mg de cloruro de 0-valeril-glicoloilo. Se calienta durante 6 horas a 90°C y tras enfriar se recoge con éter. Después de lavar y secar la fase etérea, se concentra y el residuo oleoso se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 190 mg de 17 $\alpha$ -etinil-3-(isopropilsulfoniloxi)-17 $\beta$ -(0-valeril-glicoloiloxi)-1,3,5(10)-estratrieno.

#### EJEMPLO 28

100 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -glicoloiloxi-4-estren-3-ona son disueltos en 1 ml de una mezcla de benceno y trietilamina. Con agitación se añaden a esta solución a la temperatura ambiente 0,15 ml de cloruro de isopropilsulfonilo. La mezcla de reacción se deja reposar durante 16 horas, se vierte sobre hielo y después de descomposi-

ción del cloruro de ácido en exceso se recoge en éter. Se lava a neutralidad, se concentra en vacío, el residuo se recoge en benceno y se filtra sobre gel de sílice. Se obtienen 120 mg de  $17\alpha$ -etnil- $17\beta$ -(0-isopropil-sulfonil-glicoliloiloxi)-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 29

500 mg de  $17\alpha$ -etnil- $17\beta$ -hidroxi-4-androsten-3-ona son disueltos en 5 ml de colidina y hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 26 con cloruro de 0-undecanoil-glicoliloilo. Se obtienen 370 mg de  $17\alpha$ -etnil- $17\beta$ -(0-undecanoil-glicoliloiloxi)-4-androsten-3-ona.

#### EJEMPLO 30

250 mg de  $3\beta$ -acetoxi- $17\alpha$ -etnil- $17\beta$ -hidroxi-4-estreno son disueltos en 2,5 ml de colidina seca y se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 26 con cloruro de 0-undecanoil-glicoliloilo. Se obtienen 160 mg de  $3\beta$ -acetoxi- $17\alpha$ -etnil- $17\beta$ -(0-undecanoil-glicoliloiloxi)-4-estreno.

#### EJEMPLO 31

500 mg de  $17\beta$ -(0-acetil-glicoliloiloxi)- $17\alpha$ -etnil-4-estren-3-ona son disueltos en 15 ml de dioxano; se agregan 1 ml de ortoéster etílico de ácido fórmico y 1,2 g de ácido para-tolueno-sulfónico y se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas. Luego se agregan 0,5 ml

de piridina, el producto es precipitado en hielo/agua y filtrado con succión. El producto bruto es disuelto en benceno y filtrado sobre un poco de gel de sílice. El dienoéster (3-etoxi-3,5-dieno) obtenido es añadido a una solución hirviendo de 50 ml de benceno, 0,5 ml de ciclopentanol y 10 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. En el espacio de 30 minutos se separan por destilación 5 ml de solución y a la solución caliente se añaden 0,15 ml de piridina. Tras enfriar se concentra en vacío, el residuo se recoge en cloruro de metileno, se mezcla con poco metanol y se concentra en vacío. Se obtienen 125 mg de 17 $\beta$ -(0-acetil-glicoliloiloxi)-17 $\alpha$ -etinil-3-ciclopentiloxi-3,5-estradieno de punto de fusión 143-156°C.

#### EJEMPLO 32

500 mg de 17 $\alpha$ -etinil-18-etil-4-estren-3-ona son añadidos bajo nitrógeno a una solución de 1 g de ácido 3-metoxiundecanodioiloiloxi-propiónico y 310 mg de anhídrido de ácido trifluoroacético en 10 ml de benceno. Después de reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente la solución es mezclada con 1 ml de metanol y concentrada en vacío. Después de cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen 280 mg de 17 $\alpha$ -etinil-18-etil-17 $\beta$ -[3-(metoxiundecanodioiloiloxi)-propioniloxi]-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 33

500 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-15 $\alpha$ ,

16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona son hechos reaccionar con ácido crotónico análogamente al Ejemplo 1. Se obtienen 260 mg de 17 $\beta$ -(O-propionil-glicoliloiloxi)-17 $\alpha$ -etinil-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona.

