

2ej: 93

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**"SINTESIS DE ESTERES DE ESTEROIDES"
IMPEDIDOS"**



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A :
OSWALDO JIMENO VILLALOBOS



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- SINTESIS QUIMICA
- IV.- RESULTADOS Y DISCUSION
- V.- PARTE EXPERIMENTAL
- VI.- CONCLUSIONES
- VII.- BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION

El número limitado de preparaciones disponibles para el uso de anti-conceptivos inyectables de acción prolongada y la falta de interés de - grupos de industriales de investigación en este campo hicieron deseable un nuevo camino para el desarrollo de dichas sustancias, (2,3). En realidad solo dos formulaciones de acción prolongada están actualmente a la disposición, una suspensión microcristalina de 17 α -acetoxo-6 α -metil-preg-4-en-3,20-diona, o depot-medroxy-acetato de progesterona (DMPA, administrado en una dosis de 150 mg) y una solución aceitosa de enanteato de Noretisterona (heptanoato de Noretisterona administrada en una dosis de 200 mg) (3,4).

Ensayos comparativos conducidos por la Organización Mundial de la - Salud sobre agentes de acción prolongada para la regulación de la ferti- lidad en diferentes países (2) revelaron que la duración de la acción de la primera es de tres meses o un poco más largo y de la última es de 2-3 meses (5). Sin embargo en la opinión del programa de Planificación Fa- miliar y la de algunos gobiernos, existe la necesidad de formulaciones alternativas de duración de efecto de seis meses. Por lo tanto el pro- grama especial de investigación, desarrollo y entrenamiento en investi- gación en la Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Sa- lud (OMS) (Special Programme of Research, Development and Research Train- ing in Human Reproduction of the World Health Organization) inició un - programa para la síntesis química de gran número de derivados esteroida- les, así como el desarrollo de formulaciones de acción prolongada, (men-

sual, trimestral y semestralmente).

En el presente trabajo se describen la síntesis de los esteres esteroideos que se prepararon en la Facultad de Química de la UNAM y que fueron parte del programa anteriormente mencionado de la OMS.

A N T E C E D E N T E S

ANTECEDENTES

El objetivo principal del programa fue diseñar derivados de los esteroides conocidos, en vez de unidades esteroidales novedosas, que pudieran servir para aumentar la lista de anticonceptivos inyectables de acción prolongada ya existentes.

En 1975 se convino en establecer programas sintéticos apoyados por la OMS para desarrollar nuevos agentes reguladores de la fertilidad en las siguientes áreas:

- a) inyecciones solo de progesterona con duración de 3 a 6 meses
- b) inyecciones de estrógeno-progesterona con duración de un mes; y
- c) combinaciones de testosterona-progesterona de acción prolongada.

El común denominador de estos agentes fue que deberían ser administrados por inyección y que serían derivados de los esteroides ya conocidos tales como la noretisterona y el levonorgestrel, los cuales son conocidos por ser eficaces e inofensivos como agentes anticonceptivos.

Se consideró que las características mencionadas podrían ser obtenidas modificando químicamente una droga esteroidal anticonceptiva activa a una predroga que fuera menos activa que el esteroide principal, pero que posteriormente se convirtiera a una droga activa. Un método sencillo para llevar a cabo este propósito sería el de proteger el grupo 17-hidroxilo libre de un esteroide activo insertando una cadena de ácido apropiada, obteniéndose así el correspondiente 17-éster. Tal predroga cuando fuera administrada a los humanos sería convertida a un agente anticonceptivo por hidrólisis enzimática in vivo⁽⁵⁾. El periodo de planeación, se previó que la velocidad a la cual ocurriría la hidrólisis determinaría -

que la prodroga fuera la adecuada para una eliminación paulatina del esteroide y así usarse como un anticonceptivo de acción prolongada. La propiedad requerida para la cadena lateral del éster era su alta solubilidad lipóide y esto llevaría a la acumulación de la grasa del cuerpo -- alrededor del compuesto, resultando una disminución de la velocidad de liberación y por lo tanto contribuyendo a una prolongación de la duración de la acción. Además de la lipoficidad de la cadena, se previó que incluyendo impedimentos estéricos alrededor de la funcionalidad del éster, -- podría ser ejercido algún control de la concentración del esteroide libre, siguiendo una cinética de orden cero. Estas características se podrían llevar a cabo por una combinación de interacciones físico-químicas complejas que involucraron cuando menos en parte, la rapidez del éster -- para hidrolizarse, unido al comportamiento de partición de los principios activos entre la interfase lípido/acuoso en el sitio de acción. Se pensó que las características de liberación del tipo requerido podrían obtenerse por medio de una selección de la cadena del éster, por ejemplo: un -- sustituyente alifático, alicíclico o aromático o alguna combinación adecuada de estos.

