



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 668**

51 Int. Cl.:  
**C07J 1/00** (2006.01)  
**A61K 31/567** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06762874 .3**  
96 Fecha de presentación : **28.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1910398**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Derivados 17- $\alpha$ -sustituídos de estadiol con actividad de curación de heridas.**

30 Prioridad: **02.08.2005 IT MI05A1516**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.04.2011**

73 Titular/es: **Prime European Therapeutics S.p.A.  
In Forma Abbreviata EUTICALS S.p.A.  
Viale Bianca Maria 25  
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Ashcroft, Gillian;  
Brufani, Mario;  
Ceccacci, Francesca;  
Farina, Paolo, Maria;  
Filocamo, Luigi;  
Garofalo, Barbara;  
Joudioux, Roberta;  
Maggi, Adriana;  
Marini Bettolo, Rinaldo y  
Migneco, Luisa, Maria**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 668 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de estradiol  $17\alpha$ -sustituido, con una acción de curación de heridas. En particular, la invención se refiere a estradiol, o un 3-éter o 3-éster del mismo, sustituido en su posición  $17\alpha$  con un grupo 5-hidroxipentilo, penten-1-ilo o pentin-1-ilo, posiblemente esterificado, que es útil para la preparación de productos medicinales diseñados para promover la curación de heridas.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se sabe a partir de G. S. Ashcroft et al., 1997; Nat. Med. 3(11) 1209-15 (Ashcroft et al. 1997) que los estrógenos aceleran la curación de heridas asociada con un aumento en los niveles del factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). G. S. Ashcroft et al., Am. J. Pathol. 1999; 155, 1137-1146 (Ashcroft et al. 1999) observaron también que el procedimiento de curación de heridas se ralentiza con la edad, y que el tiempo de curación de heridas disminuye después de la aplicación de estrógenos tópicos. El documento WO-A-98/03180 describe las propiedades de curación de heridas de etinilestradiol.

La curación de una herida comprende tres fases solapantes: inflamación, formación de tejido y modelado de tejido. Esto comprende una serie de acontecimientos que implican citocinas secretadas por plaquetas, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y células epidérmicas sobre las que los estrógenos pueden actuar para promover la curación de heridas (Y. M. Bello et al. JAMA, 2000; 283, 716-718). En particular, se ha observado una notable reducción en el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) en mujeres ancianas, en comparación con los niveles encontrados en las heridas de mujeres jóvenes.

Una recapitulación de la acción de los estrógenos sobre la piel, publicada por M. G. Shah et al. en Am. J. Clin. Dermatol. 2001; 2(3): 143-50, describe el uso tópico de estradiol al 0,01% y estriol al 0,3%.

Modelos animales experimentales, bioquímicos y farmacológicos, confirman que los estrógenos promueven la reparación de la piel dañada. En particular, se ha demostrado que los fibroblastos cultivados de la dermis de mujeres ancianas secretan una menor cantidad de TGF- $\beta$  que los fibroblastos de mujeres jóvenes, y que la adición de estrógenos a los cultivos de fibroblastos aumenta la cantidad de TGF- $\beta$  producido al mismo nivel en los fibroblastos tanto de mujeres jóvenes como ancianas.

G. J. Gendimenico et al., en Arch. Dermatol. Research; (2002): 294(5), 231-6, demostraron que tanto el  $17\alpha$ -estradiol como el  $17\beta$ -estradiol reparan la piel dañada por el sol de ratones sin pelo.

G. S. Ashcroft et al., en J. Clin. Investigation (2003), 111, 1309-18 (Ashcroft et al. 2003a), publicaron los resultados de experimentos de curación de heridas *in vivo* en ratones que carecían del gen FIM (Factor Inhibidor de la migración de Macrófagos), lo que demuestra que la inflamación excesiva y el fenotipo asociado con la reducción de estrógeno se invierte en ausencia de FIM, y los resultados de experimentos paralelos *in vitro*, que demuestran una mayor reducción en la producción de FIM mediada por estrógeno mediante macrófagos murinos activados.

Finalmente, G. S. Ashcroft et al., en Am. J. Clin. Dermatol. (2003), 4(11), 737-43 (Ashcroft et al. 2003b), describieron el papel potencial de los estrógenos en la curación de heridas.

Todos estos datos indican que los estrógenos son un factor de control hormonal importante en la producción y secreción del factor de crecimiento TGF- $\beta$  mediante los fibroblastos dérmicos.

El estradiol ( $17\beta$ -estradiol) y estriol, usados por vía tópica, promueven la curación de heridas (Ashcroft et al. 2003b).

Sin embargo, el estradiol posee actividad estrogénica sistémica, incluso si se administra sobre la piel, de manera que el producto se administra también por esa vía usando sistemas transdérmicos terapéuticos (STT). Un estudio de la permeación, penetración y metabolismo del estradiol administrado por la vía cutánea se publicó recientemente por A. Mahmud et al. en Skin Pharmacol. Physiol. (2005), 18(1). (Mahmud et al. 2005). El estriol es mucho menos activo que el estradiol, aunque debe usarse a concentraciones 30 veces mayores para que sea eficaz, como se describe en Shah et al. 2001.

Como un impedimento para la curación de heridas en personas ancianas plantea un gran problema en términos de costes, morbilidad y mortalidad, como se indica en Ashcroft et al. 2003b, es importante proporcionar nuevos agentes estrogénicos capaces de acelerar el procedimiento de curación de heridas que puedan usarse cuando dicha aceleración es útil para fines terapéuticos y tengan un bajo potencial de actividad sistémica.

**TÉCNICA ANTERIOR**

El documento US 3.265.718, que se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia, describe esteroides aromáticos sustituidos en la posición  $17\alpha$  con un grupo 3-hidroxi-1-propinilo o 3-hidroxi-1-propenilo, opcionalmente esterificado. Se indica una actividad reductora del colesterol predominante sobre la actividad estrogénica para estos compuestos.

5 El documento US 3.303.205, incorporado también en el presente documento en su totalidad por referencia, desvela un procedimiento para la introducción de un grupo hidroxialquilo que contiene al menos tres átomos de carbono lineales en la posición  $17\alpha$  de un esteroide, obteniendo derivados espiro en la posición 17-esteroide. Por esta razón, dicho documento sólo describe derivados de  $17\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinilo-) y  $17\alpha$ -(4-hidroxi-1-propenilo-) esteroide, incluyendo estradiol.

10 R. P. Boivin et al. (J. Med. Chem. 2000, 43, 4465-78) describen  $17\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinilo-)estradiol y  $17\alpha$ -(3-bromopropin-1-il)estradiol debido a su efecto inhibidor sobre sulfatasa esteroide, que es alto en el caso del derivado 3-bromo, y muy bajo en el caso del derivado 3-hidroxi.

El Garrouj et al. (J. Med. Chem. 1993, 36, 2973-83) describen  $17\alpha$ -(4-hidroxi-1-propinilo-)estradiol y  $17\alpha$ -(8-hidroxi-1-propinilo-)estradiol como intermedios en la preparación de marcadores para el receptor de estrógeno, siendo estos marcadores sus bromoacetatos 4' y 8'.

15 Los derivados de estradiol sustituidos en la posición  $17\alpha$  con un hidrocarburo  $\omega$ -hidroxilado que contiene 5 átomos de carbono no se describen en la bibliografía.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

20 Se ha descubierto ahora que los derivados de estradiol sustituidos en la posición  $17\alpha$  con un hidrocarburo  $\omega$ -hidroxilado que contiene 5 átomos de carbono, y los  $\omega$ -ésteres de los mismos, tienen excelente actividad de curación de heridas. En particular, se ha observado que el  $17\alpha$ -(5-acetoxipentil-1-il)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol tiene un efecto notable sobre el procedimiento de curación de heridas.

Se ha descubierto también que el efecto de curación de heridas puede observarse a través de todos los parámetros que predicen una actividad de curación de heridas, tales como reducción del área de la herida, reducción de los macrófagos en el área de la herida, y reducción de todos los parámetros de inflamación, especialmente FIM y TGF- $\beta$ .

25 Finalmente, se ha descubierto que los derivados de estradiol sustituidos en la posición  $17\alpha$  con un hidrocarburo  $\omega$ -hidroxilado que contiene 5 átomos de carbono, y los  $\omega$ -ésteres de los mismos, están prácticamente desprovistos de actividad estrogénica sistémica, o que dicha actividad es tan baja que no acarrea un riesgo potencial de efectos secundarios estrogénicos o feminizantes.

30 En lo siguiente, los derivados de estradiol sustituidos en la posición  $17\alpha$  con un hidrocarburo  $\omega$ -hidroxilado que contiene 5 átomos de carbono, y los  $\omega$ -ésteres de dichos derivados, se denominarán "derivados de estradiol  $17\alpha$ -C5-hidroxi- $\omega$ -hidroxilado".

El término "alquilo inferior", denominado "Alc", es un grupo alquilo lineal o ramificado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo ("Me") o etilo ("Et").

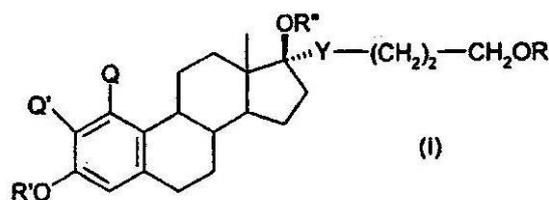
El término "alcoxi inferior" es un grupo AlCO, en particular MeO o EtO, como se ha definido anteriormente.

35 El término "alcanoilo inferior", denominado "Alc" o "Alc'" es el resto acilo de un ácido monocarboxílico, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, valeroilo, pivaloilo.

40 El término "acilo", denominado "Ac", es el resto acilo de un ácido monocarboxílico insaturado que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, el resto acilo de un ácido monocarboxílico saturado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, estando dichos restos acilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, fenilo, toliilo, xililo, metoxifenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, nitrofenilo, dimetoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o un resto acilo de un ácido haloalcanoico que contiene de 2 a 5 átomos de carbono.