5 EJEMPLO 34

500 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-15 $\beta$ , 16 $\beta$ -metilen-4-estren-3-ona son hechos reaccionar con ácido crotónico tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 370 mg de 17 $\beta$ -(O-propionil-glicoliloiloxi)-17 $\alpha$ -etinil-18-metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 35

En 20 ml de benceno se disuelven 725 g de ácido 4-acetoxi-butírico y se separan por destilación 5 ml de benceno. Tras añadir 1,1 g de anhídrido de ácido trifluoroacético se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Bajo nitrógeno se añade luego 1 g de 4,6 dicloro-17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona y se agita durante 36 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacciones es descompuesta con metanol y concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 470 mg de 17-(4-acetoxi-butiriloxi)-4,6-dicloro-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona.

EJEMPLO 36

250 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4,9(10),11(12)-

estratrien-3-ona son hechos reaccionar análogamente al -  
Ejemplo 7 con ácido 3-acetoxi-propiónico. Se obtienen -  
110 mg de  $17\beta$ -(3-acetoxi-propioniloxi)- $17\alpha$ -etinil-4,9(10),  
11(12)-estratrien-3-ona.

5 EJEMPLO 37

250 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -hidroxi-18-metil-4,9(10),  
11(12)-estratrien-3-ona son hechos reaccionar análogamen-  
te al Ejemplo 9 con cloruro de etoxioxalilo. Se obtienen  
190 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(etoxi-oxaliloxi)-18-metil-4,9(10),  
10 11(12)-estratrien-3-ona.

EJEMPLO 38

1,6 g de monoéster etílico de ácido malónico -  
son disueltos en 10 ml de benceno y, bajo nitrógeno, se -  
separa por destilación algo de benceno. Tras enfriar a la  
15 temperatura ambiente se agregan 1,27 g de anhídrido de -  
ácido trifluoroacético, y se continúa agitando a la tem-  
peratura ambiente durante 30 minutos. Enfriando con hie-  
lo se agrega luego 1 g de 17-hidroxi-4-pregnen-3,20-dio-  
na. Después de agitar durante la noche, la solución de -  
20 reacción es descompuesta con metanol y concentrada en va-  
cío, se incorpora con agitación en hielo/agua y se reco-  
ge con cloruro de metileno, la fase en cloruro de metile-  
no, la fase en cloruro de metileno se lava, se seca y se  
concentra. Se obtienen 130 mg de 17-(etoxi-maloniloxi)-  
25 4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 119-121°C (en -

diisopropiléter).

UV:  $\epsilon_{239} = 18.300$ .

#### EJEMPLO 39

Análogamente al Ejemplo 38 se hace reaccionar 1 g  
 5 de 17-hidroxi-19-nor-4-pregnen-3,20-diona con monoéster etí-  
 lico de ácido malónico. Después de tratamiento se obtienen  
 270 mg de 17-(etoxi-maloniloxi)-19-nor-4-pregnen-3,20-diona  
 de punto de fusión 121-122°C (en etanol).

UV:  $\epsilon_{239} = 17.500$ .

#### 10 EJEMPLO 40

A una solución de 500 mg de 17-hidroxi-6 $\alpha$ -metil-  
 4-pregnen-3,20-diona en 5 ml de cloruro de metileno seco se  
 añade bajo nitrógeno una solución recientemente preparada -  
 de 436 mg de anhídrido de ácido acetoxi-glicólico en éter -  
 15 seco. Tras añadir 5  $\mu$ l de ácido perclórico al 60% se deja  
 reposar durante 24 horas, se descompone con metanol la solu-  
 ción de reacción y se concentra en vacío a la temperatura -  
 ambiente, con el fin de evitar un desdoblamiento del com -  
 puesto 3-enólico no deseado, contenido en la mezcla. El re-  
 20 siduo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtiene  
 17-(O-acetil-glicoliloxi)-6 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona.

#### EJEMPLO 41

A 20 ml de benceno se añaden 530 mg de ácido 3-

acetoxi-propiónico y se separan por destilación 5 ml de benceno. Luego se agregan 770 mg de anhídrido de ácido trifluoroacético y se deja reposar durante 1 hora a la temperatura ambiente. Tratando con nitrógeno gaseoso se agrega 1 g de -  
5 6-cloro-17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona. Se deja reposar durante 36 horas a la temperatura ambiente, se descompone con metanol, se lava con solución de bicarbonato de sodio y se concentra en vacío. El residuo es disuelto en 5 ml de cloruro de metileno y 5 ml de metanol, es mez-  
10 clado con lejía de potasa etanólica y, bajo nitrógeno, se deja reposar durante 3 horas a +5°C. Después de acidificar con ácido acético se añade éter y se lava a neutralidad. - Tras secar y concentrar, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 430 mg de 17-(3-acetoxi-propioniloxi)-6-cloro-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona  
15 de punto de fusión 196-198°C (en acetato de etilo).  
UV:  $\epsilon_{283} = 16.900$ .