La naturaleza de las nuevas cadenas de éster a ser introducidas en la posición 17 del núcleo del esteroide se escogió en base a la información ya tenida sobre los agentes esteroideos de actividad prolongada y otras formulaciones de medicamentos.

Una revisión de la literatura sobre anticonceptivos de actividad prolongada indicó que una variedad de esteroides 17 éster y éteres que habían sido informadas, tales como las cadenas normales de ésteres de ácidos grasos a partir de C-2 a C-12, laurato, adamantilcarboxilato, bis-succinato,

ciclopentilpropionato, ciclohexilcarboxilato, fenilpropanoato, p-alcoxi-fenilpropanoato, polifosfato, ciclopentiléter, cicloactiléter, tetrahidropiraniéter, etc.

Muchos compuestos adicionales probablemente se han sintetizado pero no se han informado en la literatura.

Los compuestos seleccionados por el equipo de la OMS incluyeron series internamente consistentes a partir de las cuales se esperaba que la influencia de la estructura sobre la actividad pudiera ser inferida. Además, se decidió que se debía evaluar el efecto de la formulación del medicamento sobre la acción deseada, puesto que existen casos donde se observa un efecto farmacológico contrario ó disminuido al deseado.

Al principio se decidió variar el tamaño de la cadena del éster, la naturaleza y el grado de insaturación (doble y/o triple ligadura), tamaño del anillo (ciclopropano a ciclohexano con o sin sustitución); también ácidos raramente encontrados en la naturaleza. Muchos de los ácidos empleados tuvieron que ser sintetizados, ya que eran nuevos compuestos no descritos previamente en la literatura.

Cuando se inició el programa, la noretisterona se seleccionó como progestina original debido a que existía una considerable experiencia tanto clínica como de laboratorio con este medicamento, demostrando que es uno de los progestágenos más seguros que existen, más tarde el levonorgestrel fue incluido debido a su elevada potencia progestacional. Con relación a los ésteres de andrógenos, la testosterona se seleccionó como el compuesto principal para la esterificación. Se prepararon alrededor de 72 ésteres como parte de la meta de identificación de los andrógenos de actividad prolongada⁽⁶⁾. Todos los ésteres se prepararon por esterifi-

ficación del grupo hidroxilo en C-17 de los esteroides.

Generalmente, la esterificación fue más difícil en las series de levonorgestrel que en las series de noretisterona (NET). A partir del ácido carboxílico se preparó el cloruro de ácido y posteriormente el anhídrido mixto, usando varios agentes de acoplamiento. Este fue verdadero en el caso de la esterificación de levonorgestrel. Después de terminada la síntesis, todos los compuestos (en cantidad de 5 g) fueron enviados a la OHS en Ginebra, Suiza con una lista de sus propiedades físicas, -- analíticas y espectroscópicas. Después de registrarlas apropiadamente, las muestras se enviaron para control cuantitativo, para su purificación cuando era necesario y su formulación. Los ésteres de esteroides se mandaron para su bioensayo a la división de desarrollo anticonceptivo del Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano (-- NICHD) del departamento en Bethesda (U.S.A.). La división del desarrollo anticonceptivo organizó la evaluación biológica de los compuestos -- en roedores y el ensayo de los compuestos más prometedores en primates sub-humanos. El bioensayo elegido para determinar la duración de la acción del éster de progesterona fue la supresión del estro en ratas hembras con depot-medroxi acetato de progesterona (DMPA) y el enantato de noretisterona fue usado como un estandar de comparación. La supresión -- del estro fue seguido a un máximo de 91 días.

SINTESIS QUIMICA

SINTESIS QUIMICA

Como una parte introductoria de esta discusión se mencionaran los métodos existentes para la esterificación de alcoholes, en particular los alcoholes terciarios, que al ser más impedidos requieren de condiciones más -- drásticas o métodos especiales para poder realizar la reacción de esterificación deseada.