**DESCRIPCION DETALLADA**

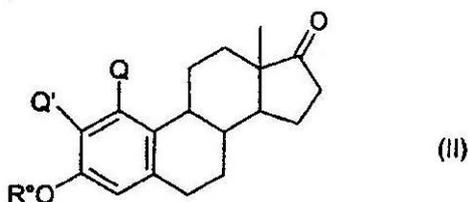
De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a nuevos derivados de estradiol sustituidos en la posición  $17\alpha$  con un hidrocarburo  $\omega$ -hidroxilado que contiene 5 átomos de carbono y a sus  $\omega$ -ésteres, de fórmula I



5

en la que Q es hidrógeno o metilo, Q' es hidrógeno, metilo o alcoxi inferior, R es hidrógeno o acilo, R' es hidrógeno, alcanoilo inferior o R' es un grupo que es un grupo alquilo inferior o cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) y R'' es hidrógeno o un grupo alcanoilo inferior, Y es un grupo etileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), un grupo etenileno (-CH=CH-) o un grupo etinileno (-C≡C-), y a los que también pueden estar presentes dobles enlaces en la posición 6, en la posición 8, en la posición 9(11) o en las posiciones 6- y 8-esteroide.

Los compuestos de fórmula I, opcionalmente  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$ , en los que Y es etinileno, pueden prepararse como se desvela en el documento US 3.265.718, usando *n*-pent-1-in-5-ol (en el presente documento denominado "5-pentinol") en lugar de alcohol propargílico, tratando un derivado 17-oxo de fórmula II



10

opcionalmente  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$ , en la que R<sup>0</sup> es hidrógeno, un grupo protector P<sup>0</sup> estable en condiciones alcalinas o el grupo R'a, con el derivado de metal alcalino del derivado 5-pentinol, de fórmula III



en la que R es como se ha definido anteriormente,

15

e hidrolizando la mezcla de reacción.

La reacción entre el 17-oxoesteroide y el derivado de metal alcalino del compuesto III se realiza a temperatura ambiente, en un disolvente inerte anhidro.

20

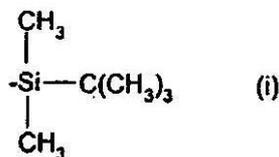
Típicamente, el derivado del compuesto III en el que R es H o un grupo protector estable frente a álcalis, con un metal alcalino, preferentemente litio, sodio o potasio, se prepara *in situ* a partir de 5-pentinol con el metal seleccionado, o un derivado del mismo, por ejemplo, con amoniaco o un hidrocarburo, tal como amida sódica, amida potásica o butillitio, en un disolvente anhidro.

25

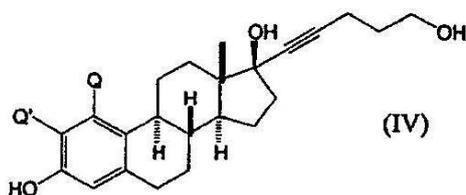
Los compuestos de partida de fórmula II, opcionalmente  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$ , se desvelan en el documento US 3.265.718 o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica. En particular, la preparación de los compuestos de fórmula II en la que R' es un grupo protector P<sup>0</sup> puede realizarse de acuerdo con uno de los procedimientos descritos por T. W. Greene et al. en "Protecting groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Edición, J. Wiley & Sons, 1999" páginas 249-276. Los grupos protectores preferidos son 2-tetrahidropiranilo y *t*-butildimetilsililo. El estrona tetrahidropiranil éter se desvela en J. Org. Chem. 1979, 44, 1438 y el estrona *t*-butildimetilsilil éter se desvela en J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6190. Los éteres correspondientes de  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  estrona, de  $\Delta^{6,8}$  estrona (equilenino) y de sus derivados, se preparan de forma análoga.

30

El grupo protector estable frente a álcalis, tal como 2-tetrahidropiranilo o un grupo de sililación, en particular un grupo Si(Alc)<sub>3</sub>, en el que Alc es alquilo inferior, puede retirarse fácilmente en medio ácido. En los grupos Si(Alc)<sub>3</sub>, los tres grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes entre sí, en particular pueden ser tres grupos metilo o etilo o un grupo *t*-butilo y dos grupos metilo (es decir, un grupo *t*-butildimetilsililo (i)).

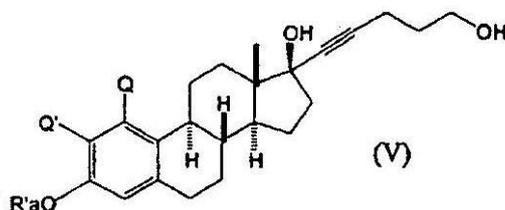


Quando el 17-oxoesteroide de partida tiene la fórmula II, en la que R<sup>0</sup> es hidrógeno o un grupo protector estable frente a álcalis, la reacción da un 17 $\alpha$ -(5-hidroxipentín-1-il)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol de fórmula IV



5 o los derivados  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$  correspondientes, que son ambos intermedios para la preparación de sus 3- y 17 $\beta$ -ésteres, en particular sus 5'-ésteres, y de principios activos interesantes con acción cicatrizante y actividad sistémica escasa o indetectable.

Quando el 17-oxoesteroide de partida tiene la fórmula I en la que R<sup>0</sup> es el grupo R'a, la reacción da un 17 $\alpha$ -(5-hidroxipentín-1-il)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula V



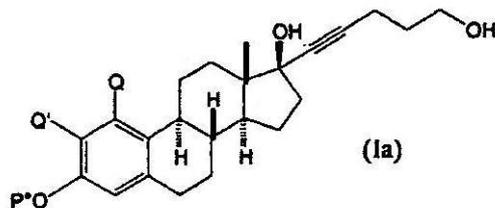
10 en la que R'a es como se ha definido anteriormente, o los derivados  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$  correspondientes, que son ambos intermedios para la preparación de sus 17 $\beta$ -ésteres, en particular sus 5'-ésteres, y de principios activos interesantes con acción cicatrizante y actividad sistémica escasa o indetectable.

15 Los compuestos de fórmula I resultantes, en los que Y es etileno, R y R'' son ambos hidrógeno y R' es diferente de alcanoilo inferior, pueden someterse a reacciones de acilación y desacilación, como se describe en el documento US 3.265.718, obteniendo los compuestos de fórmula I correspondientes, en los que al menos uno de los grupos R, R' y R'', como se han definido anteriormente, es un grupo éster.

20 De esta manera, por ejemplo, el grupo hidroxilo primario y el grupo fenol de un 17 $\alpha$ -(5-hidroxipentín-1-il)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula IV, o de un derivado  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$  del mismo, se esterifican fácil y simultáneamente, por tratamiento con un derivado reactivo de ácido alcanoico inferior, tal como cloruro o anhídrido, opcionalmente en presencia de una base orgánica terciaria, tal como piridina, a temperatura ambiente o a reflujo, dando los 3,5'-dialcanoatos inferiores correspondientes.

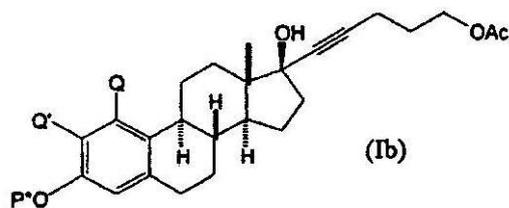
La esterificación selectiva del grupo 5'-hidroxilo primario del compuesto de fórmula IV o de un derivado  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$  del mismo puede realizarse calentando con un ácido libre, en particular un ácido carboxílico alifático inferior.

25 Sin embargo, la preparación de monoésteres en el grupo 5'-hidroxilo primario se realiza, preferentemente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II en la que R' es un grupo protector P<sup>0</sup>, con un derivado de metal alcalino protegido de 5-pentínol (III) con un, tratando después el producto intermedio resultante de fórmula (Ia)

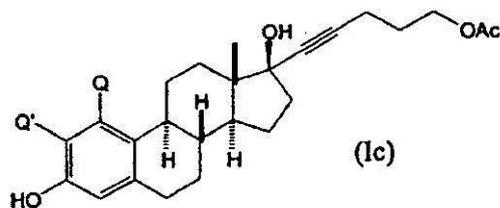


en la que P<sup>0</sup>, Q y Q' son como se han definido anteriormente, opcionalmente  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$ ,

30 con un derivado reactivo de ácido carboxílico de fórmula AcOH, en la que Ac es como se ha definido anteriormente y retirando finalmente el grupo P<sup>0</sup> del producto resultante de fórmula Ib



en un medio ácido, por ejemplo por tratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico, aislando un compuesto de fórmula Ic



en la que Q, Q' y Ac son como se han definido anteriormente.

5 En particular, el grupo Ac incluye los grupos alcanoílo inferiores definidos anteriormente y los grupos cloroacetilo, bromoacetilo, cloropropionilo, bromopropionilo, benzoílo, 4-metoxibenzoílo, 3,4-dimetoxibenzoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 3-ciclopropilpropionilo, 3-ciclopentilpropionilo, 3-carboxipropionilo, 3-metoxicarbonilpropionilo, 3-etoxicarbonil-propionilo, cinnamoílo, nicotinoílo, isonicotinoílo.

10 Los 5'-ésteres de fórmula Ic son principios activos interesantes con actividad cicatrizante y efectos secundarios sistémicos escasos o indetectables.