#### EJEMPLO 42

En 20 ml de benceno se suspenden 375 mg de ácido  
20 tiodiglicólico y se añaden 500 mg de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 1 hora se añaden 400 mg de 4,6-dicloro-17-hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, se -  
25 ajusta a pH 8 con lejía de sosa y se extrae con éter. La fase acuosa es luego acidificada con ácido sulfúrico 2 n, el

producto precipitado es llevado a disolución con metanol y calentado bajo reflujo durante 1 hora. Tras enfriar se elimina el metanol en vacío y el producto precipitado se filtra con succión. Se lava con agua hasta que se haya eliminado el ácido tiodiglicólico. Se seca en vacío y se obtienen 260 mg de 17-(carboximetiltioacetoxi)-4,6-dicloro-4,6-pregnadien-3,20-diona.

#### EJEMPLO 43

500 mg de 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona son disueltos en 5 ml de colidina seca y, enfriando con hielo y tratando con nitrógeno gaseoso, se añaden 800 mg de cloruro de  $\alpha$ -acetoxi-isobutirilo. Se calienta durante 3 horas a 70°C, se enfría, se añaden posteriormente 2 ml de colidina, se añaden 180 mg de 4-dimetilamino-piridina y nuevamente 0,8 g de cloruro de ácido. Después de calentar adicionalmente a 70°C durante 16 horas, se enfría y se trata análogamente al Ejemplo 12. Se obtienen 270 mg de 17 $\beta$ -(O-acetil-dimetilglicoliloiloxi)-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona.

#### EJEMPLO 44

50 mg de 17-(carboximetiltio-acetoxi)-4,6-dicloro-4,6-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 5 ml de mezcla de éter/tetrahidrofurano y se añade una solución etérea de diazometano. Se deja reposar durante 1 hora, se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice. Se ob-

tienen 51 mg de 4,6-dicloro-17-(metoxicarbonilmetiltio-ace  
toxi)-4,6-pregnadien-3,20-diona.

#### EJEMPLO 45

500 mg de 6-cloro-17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-  
5 pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con cloruro de  
etoxioxalilo análogamente al Ejemplo 9. Se obtienen 420 mg  
de 17-(etoxioxaliloxi)-6-cloro-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-pregna -  
dien-3,20-diona de punto de fusión 193°C (en diisopropi -  
léter).

#### 10 EJEMPLO 46

Solución oleosa para la inyección intramuscular con efecto  
largamente mantenido.

La solución para inyección es formulada según mé  
todos usuales en condiciones estériles a partir de los si-  
15 guientes componentes:

5000 mg de 17 $\alpha$ -etinil-18-metil-17 $\beta$ -(0-undecanoil-  
glicolcoiloxi)-4-estren-3-ona son disueltos en una mezcla -  
de aceite de ricino/benzoato de bencilo (6:4) hasta 100 ml.  
La solución es envasada en porciones cada una de 1 ml de -  
20 ampollas, cada una de 1 ml de ampollas, cada una de las -  
cuales contiene 50 mg de sustancia activa.