Posteriormente se discutirán la forma por la cual fueron sintetizados los compuestos carboxílicos deseados.

El método más empleado y recomendable para la obtención de ésteres, es el tratamiento del alcohol, en general disuelto en piridina, con el -- cloruro del ácido carboxílico escogido. En estas condiciones los alcoho-- les primarios reaccionan más rápidamente que los secundarios y los alcoh-- les terciarios lo hacen a una velocidad extremadamente lenta y en bajos - rendimientos.

Siendo el objeto de esta tesis la síntesis de ésteres de testosterona, noreteriltestosterona (NET) y levonorgestrel, y puesto que los dos -- últimos tienen un alcohol terciario sobre el carbono 17, fue necesario -- ensayar métodos de esterificaciones especiales para alcoholes terciarios. Existen, informados en la literatura, varios métodos que permiten obtener ésteres de alcoholes terciarios, con resultados moderados, las esterifica-- ciones con NET se utilizaron dos técnicas en particular^(1,8) se decidió - llevar a cabo las esterificaciones deseadas en este trabajo siguiendo di-- chos procedimientos.

Los ácidos para la preparación de los ésteres esteroidales son los

indicados en el esquema I. A continuación se describen la obtención de los que no son comercialmente disponibles:

ACIDO CICLOPENTENIL ACETICO Y ACIDO CICLOPENTENIL-4-BUTIRICO

La secuencia de reacciones para la preparación del ácido ciclopentenil acético 4 se indica en el esquema II y a partir del mismo se puede preparar el ácido ciclopentenil-4-butírico en una secuencia de reacciones también indicadas en el esquema II.

Para la preparación del ácido ciclopentenil acético se partió de la ciclopentanona y se siguió la técnica descrita por Copa⁽¹²⁾. Aunque en general es conocido el hecho de que las dobles ligaduras en anillos de cinco miembros prefieren estar exocíclicos cuando es posible, debido al mecanismo de descarboxilación en este caso, esperamos que parte del producto tuviera la doble ligadura endocíclica o no conjugada al grupo ciano o por lo menos tener una mezcla de los dos productos posibles.

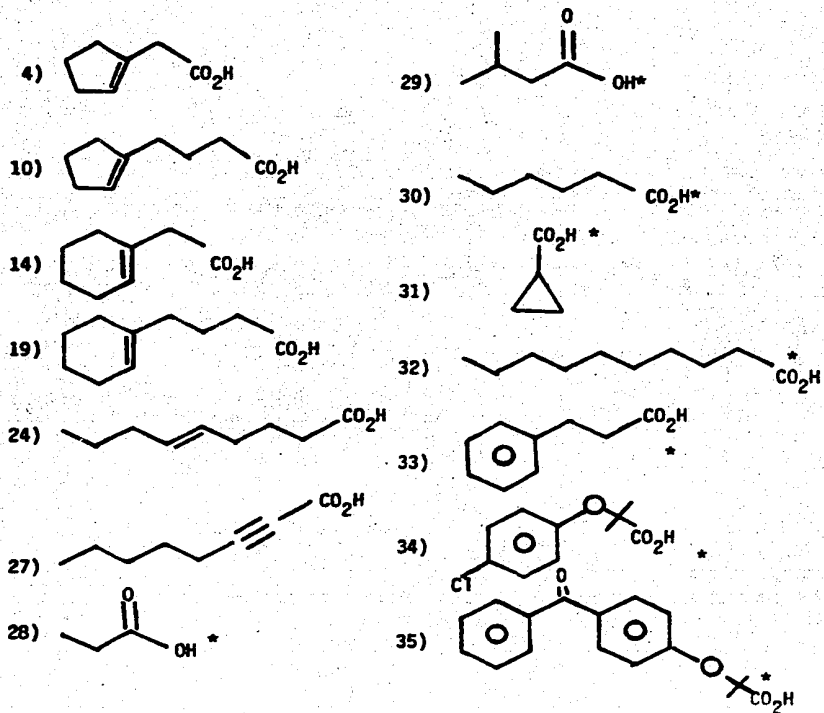
El producto crudo de color café, obtenido con la técnica mencionada, se destila a presión reducida con el objeto de producir la descarboxilación; al colectar la fracción que destila entre 100°-120°C (35 - 43 -- mmHg), se obtuvo un líquido incoloro cuya espectroscopía se describe a continuación:

I.R. (película): dió una señal débil en 3030 cm^{-1} que corresponde al C-H no saturado; otra señal en 2250 cm^{-1} que corresponde al grupo ciano.