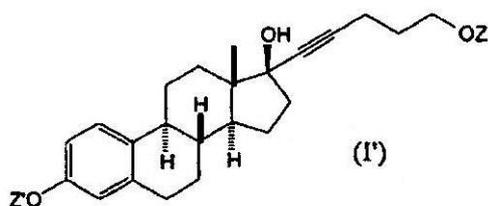
La esterificación del grupo hidroxilo terciario (17β-OH) se realiza en condiciones drásticas, mediante el calentamiento prolongado de la mezcla que comprende el compuesto (IV) y el derivado funcional de ácido R-OH, seguido de saponificación selectiva de los di- o triésteres resultantes, dando únicamente el 17-monoéster.

15 Los compuestos de fórmula I en la que Y es etenileno pueden prepararse por hidrogenación parcial del grupo etenileno. La hidrogenación puede realizarse en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón o hidróxido de paladio sobre carbonato de estroncio. Cuando la hidrogenación se realiza con hidruro de litio y aluminio, se obtiene el derivado trans.

20 Los compuestos de fórmula I en la que Y es etileno, o un derivado  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$  correspondiente de los mismos, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R<sup>0</sup> es diferente de hidrógeno, o un derivado  $\Delta^6$ ,  $\Delta^8$ ,  $\Delta^{9(11)}$  o  $\Delta^{6,8}$  de los mismos, con 5-trimetilsililoxi-n-pentillitio, de acuerdo con el procedimiento desvelado en el documento US 3.303.205 para la preparación de 17α-(3-hidroxi-n-propil)-estradiol y 17α-(3-hidroxi-n-butil)-estradiol. Típicamente, se hace reaccionar cloruro de 5-trimetilsililoxi-n-pentilo con litio finamente dividido en tetrahidrofurano, y la mezcla que contiene 5-trimetilsililoxi-n-pentillitio se añade con una solución de 17-oxoesteroide, en un disolvente usado convencionalmente en reacciones de Grignard, por ejemplo tetrahidrofurano, obteniendo el derivado de 17α-(5-hidroxi-n-pentil)-estradiol correspondiente.

25

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son aquellos de fórmula I'



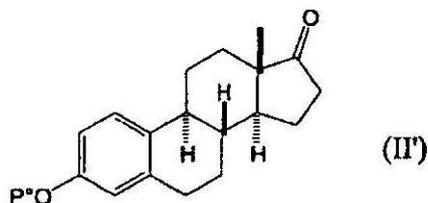
en la que cada Z y Z' es hidrógeno o alcanoílo inferior.

30 Los compuestos de fórmula I' en la que Z' es hidrógeno y Z es hidrógeno o alcanoílo inferior son particularmente interesantes.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación

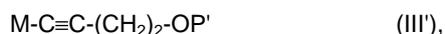
de los compuestos de fórmula I', que comprende:

(a) tratar la estrona 3-protegida de fórmula II'



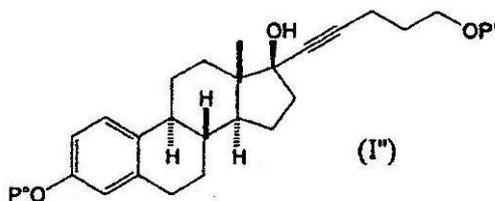
en la que P<sup>o</sup> es un grupo protector estable frente a álcalis,

5 con un derivado 5-pentínol con un metal alcalino de fórmula III',



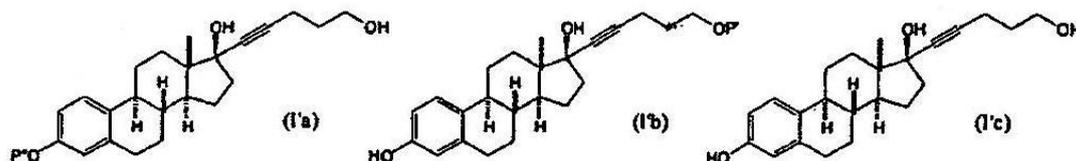
en la que M es un metal alcalino y P' es un grupo protector estable frente a álcalis,

(b) someter el compuesto resultante de fórmula



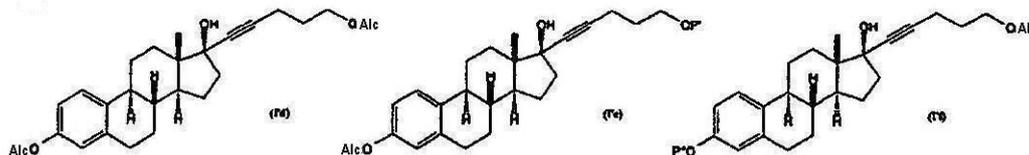
10 en la que P<sup>o</sup> y P' son como se han definido anteriormente,

a una desprotección total o parcial y recuperar un compuesto de fórmula I'a, I'b o I'c



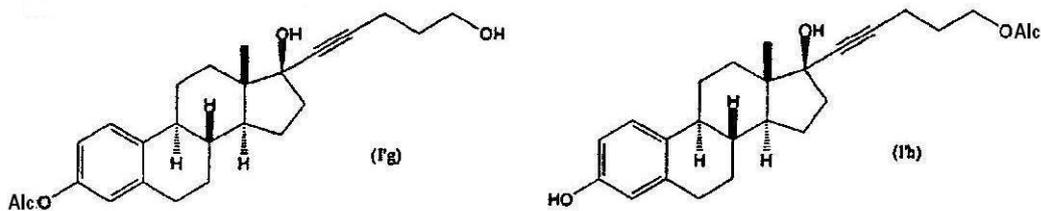
en las que P<sup>o</sup> y P' son como se han definido anteriormente;

15 (c) opcionalmente tratar el compuesto de fórmula I'a, I'b o I'c resultante con un derivado reactivo de un ácido alcanoico Alc-OH, obteniendo un compuesto de fórmula I'd, I'e o I'f



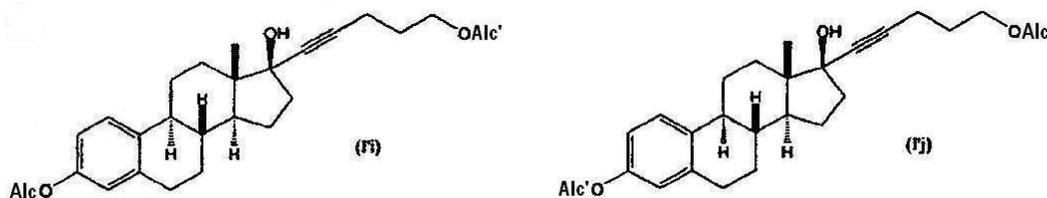
en las que P<sup>o</sup>, P' y Alc son como se han definido anteriormente;

(d) opcionalmente retirar el grupo protector P<sup>o</sup> o P' de los compuestos de fórmula I'e y I'f, obteniendo el compuesto de fórmula I'g o I'h



en las que Alc es como se ha definido anteriormente; y

(e) opcionalmente tratar el compuesto de fórmula l'g o l'h resultante, en el que Alc tiene el significado definido anteriormente, con un derivado reactivo de un ácido alcanoico Alc'-OH, obteniendo un diéster asimétrico de fórmula l'i o l'j



en las que Alc y Alc' son grupos alcanoilo inferiores diferentes entre sí.

Los grupos protectores P<sup>0</sup> y P', como se ha definido anteriormente, son estables en álcalis y pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Dichos grupos protectores estables en álcalis, tales como grupos 2-tetrahidropiraniilo o sililo, en particular grupos Si(Alc)<sub>3</sub>, en los que Alc es alquilo inferior y en los que los tres grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes, en particular tres grupos metilo o etilo o un grupo *t*-butilo y dos grupos metilo, pueden retirarse fácilmente con ácidos.

La preparación de 17-oxoesteroide II' 3-tetrahidropiraniil éter (P<sup>0</sup> = 2-tetrahidropiraniilo) o de 5-pentanol 5-tetrahidropiraniil éter para la preparación del derivado alcalino III' (P' = 2-tetrahidropiraniilo) puede realizarse tratando el compuesto II o III con dihidropirano como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 1438.

La preparación de derivados sililo de 17-oxoesteroide II (P<sup>0</sup> = trialquilsililo) o de 5-trialquilsililo-1-pentino III''



puede realizarse tratando estrona o 5-pentanol con reactivos de sililación conocidos, por ejemplo cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, hexametildisilazano o cloruro de *t*-butildimetilsililo como describen T. W. Greene et al. en "Protecting groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, J. Wiley & Sons, 1999", páginas 113-148. La retirada de dichos grupos de sililación también se desvela en el mismo.

En la etapa (a) del procedimiento de la presente invención, el compuesto III' generalmente se prepara *in situ*. Típicamente, la estrona 3-protégida y 5-pentanol protegido se hacen reaccionar en un disolvente adecuado para las reacciones de Grignard, por ejemplo tetrahidrofurano, a baja temperatura, por ejemplo de -70 a -80°C, en presencia de butillitio disuelto en un disolvente de hidrocarburo, tal como hexano o ciclohexano.

Los compuestos de fórmula II' y III' en las que P<sup>0</sup> y P' son iguales, se usarán para la preparación de un compuesto de fórmula I' en la que Z y Z' son ambos hidrógeno, mientras que los compuestos de fórmula II' y III' en las que los grupos protectores P<sup>0</sup> y P' son diferentes y retirables en condiciones diferentes, se usarán para la preparación de un compuesto de fórmula I', en la que uno de Z y Z' es hidrógeno que está sustituido, por ejemplo esterificado, y el otro es un grupo protector que se retira posteriormente.

Cuando los grupos protectores P<sup>0</sup> y P' son diferentes, P<sup>0</sup> es preferentemente 2-tetrahidropiraniilo, que puede retirarse fácilmente con ácido *p*-toluenosulfónico, y P' es preferentemente *t*-butildimetilsililo (TBDMS), que puede retirarse selectivamente en presencia de un grupo tetrahidropiraniilo, por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio, de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6190.

Para la preparación de los compuestos de fórmula I' más interesantes, en los que Z' es hidrógeno y Z es hidrógeno o alcanoilo inferior, en el compuesto de partida II' P<sup>0</sup> es tetrahidropiraniilo y P' es TBDMS.