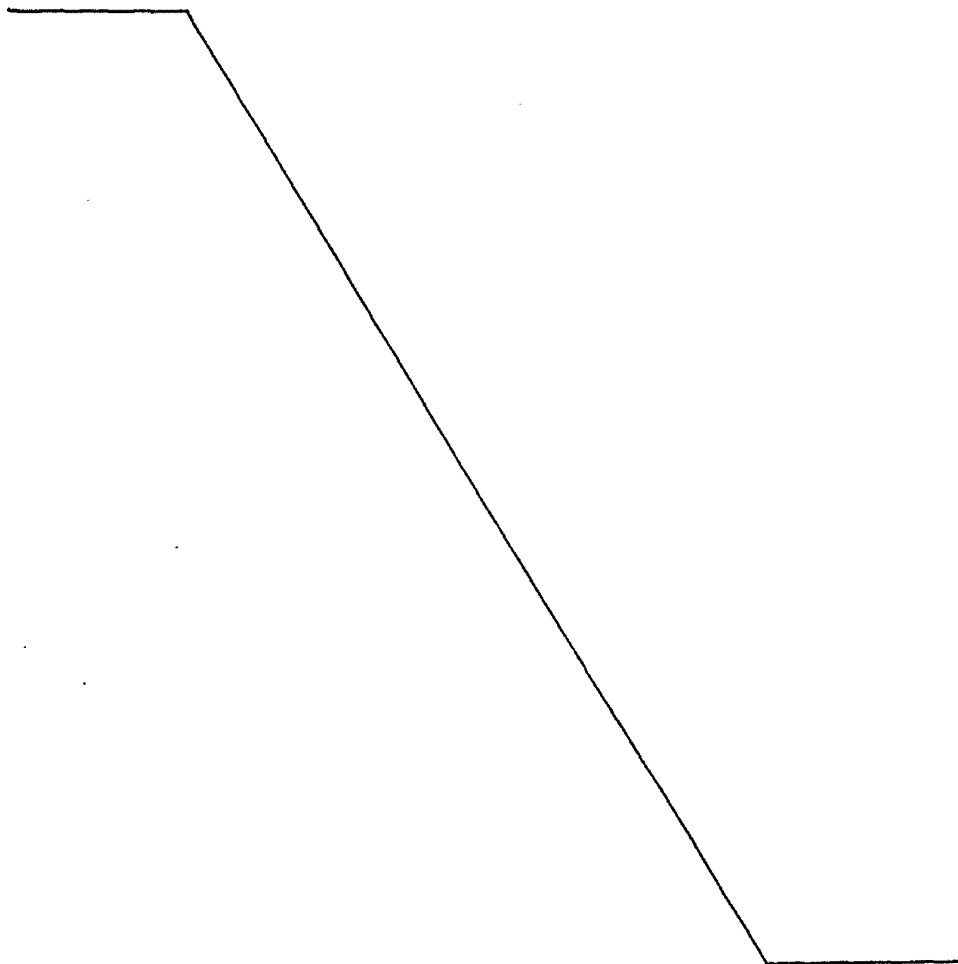
#### EJEMPLO 47

Suspensión de cristales para la inyección intramuscular con

efecto largamente mantenido.

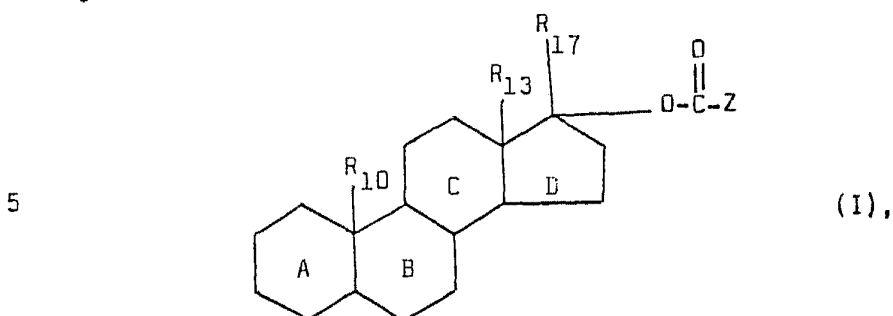
La suspensión es preparada según procedimientos -  
conocidos y esterilizada.

2.000 mg de  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -(O-heptanoil-glicoloi  
5 loxi)-18-metil-4-estren-3-ona con un tamaño de granos de -  
< 20  $\mu\text{m}$  son suspendidos hasta 100 ml en una solución fisiol  
lógica de sal común que contiene 85 mg de Myrj 53<sup>R</sup>. La sus  
pensión es envasada en ampollas en porciones cada una de 1  
ml y es esterilizada. Cada ampolla contiene 20 mg de sus -  
10 tancia activa.



- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de los ésteres de esteroides de liberación retardada de la fórmula general I



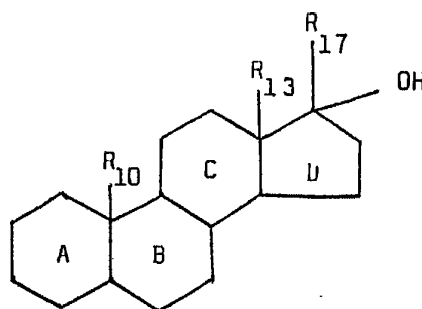
en donde los anillos A, B, C y D pueden estar sustituidos de cualquier modo (usual);  $R_{10}$  significa hidrógeno o metilo;  $R_{13}$  significa alcohol inferior con 1 a 3 átomos de carbono;  $R_{17}$  significa alquilino en posición  $17\alpha$  o acetilo en posición  $17\beta$ ; Z significa X-OH, Y-CO-OH, X-O-CO-Y-CO-OH, X-O-CO-R, Y-CO-OR, X-O-CO-Y-CO-OR ó X-O-SO<sub>2</sub>-R teniendo X los significados de un grupo alcohileno con 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado eventualmente interrumpido con átomos de O ó S, pudiendo los grupos ramificados, igual que los grupos terminales, estar sustituidos con -OH, -O-CO-R ó -O-SO<sub>2</sub>-R y teniendo Y el significado de un enlace directo, de una cadena carbonada recta o ramificada, eventualmente interrumpida por un átomo de O ó S, de 1 a 3 átomos de carbono cuando Y está unido a través de -O-CO- con el radical esteroide o de 1-16 átomos de carbono cuando Y está unido a través de -O-CO- con

10

15

20

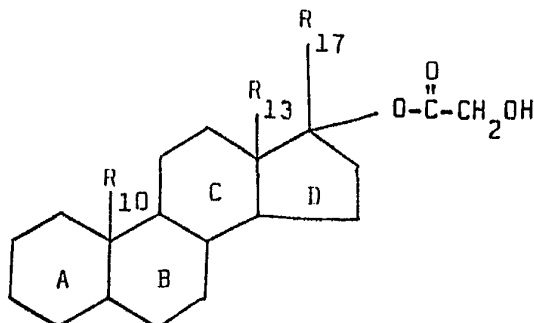
X, o un grupo 1,4-fenileno, 1,4-ciclohexileno o 1,3-ciclopentileno sustituido eventualmente con alcohol inferior de 1 a 2 átomos de carbono o grupos disustituídos en 1,2 ó 1,3 análogos, y R significa un radical hidrocarbonado con hasta 22 átomos de carbono eventualmente sustituido, caracterizado porque se esterifican correspondientes alcoholes esteroides de la fórmula general IV



(IV),

en donde los anillos A, B, C y D pueden estar sustituidos de modo usual y  $R_{10}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{17}$  tienen los significados indicados en la fórmula I.

2.- Procedimiento, según reivindicación anterior, caracterizado porque para la preparación de ésteres de esteroides de la fórmula general Ia



(Ia),

en donde los anillos A, B, C y D pueden estar sustituidos de cualquier modo (usual),  $R_{10}$  significa hidrógeno o metilo,  $R_{13}$  significa alcohol inferior con 1 a 3 átomos de carbono y  $R_{17}$  significa alquínilo en posición  $17\alpha$  o acetilo en posición  $17\beta$ , se hacen reaccionar correspondientes alcoholes esteroides de la fórmula general IV con ácido crotónico en presencia de anhídrido de ácido trifluoroacético para formar el 17-éster de ácido crotónico, después de proteger grupos ceto eventualmente presentes, preferiblemente por cetalización, se oxida con permanganato de potasio en presencia de ácido fórmico a temperaturas alrededor del punto de congelación para formar el 2,3-éster de ácido dihidroxi-butírico, se desdobla por oxidación con peryodato para formar el 17-ácido glioxílico, se reduce el 17-éster de ácido glioxílico de modo usual con boranato de metal alcalino o con triter-butoxialanato de litio para formar el 17-éster de ácido glicólico y eventualmente se ponen de nuevo en libertad grupos ceto protegidos presentes.

20                    3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ESTEROIDES DE LIBERACION RETARDADA".

Tal como se describe y reivindica en la presen-

te Memoria Descriptiva, que consta de cuarenta y seis ho  
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MC 1976

Carlos ...  
P.R.