Sin embargo con la espectroscopía de Rñi se pudieron distinguir dos compuestos; el compuesto deseado 3 presenta una señal en 5.4 ppm correspondiente al hidrógeno vinílico como multiplete y en 3.25 ppm otra señal múltiple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metile-

ESQUEMA I

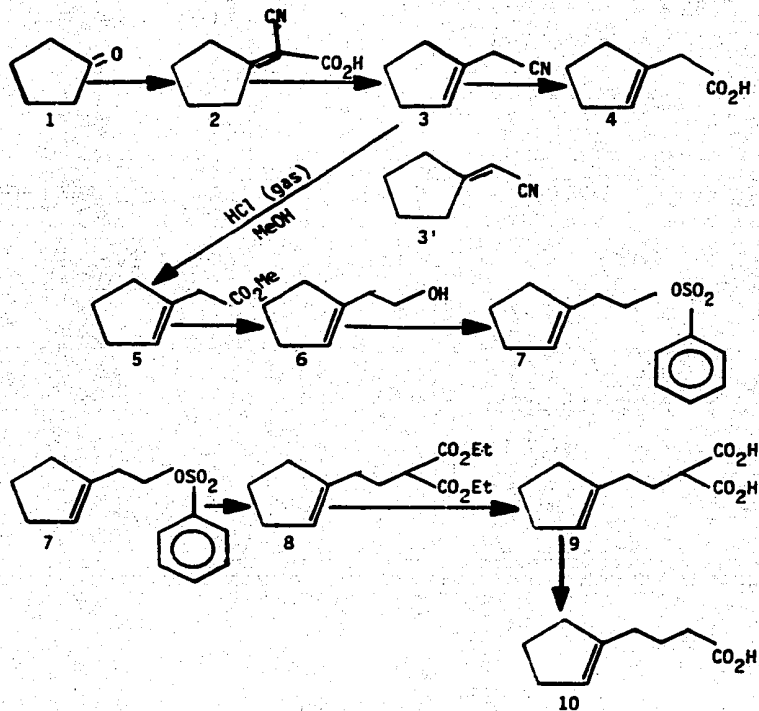
ACIDOS



* ACIDOS DISPONIBLES COMERCIALMENTE

ESQUEMA II

SINTESIS PARA EL ACIDO 1-CICLOPENTENIL ACETICO Y ACIDO 1-CICLOPENTENIL - 4-BUTIRICO.



no entre el grupo ciano y la doble ligadura.

El compuesto no deseado 3' con la doble ligadura conjugada presenta en RMN el hidrógeno vinflico en 5.7 ppm como una señal múltiple. Los dos compuestos se encuentran en una relación 1:1 .

El hecho de que los nitrilos son grupos funcionales potenciales de ácidos carboxílicos porque pueden hidrolizarse para producirlos, nos -- permitió la hidrólisis alcalina de los compuestos 3 + 3' para obtener el ácido 4 .

En la purificación de la mezcla de reacción por cromatografía, solamente se pudo aislar el compuesto 4 libre del posible isómero con la -- doble ligadura conjugada, el cual no se detectó. Lo anterior puede explicarse suponiendo que se lleva a cabo una isomerización previa a la -- hidrólisis del grupo ciano.

El espectro de I.R. del compuesto 4 dió una señal débil en 3030 cm^{-1} que corresponde al C-H no saturado; otra en 3300 cm^{-1} que corresponde al O-H del ácido y en 1715 cm^{-1} la señal del carbonilo del ácido. En espectroscopia de RMN se observa una señal en 5.5 ppm correspondiente al hidrógeno vinflico y en 3.2 ppm una señal sencilla que corresponde al metileno unido al grupo carboxilo y que integra para dos hidrógenos.

Por otra parte cuando la mezcla de los compuestos 3 y 3' se trata -- con HCl gaseoso en metanol se llega al éster y este fue el compuesto utilizado para seguir la ruta sintética del compuesto 10 puesto que, siendo el siguiente paso la reducción al alcohol correspondiente, es más fácil y se consume menos reactivo cuando se usan hidruros, a partir del éster 5 que a partir del ácido 4. El producto 5 sin purificar se identificó por I.R. dando señales en 3030 cm^{-1} una señal débil C-H no saturado; -

2945 cm^{-1} y 2840 cm^{-1} C-H saturado; 1745 cm^{-1} intensa para C=O.