Al final de la etapa (a) se obtiene un compuesto de fórmula I".

En la etapa (b), el compuesto de fórmula I" se somete a una desprotección total o parcial.

En el caso de la desprotección parcial, es necesario usar un compuesto de fórmula I" en la que los sustituyentes P<sup>o</sup> y P' sean grupos protectores estables en álcalis, diferentes entre sí y retirables selectivamente.

5 Preferentemente, el sustituyente a retirar en primer lugar es el grupo TBDMS y el otro es el grupo 2-tetrahidropiraniilo.

10 En particular, un compuesto de fórmula I" en la que P<sup>o</sup> es tetrahidropiraniilo y P' es TBDMS se hace reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio. Típicamente, una solución de tetrahidrofurano de dicho compuesto se trata en frío con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio y se deja a 20-30°C durante aproximadamente dos horas, hasta la desaparición del producto de partida. Después de la desprotección se obtiene un compuesto de fórmula I'a.

Cuando un compuesto de fórmula I" en la que P<sup>o</sup> es TBDMS y P' es tetrahidropiraniilo, dicho compuesto se hace reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio como se ha ilustrado anteriormente. Después de la desprotección se obtiene un compuesto de fórmula I'b.

15 En el caso de la desprotección total, puede usarse un compuesto de fórmula II" en la que los sustituyentes P<sup>o</sup> y P' sean grupos protectores estables en álcalis idénticos, por ejemplo un grupo tetrahidropiraniilo o un radical -Si(Alc)<sub>3</sub>. Cuando la desprotección total se ha completado, se obtiene el compuesto de fórmula I'c, que es un producto final de fórmula I' en la que Z y Z' son ambos hidrógeno, aunque también un intermedio útil para la preparación de 3,5'-diésteres simétricos.

20 En la etapa (c), el producto de la etapa (b) se trata con un reactivo derivado del ácido Ac-OH. "Derivado reactivo" significa un derivado activo del ácido Ac-OH, que puede estar disponible en el mercado, tal como anhídrido acético, propiónico, butírico o valérico, o un derivado activo que puede prepararse por separado, tal como un cloruro de acilo o un éster activo, o por activación *in situ* con reactivos adecuados, tales como mercapto benzotiazol, dicitlohexilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP).

25 La reacción se realiza de acuerdo con procedimientos de esterificación convencionales. Típicamente, el compuesto I'a, I'b, o I'c se trata con un anhídrido Alc-OR-Alc en presencia de una base terciaria, tal como piridina a una temperatura de 20 a 40°C.

Al final de la esterificación del compuesto I'c, el 3,5'-diéster simétrico de fórmula I'd se obtiene y se recupera, puesto que es un producto final de fórmula I' en la que Z y Z' son grupos alcanoilo inferior idénticos.

30 Los compuestos I'b y I'a dan, respectivamente, 3-monoésteres 5'-protegidos de fórmula I'a y 5'-monoésteres 3-protegidos de fórmula I'f, que se someten a la etapa (d).

35 En la etapa (d), los grupos protectores de los 5'-monoésteres 3-protegidos y 3-monoésteres 5'-protegidos se retiran como se ha ilustrado anteriormente y los compuestos de fórmula I'g y I'h se recuperan de esta manera. Los compuestos I'g y I'h son productos finales de fórmula I'. En particular, el compuesto I'g es un producto de fórmula I' en la que Z es alcanoilo inferior y Z' es hidrógeno, y el compuesto I'h es un producto de fórmula I' en la que Z es hidrógeno y Z' es alcanoilo inferior, aunque ambos son intermedios útiles para la preparación de 3,5'-diésteres asimétricos cuando se someten a la etapa (e).

40 En la etapa (e), los compuestos de fórmula I'g y I'h se tratan con un derivado reactivo de un ácido alcanoico, Alc'-OH, diferente del ácido Alc-OH usado en la etapa (c). Cuando la esterificación se ha completado, se obtienen los ésteres asimétricos de fórmula I'i y I'j, que son productos finales de fórmula I' en la que Z y Z' son grupos alcanoilo inferior diferentes.

45 La actividad de dos compuestos de la invención, 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol y 17 $\alpha$ -(5-propanoil-oxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol, se determinó en un cultivo celular y en un modelo animal transgénico, usando ratones REE-luc hembra, adultos, que se ovariectomizaron o se operaron de forma simulada tres semanas antes del experimento. Este modelo permite evaluar la actividad anti-inflamatoria, el efecto sobre el receptor de estrógeno y la actividad de curación de heridas.

En los experimentos en cultivos celulares, los dos compuestos ensayados resultaron ser agonistas del receptor de estrógeno.

50 En el modelo animal, se usaron 2 animales por cada grupo experimental en el primer estudio. Los dos compuestos estudiados se comportaron como activadores del receptor de estrógeno, y demostraron actividad anti-inflamatoria y de curación de heridas. En un segundo estudio, se eligió 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-

3,17 $\beta$ -diol para una evaluación más detallada usando 5 animales por cada grupo experimental. Los resultados de este segundo estudio demostraron que el 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol es un compuesto con actividad estrogénica, activo en el procedimiento de curación de heridas, siendo dicha actividad cualitativamente diferente de la del estradiol, aunque la eficacia del efecto de curación de heridas es estadísticamente similar a la de la hormona natural.

Los estudios se realizaron sobre los siguientes grupos experimentales:

- animales no ovariectomizados, no tratados (segundo estudio únicamente);
- animales no ovariectomizados tratados con el compuesto de ensayo (100  $\mu$ l de una solución salina 100 nM por vía intradérmica *in loco* - segundo estudio únicamente);
- animales de control ovariectomizados (gránulo subcutáneo sin estrógenos e inyección intradérmica de solución salina);
- animales ovariectomizados tratados con estradiol (50  $\mu$ g/kg por gránulo implantado subcutáneo 24 horas antes de la cirugía);
- animales ovariectomizados tratados con el compuesto de ensayo (100  $\mu$ l de una solución salina 100 nM por vía intradérmica *in loco*).

Cada uno de los dos compuestos de ensayo se disolvió inmediatamente antes de su uso en etanol al 99%, y se preparó una solución madre 10 mM. Las diluciones sucesivas se realizaron en solución salina (NaCl al 0,9% en agua bi-distilada).

Se realizaron incisiones de 1 cm de longitud en los animales anestesiados para evaluar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos de ensayo. Dichas incisiones no se suturaron, para analizar el estado inflamatorio y la curación de heridas 3 días después de la cirugía. Las células marcadas con los anticuerpos especificados se contaron con el programa "imaging plus" en la herida, y la parte de dermis que la rodea. Los macrófagos se marcaron con Mac3. Los neutrófilos se marcaron con antiLy6g. En el primer estudio, los dos compuestos de ensayo presentaron una actividad cuantitativamente similar a la del estradiol.

La actividad sobre el receptor de estrógeno se evaluó por análisis fotométrico con una cámara de CCD después de 0, 24, 48 y 72 horas. Los animales se sacrificaron entonces, y el tejido que rodeaba la herida se retiró. En la herida cutánea, la actividad de los dos compuestos de ensayo era indistinguible de la del estradiol subcutáneo, confirmando de esta manera la actividad agonista sobre los receptores de estrógeno encontrada en las células cultivadas. El ensayo realizado con una cámara de CCD mostró también que en estas condiciones experimentales, el 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol no tiene un efecto estrogénico detectable en áreas distintas del área de administración (en particular, no presenta actividad uterotrónica), mientras que 17 $\alpha$ -(5-propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol realiza una ligera actividad sistémica.

Se prepararon secciones histológicas del tejido que rodeaba la herida para evaluar la actividad de curación de heridas. Para la preparación histológica, el tejido se fijó en formalina al 10% (en solución tampón) y se embebió en cera de parafina. Las secciones se tiñeron con hematoxilina-eosina, para evaluar el estado de inflamación y curación de heridas. Las secciones se usaron también para cuantificar el estado de infiltración de los macrófagos 4 días después de la herida, usando anticuerpos anti-Mac2, y para una tinción adicional diseñada para detectar el estado de curación de heridas y caracterizar las células presentes en el área de la herida. Los dos compuestos de acuerdo con la invención demostraron poseer una actividad de curación de heridas similar a la del estradiol.

En el segundo estudio, que evaluó la expresión de diversos marcadores de inflamación (FIM, CD74, TGF- $\beta$  y IL-6), se observó que el 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol tiene un perfil de efecto cualitativamente diferente de el del estradiol. La hormona natural demostró limitar la expresión de todas las proteínas de inflamación estudiadas, mientras que el compuesto de acuerdo con la invención inhibió significativamente la expresión de FIM, CD74 y TGF- $\beta$ , pero no de IL-6.

La diferencia cualitativa entre estradiol y el compuesto de acuerdo con la invención se confirmó por la evaluación comparativa de los dos compuestos sobre la expresión de los receptores de estrógeno  $\alpha$  y  $\beta$  (RE $\alpha$  y RE $\beta$ ) ilustrados por AM Brzowski et al. en "Molecular basis of agonism and antagonism in the strogen receptor" Nature 1997, 389, 753-758 (Brzowski 1997).

El 17 $\beta$ -estradiol y 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de acuerdo con la invención tienen efectos significativamente diferentes sobre la expresión de los receptores de estrógeno. Frente a una reducción significativa en el número de receptores  $\alpha$ , y una reducción visible (aunque no significativa) en los receptores  $\beta$ , provocada por la ovariectomía, el tratamiento con estradiol aumenta el número de células que se ensayan como

positivas para ambos receptores, aunque el  $17\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-enil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de acuerdo con la invención no actúa sobre el número de células que se ensayan como positivas para el receptor  $\alpha$ , y no reduce significativamente el número de células que expresan el receptor  $\beta$ .