En RMN el hidrógeno vinílico aparece en 5.5 ppm en forma de multiplete; en 3.2 ppm una señal sencilla que integra para dos hidrógenos y corresponde al metileno unido al carboxilo y 3.6 ppm un singulete que integra para tres hidrógenos del metilo del éster. Los ésteres pueden reducirse en varias formas; utilizando sodio en alcohol, por hidrogenación o mediante hidruro de litio y aluminio, este último es el más utilizado en el laboratorio en la actualidad. Por lo tanto el compuesto 5 se reduce a alcohol por este método dan el compuesto 6.

Este compuesto presentó las siguientes bandas en I.R. : 3375 cm^{-1} - una banda intensa que corresponde al O-H alcohol. En el espectro de RMN se observan las siguientes señales: en 5.5 ppm un multiplete que corresponde al hidrógeno vinílico y en 3.6 ppm la cual fue asignada al hidrógeno del alcohol que con agua deuterada desaparece la señal.

Tratamiento del alcohol 6 con cloruro de bencensulfonilo produce el éster 7 en buen rendimiento.

El compuesto 7 presenta las siguientes bandas en el espectro del -- I.R. : 3030 cm^{-1} C-H no saturado, 2945 cm^{-1} C-H saturado, 1195 cm^{-1} - C-O-SO₂. La espectroscopia de RMN da la información que a continuación detallamos: en 7.6 ppm un multiplete que corresponde a los protones aromáticos y en 5.4 ppm un multiplete para el protón vinílico; y se observa la desaparición de la señal en 3.8 ppm que corresponde al alcohol.

El siguiente paso consiste en la sustitución del éster sulfónico -- con malonato de dietilo y sodio para producir el compuesto 8 que presentó las siguientes bandas en el I.R. : 3030 cm^{-1} C-H no saturado; en - -

2980 cm^{-1} C-H saturado; en 1740 cm^{-1} carbonilo del éster; en 1655 cm^{-1} la señal carbono-carbono doble ligadura; en 1035 cm^{-1} la señal carbono-oxígeno. En RMN: en 5.4 ppm aparece una señal múltiple que corresponde al hidrógeno vinflico; en 4.1 ppm y se observa un cuarteto de $J=7$ Hz que integra para 4 hidrógenos de los metilenos del éster y en 1.2 ppm hay una señal triple cuya área bajo la curva es de 6 hidrógenos y son los metilenos del éster. Las propiedades espectroscopicas anteriores confirman la estructura. El producto 8 sin purificar se hidrolizó con KOH al 50 % y el diácido obtenido 9 presenta las siguientes bandas en el I.R. : 3300 cm^{-1} intensa de O-H ácido; 3030 cm^{-1} la de C-H no saturado; 2945 cm^{-1} , -- 2850 cm^{-1} C-H saturado, y en RMN ya no se observan las señales características de los ésteres etílicos, presentando además las siguientes señales en 5.43 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno del protón vinflico; 3.1 ppm una señal triple que corresponde al patrón del C-H unido a los ácidos.

El compuesto 9 crudo se disuelve en decalina y se somete a una descarboxilación mediante calentamiento directo con mechero obteniéndose el ácido 10 que se purificó por cromatografía en capa fina, y cuyas constantes espectroscopicas confirman la estructura: En el I.R. se observa una banda intensa en 3300 cm^{-1} de O-H ácido; 3030 cm^{-1} que es una señal débil que corresponde al C-H no saturado; 1720 cm^{-1} otra banda intensa del carbonilo ácido; en 1270 cm^{-1} la que corresponde

a la vibración C-O. En el espectro de RMN se pueden discutir las siguientes señales en 11.9 ppm una señal ancha que integra para un protón la cual se le asigna al hidrógeno del ácido y éste se vió confirmado cuando se hizo el intercambio -- con agua deuterada observandose la desaparición de esa señal, el protón vinílico aparece nuevamente en 5.43 ppm en forma de multiplete.

ACIDO CICLOHEXENIL ACETICO Y ACIDO CICLOHEXENIL BUTIRICO

La síntesis del ácido ciclohexenil acético 14 se muestra en el esquema III, éste se preparó de acuerdo a la técnica de Org. Syntheses (12).

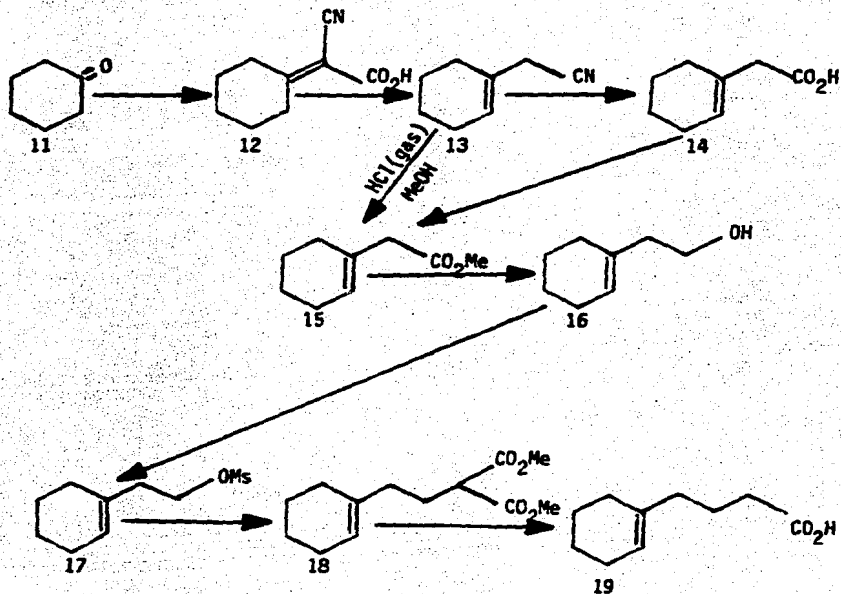
El ácido ciclohexenil butírico 19 esquema III se preparó por la misma secuencia de reacciones que el ácido ciclopentenil butírico y las propiedades espectroscópicas confirman su estructura: Así en el espectro de infrarojo, 3300 cm^{-1} se observa una banda intensa que corresponde al O-H del ácido, -- 1710 cm^{-1} la banda de carbonilo de ácido, en el espectro de RMN la señal del ácido aparece en 11.66 ppm en forma de singulete y desaparece al agregar agua deuterada; en 5.47 ppm el hidrógeno vinílico aparece como una señal sencilla.

ACIDO 5-NONINOICO

El ácido 5-noninoico 23 se obtuvo por una reacción de tres pasos esquema IV, primeramente la alquilación del 1-pentino en THF y HMPA con 1-bromo-- 3-cloropropano, usando como base butil litio; el 1-cloro-4-nonino así obtenido se disuelve en DMSO y se hace reaccionar con 1.5 eq de KCN durante 48 h a -80°C ; el cianuro sin purificar se hidrolizó con dos equiva -

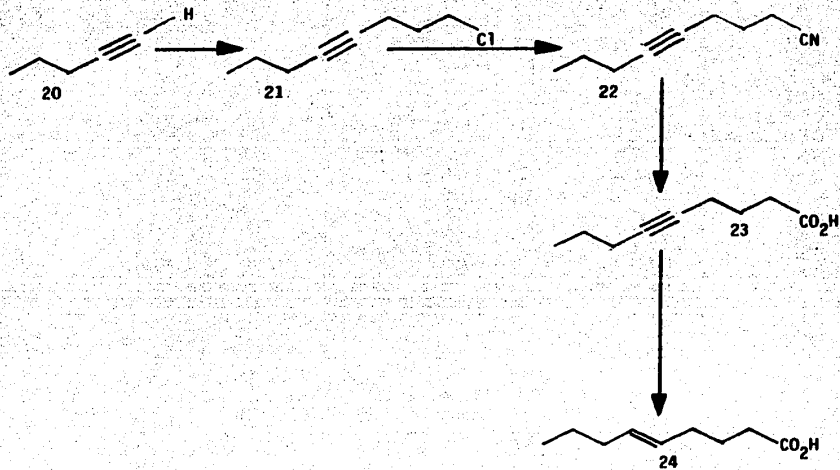
ESQUEMA III

SINTESIS PARA EL ACIDO 1-CICLOHEXENIL ACETICO Y ACIDO 1-CICLOHEXENIL-4-BUTIRICO



ESQUEMA IV

SINTESIS DEL ACIDO 5-NONINOICO Y ACIDO TRANS-5-NONENOICO



lentes de KOH en dietilenglicol-agua. El ácido 5-noninoico se purifica por destilación a 95° - 98°C a 0.3 mmHg con rendimiento del 75 %. (Literatura 110°-115°C a 1 mmHg).