5 Sobre la base de dichos hallazgos experimentales, los compuestos de acuerdo con la invención son agentes de curación de heridas potenciales de nueva generación, con notable actividad anti-inflamatoria y baja actividad estrogénica sistémica, o en cualquier acontecimiento por debajo de los límites de detección, y son útiles para tratamiento local de una herida en particular.

10 De esta manera, de acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen, como uno de sus principios activos, una cantidad farmacológicamente eficaz de un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula I anterior, en la que Q, Q', R, R' e Y son como se han definido anteriormente y en el que los dobles enlaces también pueden estar presentes en la posición 6, la posición 8, la posición 9(11) o las posiciones 6- y 8-esteroide, mezclado con un excipiente farmacéutico. Los principios activos que son particularmente útiles para las composiciones de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula I anterior, en la que Z y Z' son hidrógeno o un alcanóilo inferior. Los constituyentes activos preferidos son compuestos de fórmula I en la que Z' es hidrógeno y Z es un alcanóilo inferior, en particular acetilo.

15 En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención diseñadas para administración oral, subcutánea, transdérmica o tópica, los principios activos, que son derivados de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol, se administran preferentemente mezclados con vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales. La dosis puede variar ampliamente, de acuerdo con el tamaño y gravedad de la herida del paciente. Esta dosificación comprende la administración de una dosis de un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol entre 0,1 y 50 mg, ventajosamente entre 1 y 25 mg, y preferentemente entre 2,50 y 15 mg, de una a tres veces al día, por vía subcutánea, oral, transdérmica o tópica.

20 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol, tales como aquellas ilustradas anteriormente, se formulan con los excipientes convencionales, adecuados para las diversas vías de administración. Las formulaciones en forma de cremas, pomadas, pomadas grasas, geles, espumas, bálsamos, soluciones o suspensiones adecuadas para administración local son particularmente ventajosas. Las composiciones para administración local, tales como soluciones o suspensiones, cremas, pomadas o pomadas grasas para la piel, contienen el constituyente activo en el porcentaje del 0,001 al 10%, formulado como una mezcla con los excipientes convencionales. Los excipientes para cremas, pomadas y pomadas grasas pueden ser agua, alcoholes alquílicos superiores tales como alcohol estearílico; sus ésteres; alcohol de lanolina; alquilenglicoles, tales como etilen, propilen o hexilenglicol; sus mono- o diésteres, tales como un palmitato o estearato de los mismos; glicerina; sus mono o diésteres, tales como su mono- o diestearato; polioxialquilenos y sus ésteres o éteres; ceras, tales como, cera blanca; cera de parafina, parafina líquida o parafina blanda; isoparafina o sus derivados; lanolina, alcoholes de lanolina y sus ésteres, ésteres de ácido cinnámico; tripalmitato o trioleato de sorbitano; monoestearato de polioxietilen sorbitano; polisorbatos; polímeros de dimetilsiloxano. Las lociones o soluciones para la piel consisten en suspensiones o soluciones acuosas que contienen alcoholes tales como etanol, iso-propanol o alcohol bencílico; glicoles, tales como propilenglicol, o sus éteres o ésteres; derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa; y tampones, tales como tampón fosfato. Los constituyentes pueden incluir conservantes, tales como *p*-hidroxibenzoatos de alquilo, o fenoles, tales como butilhidroxianisol.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener también, al menos, otro constituyente activo seleccionado entre antibióticos, tales como neomicina, sulfato de neomicina, bacitracina, y bacitracina de cinc; antifúngicos, tales como miconazol y econazol; antibacterianos, tales como clorhexidina y sus sales, en particular el gluconato, o antisépticos, tales como sales de amonio cuaternario. En particular, las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir, ventajosamente, al menos otro constituyente activo seleccionado entre sulfato de neomicina, bacitracina de cinc y gluconato de clorhexidina.

35 Finalmente, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento de curación de heridas en mamíferos que comprende la administración a dicho mamífero que requiere curación de heridas de una cantidad eficaz de un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula I mostrado anteriormente, en la que Q, Q', R, R' e Y son como se han definido anteriormente y en la que también pueden estar presentes dobles enlaces en la posición 6, la posición 8, la posición 9(11) o las posiciones 6- y 8-esteroide, en particular un compuesto de fórmula I anterior, en la que Z y Z' son hidrógeno o un alcanóilo inferior, preferentemente un compuesto de fórmula I en la que Z' es hidrógeno y Z es un alcanóilo inferior, preferentemente acetilo. El derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol preferentemente se administrará localmente, aplicando una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a la herida.

40 De acuerdo con la presente invención, la administración del derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrieno-3,17 $\beta$ -diol puede tener lugar simultánea o secuencialmente con la de al menos otro constituyente activo seleccionado entre los descritos anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

#### PREPARACIÓN I

##### *5-(*t*-Butildimetilsililo)pent-1-ino*

5 Una solución de 2,2 ml (0,024 moles) de 5-hidroxi-1-pentino comercial y 4,0 g (0,059 moles) de imidazol y 4,01 g (0,026 moles) de cloruro de *t*-butildimetilsililo en 4 ml de dimetilformamida se deja en agitación a temperatura ambiente (20-30°C) hasta que la CCF (éter dietílico/éter de petróleo 3/7) pone de manifiesto la desaparición del 5-hidroxi-1-pentino de partida y la aparición de una mancha con mayor Rf. Normalmente, la desaparición del producto de partida se observa después de aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua, la fase acuosa se extrae con éter etílico y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente y la destilación del producto bruto a presión reducida, se obtienen 2,791 g (0,014 moles) de 5-(*t*-butildimetilsililo)pent-1-ino, que destila a 67°C a 2,3 kPa. Rendimiento: 58%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,71 (t, 2 H), 2,29 (td, 2 H), 1,93 (t, 1 H), 1,74 (c, 2 H), 0,90 (s, 9 H), 0,05 (s, 6 H).

#### PREPARACIÓN II

##### *5-(*t*-Butildimetilsililo)pent-1-ino*

15 Una mezcla de 186 ml de dimetilformamida, 93,5 g de 5-hidroxi-1-pentino y 185,5 g de imidazol a temperatura ambiente (20-30°C) se añade con 185,5 g de cloruro de *t*-butildimetilsililo, en porciones y con agitación, manteniendo esta temperatura con un baño de refrigeración. La suspensión densa, de color amarillo pálido, resultante se enfría a 2°C, se mantiene en agitación y se controla mediante CCF (eluyente éter dietílico/éter de petróleo 7/3, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,33, Rf del producto final = 0,95); la reacción se completa después de 20 dos horas. La mezcla de reacción se añade lentamente con 375 ml de agua y 150 ml de tolueno, y la agitación continúa durante 10 minutos, controlando la temperatura con un baño de refrigeración. La fase orgánica se separa, la acuosa se extrae con 100 ml de tolueno, después las fases orgánicas combinadas se filtran a presión reducida a través de Celite, lavando la torta con 50 ml de tolueno. La solución se concentra a presión reducida obteniendo un residuo oleoso de 25 color amarillo pálido que se destila a una temperatura que varía de 23 a 34°C, a aproximadamente 13 mbars, y posteriormente a 7,5 mbars, a una temperatura que varía de 35 a 60°C. Las dos fracciones resultantes se descartan. Continuando la destilación a 7,5 mbars, se recogen las fracciones que destilan por encima de 60°C. La primera fracción, que destila entre 60 y 75°C (89 g), a su vez, se descarta, mientras que la segunda, que destila a 75°C, consiste en 101 g de 5-(*t*-butildimetilsililo)pent-1-ino, idéntico al producto de la preparación I.

#### PREPARACIÓN III

##### *Estrona 3-tetrahidropiraniil éter*

30 Una solución de 2,00 g (7,4 mmoles) de estrona en 35 ml de diclorometano seco, se enfría a 0°C en atmósfera de argón y agitación magnética, se añade con 2,7 ml (0,03 moles) de dihidropirano (3,4-dihidro-2*H*-pirano) y 0,014 g (0,075 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico. Después de 10 minutos en las mismas condiciones, la mezcla se lleva a 35 temperatura ambiente (20-30°C) y la agitación continúa hasta que la CCF (éter etílico/hexano 1/1) pone de manifiesto la desaparición del producto de partida y una mancha con mayor Rf. Normalmente, la reacción se completa después de aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se diluye después con diclorometano y se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación completa del disolvente a presión reducida, el residuo se cristaliza en metanol, obteniendo 2,5 g (0,007 moles) de estrona 35 tetrahidropiraniil éter.

Rendimiento: 95%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19 (d, 1 H), 6,78-6,90 (m, 2 H), 5,40 (t, 1 H), 3,85-4,00 (m, 1 H), 3,55-3,66 (m, 1 H), 2,90 (t, 2 H).

#### PREPARACIÓN IV

##### *Estrona 3-tetrahidropiraniil éter*

45 48,2 ml de dihidropirano se añaden gota a gota a una mezcla de 36,23 g de estrona y 580 ml de diclorometano, enfriada a 2°C, en atmósfera de nitrógeno y con agitación. La mezcla se agita a esta temperatura durante 10 minutos, después se lleva a temperatura ambiente (20-30°C) y se agita de nuevo, controlando por CCF (eluyente: éter dietílico/éter de petróleo 1/1, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,29, Rf del estrona 50 tetrahidropiraniil éter resultante = 0,50). Después de aproximadamente 90 minutos, la reacción se completa y la mezcla

se añade con agitación con 275 ml de diclorometano y 300 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 7,9). La mezcla se deja en agitación durante 10 minutos, después la fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 150 ml de una solución saturada de NaCl y se concentran a sequedad a presión reducida. El producto bruto (60,5 g) se suspende en 120 ml de metanol y 70 ml de esta mezcla se retiran por destilación a presión reducida. La mezcla restante se trata con 60 ml de metanol y se mantiene en agitación a 40°C durante 10 minutos, después se enfría a 0°C y se deja en agitación durante 1 hora. Después de la filtración a presión reducida, el sólido se lava con 40 ml de metanol enfriado a -10°C y se seca a presión reducida a 35°C. Se obtienen 45,5 g de estrona 3-tetrahidropiraniol éter en forma de un sólido cristalino blanco idéntico al producto de la PREPARACIÓN III.

## 10 EJEMPLO 1

*3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-*t*-butildimetilsililoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

(Fórmula I', Z' = THP, Z = -SiMe<sub>2</sub>tBu)

Una solución de 1,8 g (9,1 mmoles) de 5-(*t*-butildimetilsililoxi)pent-1-ino, preparado como se describe en la PREPARACIÓN I, en 16 ml de tetrahidrofurano seco, en atmósfera de argón y agitación magnética, a -78°C, se añade con 2,7 ml de una solución 2,0 M de *n*-butillitio (5,4 mmoles) en ciclohexano. Después de 3 horas, la mezcla se añade con una solución de 0,50 g (1,4 mmoles) de estrona tetrahidropiraniol éter en 5 ml de tetrahidrofurano seco. Después de 1 hora, la mezcla se lleva a temperatura ambiente (20-30°C) y se deja en agitación hasta que la CCF (éter dietílico/éter de petróleo 1/1) pone de manifiesto la desaparición de estrona tetrahidropiraniol éter y la aparición de una nueva mancha con mayor R<sub>f</sub>. La reacción normalmente se completa después de aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico 0,5 M, la fase acuosa se extrae con éter etílico, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtienen 1,7 g de producto bruto y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 40/60 como eluyente, dando 0,60 g (1,1 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-*t*-butildimetilsililoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol. Rendimiento: 79%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,21 (d, 1 H), 6,77-6,90 (m, 2 H), 5,40 (t, 1 H), 3,85-4,00 (m, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,55-3,66 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 0,89 (s, 9 H), 0,86 (s, 3 H), 0,05 (s, 6 H).

## EJEMPLO 2

*3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

(Fórmula T, Z' = THP, Z = H)

Una solución de 0,30 g (0,543 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-*t*-butildimetilsililoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol (preparado como se describe en el ejemplo 1) en 5 ml de tetrahidrofurano, se enfría a 0°C y se añade con agitación con 1,1 ml de una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutamonio (1,1 mmoles) en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se lleva a temperatura ambiente (20-30°C) y se deja en agitación hasta que la CCF (éter dietílico/éter de petróleo 70/30) pone de manifiesto la desaparición del producto de partida y la aparición de una mancha con menor R<sub>f</sub>. La reacción generalmente se completa después de aproximadamente 2 horas. La mezcla se diluye con 30 ml de acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lava con agua, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo (0,41 g de producto bruto) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter dietílico/hexano 40/60 como eluyente, obteniendo 0,184 g (0,42 moles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol. Rendimiento: 80%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,20 (s, 1 H), 6,76-6,88 (m, 2 H), 5,39 (t, 1 H), 3,82-4,00 (m, 1 H), 3,76 (t, 2 H), 3,54-3,66 (m, 1 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 0,85 (s, 3 H).

## EJEMPLO 3

*3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

(Fórmula I', Z' = THP, Z = CH<sub>3</sub>CO-)

Una solución de 0,05 g (0,114 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\beta$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol preparado como se describe en el ejemplo 2, en 1 ml de piridina, se enfría a 0°C y se añade con 0,09 ml (0,95 mmoles) de anhídrido acético. La mezcla se deja en agitación hasta que la CCF (éter etílico/éter de petróleo 70/30) pone de manifiesto la desaparición del producto de partida y la aparición de una mancha con mayor R<sub>f</sub>. La mezcla de reacción se diluye con éter etílico y se lava con ácido clorhídrico 0,5 M. La fase acuosa se extrae con éter etílico; las fases

orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtienen 0,16 g de producto bruto, que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 30/70 como eluyente. Se obtienen 0,048 g (0,10 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol. Rendimiento: 91%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (s, 1 H), 6,76-6,88 (m, 2 H), 5,39 (t, 1 H), 4,15 (t, 2 H), 3,82-4,00 (m, 1 H), 3,50-3,62 (m, 1 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 0,85 (s, 3 H).

#### **EJEMPLO 4**

*3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

10 (Fórmula I', Z' = THP, Z =  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ -).

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, partiendo de 0,080 g (0,18 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol (preparado como se describe en el ejemplo 2) en 2 ml de piridina y 0,15 ml (1,2 mmoles) de anhídrido propiónico, se obtienen 0,092 g de producto bruto que da 0,082 g (0,17 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol. Rendimiento: 94%.

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (s, 1 H), 6,76-6,88 (m, 2 H), 5,39 (t, 1 H), 4,15 (t, 2 H), 3,82-4,00 (m, 1 H), 3,50-3,62 (m, 1 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 1,12 (t, 3 H), 0,85 (s, 3 H).

#### **EJEMPLO 5**

*3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-butanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

(Fórmula T, Z' = THP, Z =  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}$ -)

20 Una solución de 0,075 g (0,17 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol (preparado como se describe en el ejemplo 2) en 2 ml de piridina se enfría a 0°C y se añade con 0,28 ml (0,17 mmoles) de anhídrido butírico. La mezcla se deja en agitación hasta que la CCF (éter etílico/éter de petróleo 70/30) pone de manifiesto la desaparición del producto de partida y la aparición de una mancha con mayor Rf (aproximadamente 24 horas). La mezcla de reacción se diluye con éter etílico y se lava con ácido clorhídrico 0,5 M. La fase acuosa se extrae con éter etílico y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida se obtienen 0,226 g de producto bruto que, después de cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 30/70 como eluyente, produce 0,083 g (0,163 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-butanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol. Rendimiento 94%.

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21 (d, 1 H), 6,76-6,88 (m, 2 H), 5,36-5,42 (m, 1 H), 4,18 (t, 2 H) 3,85-4,00 (m, 1 H), 3,52-3,66 (m, 1 H), 2,78-2,90 (m, 2 H), 0,94 (t, 3 H) 0,85 (s, 3 H).

#### **EJEMPLO 6**

*3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-pentanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

(Fórmula I', Z' = THP, Z =  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}$ -)

35 Una solución de 0,061 g (0,14 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol (preparado como se describe en el ejemplo 2, en 2 ml de piridina) se enfría a 0°C y se añade con 0,27 ml (1,3 mmoles) de anhídrido valérico. La mezcla se deja en agitación hasta que la CCF (éter etílico/éter de petróleo 70/30) pone de manifiesto la desaparición del producto de partida y la aparición de una mancha con mayor Rf (aproximadamente 24 horas). La mezcla de reacción se diluye con éter etílico y se lava con ácido clorhídrico 0,5 M. La fase acuosa se extrae con éter etílico; las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtienen 0,26 g de producto bruto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 30/70 como eluyente, obteniendo 0,069 g (0,13 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-pentanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol. Rendimiento: 93%.

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21 (d, 1 H), 6,76-6,88 (m, 2 H), 5,36-5,42 (m, 1 H), 4,18 (t, 2 H), 3,85-4,00 (m, 1 H), 3,52-3,66 (m, 1 H), 2,78-2,90 (m, 2 H), 0,86 (s, 3 H).

**EJEMPLO 7***17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol**(Fórmula I', Z' = H, Z = CH<sub>3</sub>CO-)*

5 Una mezcla de 0,0326 g (0,069 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol, preparado como se describe en el ejemplo 3, y de una solución 1,3 mM de ácido *p*-toluenosulfónico en metanol, se deja en agitación hasta que la CCF (éter etílico/éter de petróleo 70/30) pone de manifiesto la desaparición del producto de partida y la aparición de una mancha con menor R<sub>f</sub> (aproximadamente 2 horas). La mezcla de reacción se neutraliza con una solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae con éter etílico, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtienen 0,043 g de producto bruto y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 35/65 como eluyente, obteniendo 0,02 g (0,05 mmoles) de 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol. Rendimiento: 73%.

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,14 (d, 1 H), 6,55-6,74 (m, 2 H), 4,19 (t, 2 H), 2,70-2,88 (m, 2 H), 0,87 (s, 3 H).

**EJEMPLO 8**

15 *17 $\alpha$ -(5-Propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol*

*(Fórmula I', Z' = H, Z = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO-)*

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7, partiendo de 0,080 g (0,16 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol preparado como se describe en el ejemplo 4 y de una solución 3,2 mM de ácido *p*-toluenosulfónico en metanol, se obtienen 0,075 g y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 30/70 como eluyente, dando 0,064 g (0,156 mmoles) de 17 $\alpha$ -(5-propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol. Rendimiento: ~100%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,14 (d, 1 H), 6,55-6,74 (m, 2 H), 4,17 (t, 2 H), 2,70-2,91 (m, 2 H), 1,12 (t, 3 H), 0,85 (s, 3 H).

**EJEMPLO 9***17 $\alpha$ -(5-Butanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -ol*

25 *(Fórmula I', Z' = H, Z = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO-)*.

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7, partiendo de 0,07 g (0,14 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-butanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol, preparado como se describe en el ejemplo 5 y de una solución 1,95 mM de ácido *p*-toluenosulfónico en metanol, se obtienen 0,06 g de producto bruto y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 30/70 como eluyente, dando 0,050 g (0,118 mmoles) de 17 $\alpha$ -(5-butanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol. Rendimiento: 86%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,16 (d, 1 H), 6,55-6,66 (m, 2 H), 5,14 (s, 1 H), 4,19 (t, 2 H), 2,75-2,88 (m, 2 H), 0,94 (t, 3 H), 0,87 (s, 3 H).

**EJEMPLO 10***17 $\alpha$ -(5-Pentanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol*

35 *(Fórmula I', Z' = H, Z = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-)*.

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7, partiendo de 0,052 g (0,099 mmoles) de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-pentanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol preparado como se describe en el ejemplo 6 y de una solución 1,98 mM de ácido *p*-toluenosulfónico en metanol, se obtienen 0,045 g de producto bruto y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con éter etílico/hexano 30/70 como eluyente, dando 0,039 g (0,089 mmoles) de 17 $\alpha$ -(5-pentanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol. Rendimiento: 90%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,16 (d, 1 H), 6,55-6,66 (m, 2 H), 5,55 (s, 1 H), 4,19 (t, 2 H), 2,75-2,88, (m, 2 H).

**EJEMPLO 11**

*17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol*

(Fórmula I', Z' = Z = H)

5 Una solución de 0,16 g (0,29 mmoles) de 3-tetrahidropiraniloxi-17 $\alpha$ -(5-t-butildimetilsililoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol, preparado como se describe en el ejemplo 1 en 8 ml de tetrahidrofurano, se añade con agitación con 4 ml de ácido clorhídrico 0,5 M y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente (20-30°C) hasta que la CCF (éter etílico/éter de petróleo 7/3) pone de manifiesto la desaparición del reactivo y la aparición de una nueva mancha con Rf ~ 0,2. La reacción normalmente se completa después de aproximadamente 2 horas. La mezcla se neutraliza con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo (0,23 g de producto bruto) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con acetato de etilo/hexano 40/60 como eluyente, dando 0,097 g (0,27 mmoles) de 17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol. Rendimiento: 94%.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,06 (d, 1 H), 6,43-6,68 (m, 2 H), 3,66 (t, 2 H), 2,68-2,82 (m, 2 H), 0,83 (s, 3 H).

**EJEMPLO 12**

*3-Acetoxi-17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

Fórmula I', Z = Z' = -COCH<sub>3</sub>.

20 Una solución de 0,030 g (0,085 mmoles) de 17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (preparado como se describe en el ejemplo 11), en 1 ml de piridina, se enfría a 0°C y se añade con 0,090 ml (0,95 mmoles) de anhídrido acético. La mezcla se deja en agitación hasta que la CCF (éter etílico/éter de petróleo 80/20) pone de manifiesto la desaparición del producto de partida y la aparición de una mancha con mayor Rf. La mezcla de reacción se diluye con éter etílico y se lava con ácido clorhídrico 0,5 M. La fase acuosa se extrae con éter etílico; las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se obtienen 0,035 g de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (proporción producto/sílice de 1/100) con acetato de etilo/hexano 40/60 como eluyente, obteniendo 0,032 g (0,073 mmoles) de 3-acetoxi-17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol. Rendimiento: 86%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,32 (d, 1 H), 6,76-6,93 (m, 2 H), 4,20 (t, 2 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 0,87 (s, 3 H).

**EJEMPLO 13**

*17 $\alpha$ -(5-Acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol*

30 (a) *3-Tetrahidropiraniloxi-17 $\alpha$ -(5-t-butildimetilsililoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

35 Una solución de 16,8 g de 5-(t-butildimetil sililoxi)pent-1-ino, preparado como se describe en la PREPARACIÓN II, en 240 ml de tetrahidrofurano seco, en atmósfera de nitrógeno, enfriada a -40°C, se añade gota a gota con agitación con 26 ml de butillitio (4,1 g). La mezcla se deja en agitación durante 60-90 minutos, después se añade gota a gota con una solución de 15 g de estrona tetrahidropiranil éter (preparado como se describe en la PREPARACIÓN IV) en 150 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se deja en agitación durante aproximadamente 30 minutos a -40°C, después la temperatura se ajusta a 30°C y la agitación continúa durante 6 horas a la misma temperatura, el calentamiento se detiene posteriormente y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente (20-30°C) y se controla por CCF (éter etílico/éter de petróleo 1/1 como eluyente, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,50, Rf del producto final = 0,70). La reacción normalmente se completa después de 12-16 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico 0,2 N a pH 7, posteriormente la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se filtran a través de Celite, lavando la torta con acetato de etilo, concentrado después a presión reducida hasta un residuo oleoso. De esta manera, se obtienen 31,2 g de un aceite amarillo que comprende 3-tetrahidropiraniloxi-17 $\alpha$ -(5-t-butildimetilsililoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol.

(b) *3-Tetrahidropiraniloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

45 Una solución de 31,2 g del aceite que contiene 3-tetrahidropiraniloxi-17 $\alpha$ -(5-t-butildimetilsililoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol obtenido en la etapa (a) en 150 ml de tetrahidrofurano se enfría a 0°C y se añade gota a gota con 103 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, durante 10 minutos y con agitación. Después de agitar durante 10 minutos a 0°C la mezcla se lleva a temperatura ambiente (20-30°C), se deja en agitación y se controla por CCF (eluyente: éter etílico/éter de petróleo 7/3, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,85, Rf del producto final = 0,17). La reacción se completa después de aproximadamente 2 horas. Se añaden

50

300 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua, con agitación, después la fase acuosa se separa y la orgánica se lava con 250 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se extraen con acetato de etilo (2 x 75 ml) y la fase orgánica se concentra a presión reducida obteniendo 31 g de aceite amarillo. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con el siguiente gradiente de elución: hexano/acetato de etilo (8/2), hexano/acetato de etilo (7/3), hexano/acetato de etilo (6/4). Las fracciones combinadas que contienen el producto de reacción se evaporan dando 14,12 g de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\beta$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol en forma de un sólido blanco.

(c) *3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

Se añaden 25,4 ml (27,6 g) de anhídrido acético, gota a gota, durante 10 minutos en una solución de 14,12 g de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol obtenido en la etapa (b) en 282 ml de piridina. La mezcla se mantiene en agitación durante 2 horas a 0-5°C, después la temperatura se eleva a 16°C y la agitación se detiene. CCF (eluyente: éter etílico/éter de petróleo 7/3, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,17, Rf del producto final = 0,60) muestra que la reacción se completa después de 12-16 horas. La mezcla de reacción se añade con 300 ml de acetato de etilo con agitación vigorosa, después las fases se separan, la orgánica se lava con HCl 0,5 N a pH 7 y la acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 1000 ml). Las fases orgánicas se combinan, se filtran a través de Celite y se concentran dando 37,4 g de un aceite que contiene 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol que se usará en la etapa posterior.

(d) *17 $\alpha$ -(5-Acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol*

Una mezcla que contiene 37,4 g de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\beta$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol obtenido en la etapa (c) y una solución de 50 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 831 ml de metanol se añade con 831 ml de agua con agitación vigorosa y la agitación se continúa, controlando la reacción por CCF (eluyente: éter etílico/éter de petróleo 7/3, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,60, Rf del producto final = 0,34). Después de 5 horas la reacción se completa. La solución de reacción se añade gota a gota con 1000 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se filtran a través de Celite y se concentran al vacío hasta un aceite. Después de la purificación por cromatografía en columna (diámetro de la columna: 6 cm; altura: 30 cm) sobre 250 g de sílice con hexano/acetato de etilo 6/4 como eluyente, se obtienen 8 g de 17 $\alpha$ -(5-acetoxi)pent-1-inil-1,3,5 (10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol en forma de un sólido cristalino blanco, idéntico al producto del ejemplo 7.

#### **EJEMPLO 14**

*17 $\alpha$ -(5-Propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol*

3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol obtenido de la etapa (b) del ejemplo 13 se somete a las etapas (c') y (d')

(c') *3-Tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-propanoiloxioxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol*

Se añaden 15 ml de anhídrido propiónico, gota a gota, a una mezcla de 8,1 g de 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-hidroxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol y 200 ml de piridina, enfriada a 0-2°C. La mezcla se mantiene en agitación durante 6 horas, después se detiene la agitación y la mezcla se enfría a -16°C y se deja reposar a esta temperatura, controlando por CCF (eluyente éter etílico/éter de petróleo 7/3, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,17, Rf del producto final = 0,68). En un experimento, después de 14 horas a -16°C, la reacción se completó. La mezcla se añade con 200 ml de diclorometano y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> con agitación, hasta la separación de las fases. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de una solución saturada de NaCl, se filtran a través de Celite y se concentran hasta un aceite. De esta manera, se obtienen 10,4 g de un aceite que contiene 3-tetrahidropiranioloxi-17 $\alpha$ -(5-propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol para someterlo a la etapa posterior.

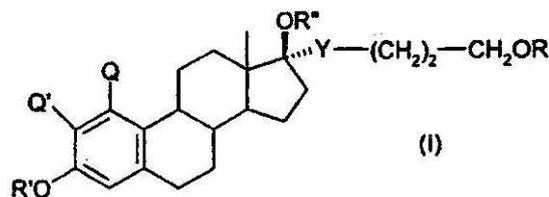
(d') *17 $\alpha$ -(5-Propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5 (10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol*

Una mezcla de 10,4 g del aceite que contiene 17 $\alpha$ -(5-propanoiloxi)pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol de la etapa (c') y 650 ml de ácido *p*-toluenosulfónico 0,0175 M en metanol, se mantiene en agitación a temperatura ambiente (20-30°C) durante 8 horas, después la temperatura de la mezcla se enfría a -16°C. Después de 12-16 horas a esta temperatura sin agitación, la mezcla se lleva a temperatura ambiente (20-30°C), se trata con 1,1 g más de ácido *p*-toluenosulfónico y se mantiene a esta temperatura, controlando por CCF (eluyente éter etílico/éter de petróleo 7/3, revelador: ácido perclórico caliente; Rf del producto de partida = 0,60, Rf del producto final = 0,62). Después de 4 horas la reacción se completa. La mezcla de reacción se añade con 650 ml de diclorometano y 650 ml de agua, después la fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se decoloran con carbón activo, se filtran a través de Celite y se concentran a presión reducida obteniendo 9,5 g de un residuo oleoso que se purifica por cromatografía en columna (diámetro de la columna: 5 cm, altura 30 cm) con 200 g de

sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 6:4). De esta manera, se recuperan 5,6 g de  $17\alpha(5\text{-propanoiloxi})\text{pent-1-inil-1,3,5(10)-estratrien-3,17}\beta\text{-diol}$  en forma de un sólido cristalino blanco.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula



5 en la que Q es hidrógeno o metilo, Q' es hidrógeno, metilo o alcoxi inferior, R es hidrógeno o acilo, R' es hidrógeno, alcanoilo inferior o un radical que consiste en un grupo alquilo inferior o cicloalquilo ( $C_5$ - $C_6$ ) y R'' es hidrógeno o un grupo alcanoilo inferior, Y es un grupo etileno ( $-CH_2-CH_2-$ ), un grupo etenileno ( $-CH=CH-$ ) o un grupo etinileno ( $-C\equiv C-$ ); y en que también pueden estar presentes dobles enlaces en la posición 6, en la posición 8, en la posición 9(11) o en las posiciones 6- y 8-esteroide,

10 en el que el término "alquilo inferior" es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; el término "alcoxi inferior" es un grupo alquilo-O inferior en el que "alquilo inferior" es como se ha definido anteriormente y "alcanoilo inferior" es el resto acilo de un ácido monocarboxílico, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono

2. Un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la que Y es etinileno.

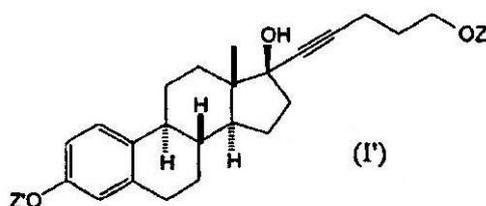
15 3. Un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de acuerdo con la reivindicación 2 en que R, R' y R'' son hidrógeno y en la que también pueden estar presentes dobles enlaces en la posición 6, en la posición 8, en la posición 9(11) o en las posiciones 6- y 8-esteroide.

20 4. Un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R y R'' son hidrógeno y R' es un grupo alquilo inferior o cicloalquilo ( $C_5$ - $C_6$ ) y en la que también pueden estar presentes dobles enlaces en la posición 6, en la posición 8, en la posición 9(11) o en las posiciones 6- y 8-esteroide.

25 5. Un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R' y R'' son hidrógeno y R es un grupo Ac seleccionado entre grupo acilo monocarboxílico insaturado que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, grupos acilo monocarboxílicos saturados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, estando dichos grupos acilo opcionalmente sustituidos con carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, fenilo, toliilo, xililo, metoxifenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, nitrofenilo, dimetoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, grupos haloalcanoilo que contienen de 2 a 5 átomos de carbono; y en la que también pueden estar presentes dobles enlaces en la posición 6, en la posición 8, en la posición 9(11) o en las posiciones 6- y 8-esteroide.

30 6. Un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la que Y es etinileno, Q, Q' y R'' son hidrógeno.

7. Un derivado de  $17\alpha$ -(5-hidroxi- $C_5$ -hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 6,



en la que Z y Z' son hidrógeno o alcanoilo inferior.

35 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:  $17\alpha$ -(5-hidroxipentín-1-il)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:  $17\alpha$ -(5-acetoxipentín-1-il)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -

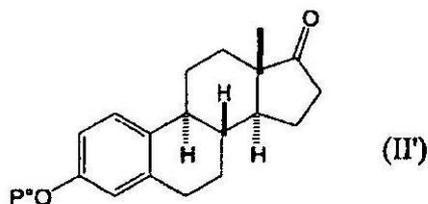
diol.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es: 17 $\alpha$ -(5-propanoiloxilpent-1-il)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol.

5

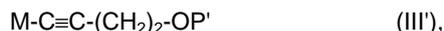
11. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende

(a) tratar la estrona 3-protegida de fórmula II'



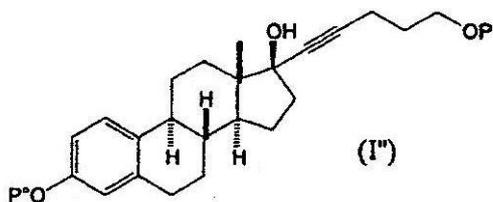
en la que P<sup>o</sup> es un grupo protector estable frente a álcalis,  
con un derivado de 5-pentanol de metal alcalino de fórmula III'

10



en la que M es un metal alcalino y P' es un grupo protector estable frente a álcalis;

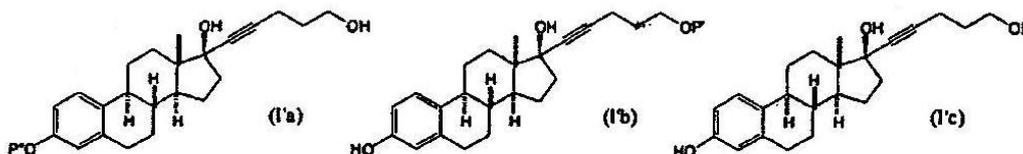
(b) someter el compuesto de fórmula I'' resultante



en la que P<sup>o</sup> y P' son como se han definido anteriormente,

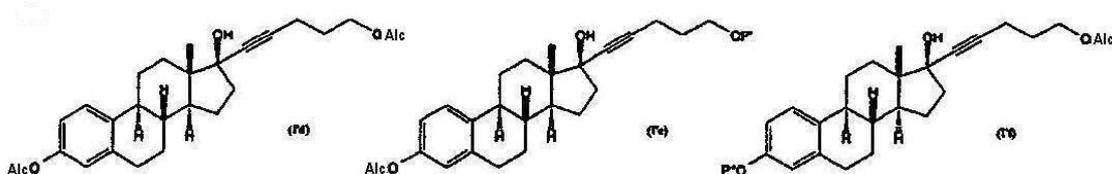
15

a desprotección total o parcial y recuperar un compuesto de fórmula I'a, I'b o I'c



en la que P<sup>o</sup> y P' son como se han definido anteriormente;

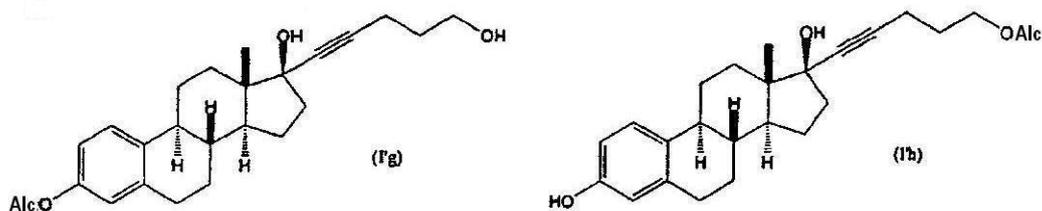
(c) tratar opcionalmente el compuesto de fórmula I'a, I'b o I'c resultante con un derivado reactivo de un ácido alcanoico inferior Alc-OH, en la que Alc es alcanoilo inferior, obteniendo un compuesto de fórmula I'd, I'e o I'f



20

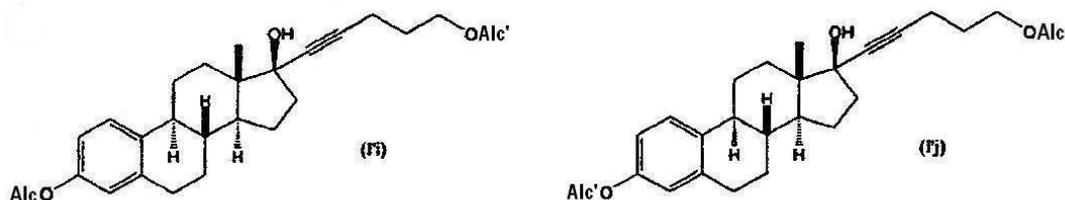
en la que P<sup>o</sup>, P' y Alc son como se han definido anteriormente;

(d) retirar opcionalmente el grupo protector P<sup>o</sup> o P' de los compuestos de fórmula I'e y I'f obteniendo el compuesto de fórmula I'g o I'h



en las que Alc es como se ha definido anteriormente; y

(e) tratar opcionalmente el compuesto de fórmula l'g o l'h resultante, en el que Alc tiene el significado definido anteriormente, con un derivado reactivo de un ácido alcanoico Alc'-OH, obteniendo un diéster asimétrico de fórmula l'i o l'j



en las que Alc y Alc' son grupos alcanoílo inferior diferentes, siendo el término "alcanoílo inferior" como se ha definido en la reivindicación 1.

- 10 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los grupos protectores estables frente a álcalis P<sup>0</sup> y P' se seleccionan entre Si(Alc)<sub>3</sub> y 2-tetrahidropiranilo.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que cada grupo protector P<sup>0</sup> y P' es 2-tetrahidropiranilo o *t*-butildimetilsililo.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el grupo P<sup>0</sup> es 2-tetrahidropiranilo y el grupo P' es *t*-butildimetilsililo.
- 15 15. Composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un derivado de 17 $\alpha$ -(5-hidroxi-C<sub>5</sub>-hidrocarbilo)-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, mezclado con un excipiente farmacéutico.
16. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el ingrediente activo se fórmula con excipientes para la administración tópica.
- 20 17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que contiene al menos otro ingrediente activo.
18. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicho otro ingrediente activo es un agente antibiótico, antifúngico, antibacteriano o antiséptico.
19. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que dicho otro ingrediente activo se selecciona entre el grupo constituido por sulfato de neomicina, bacitracina de cinc y gluconato de clorhexidina.