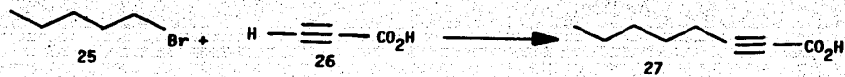
El paso de la triple ligadura al alqueno trans 24 esquema IV se llevó a cabo por reducción con 8 eq de sodio en amoníaco líquido, el producto obtenido se puede caracterizar fácilmente por la aparición en el espectro de RMN de una señal en 5.48 ppm en forma de multiplete para dos protones vinílicos y la geometría queda confirmada, por el hecho que : primero es bien conocido que este tipo de reducciones produce la geometría trans y segundo la presencia de la banda en 970 cm^{-1} en el espectro de I.R.

ACIDO 2-OCTINOICO

En el esquema V se muestra la reacción de obtención del ácido 2-octinoico 27 el cual se obtuvo en un 60 % de rendimiento por alquilación directa del ácido propiólico con 1-bromopentano disuelto en THF y HMPA usando como base diisopropil amido de litio y a reflujo durante 20 h. - el ácido 2-octinoico se purificó por cromatografía en columna, y se probó su identidad por sus constantes espectroscópicas principalmente por el - espectro de infrarrojo el cual muestra la señal característica de los - triples enlaces en 2235 cm^{-1} y en este caso es bastante intensa debido a la proximidad del grupo carboxilo.

ESQUEMA V

SINTESIS DEL ACIDO 2-OCTINOICO



R E S U L T A D O S
Y
D I S C U S I O N

RESULTADOS Y DISCUSION

Como se mencionó con anterioridad los alcoholes esteroi-
dales usados fueron testosterona, 19-Nor-17 α -etinil testoste-
rona (NET), 19-Nor-18-metil-17 α -etinil testosterona (levonor-
gestrel) esquema VI, y los ésteres obtenidos estan mostrados -
en la tabla I.

Los compuestos fueron probados como soluciones aceitosas
y suspensiones microcristalinas acuosas.

Tres consideraciones generales surgieron a partir de los
estudios biológicos de estos nuevos ésteres: primeramente era
aparente que los ésteres de levonorgestrel tenian más acción -
prolongada que los ésteres de noretisterona; segundo, las sus-
pensiones acuosas generalmente fueron mejores que las solucio-
nes aceitosas (etil oleato); tercero, la duración de la acc---
ión de los agentes de acción más prolongada fue altamente de-
pendiente del tamaño del cristal de sus suspensiones acuosas,
confirmando así la influencia de la formulación de la droga -
sobre la duración de la acción.

Los 12 laboratorios que participaron en este programa ⁽⁶⁾
produjeron 213 ésteres y 10 éteres de noretisterona y levonor-
gestrel. Algunos compuestos probaron tener más acción prolon-
gada que la DMPA y el enantato de noretisterona, particularmente el bu-
tanoato de levonorgestrel y los ésteres de los ácidos ciclopropil carboxf-
lico y ciclobutil carboxflico.

La duración de la actividad de estos tres ésteres de levo

norgestrel en la supresión del estro de ratas se prueba cuando se -
de una dosis de 16 mg en una suspensión microcristalina de DMPA dió un promedio
de duración de la suspensión de 63.7 días (59.6-71.2), y una solución acei-
tosa de enantato de noretisterona dió un promedio de duración de 23.1 días
(13.5 - 34.8).

Así mismo, una dosis de 4 mg de cada uno de los tres ésteres prepara-
rados en el programa dió una duración similar de actividad de 16 mg de DMPA.
Datos de la farmacocinética del ciclobutil carboxilato y el butanoato de -
levonorgestrel en el mono Rhesus, mostró que después de una inyección intra-
muscular de 20 mg de cualquiera de los dos compuestos, se encontraron nive-
les medidos de levonorgestrel (1-2 mg/ml) después de 100 días de la inyecc-
ión. El ciclopropil carboxilato en un periodo corto dió niveles medibles -
de levonorgestrel.

Así los compuestos más activos que tienen cadenas sencillas, (todos de
menos de C-9) pueden estar asociados con una actividad óptima⁽⁶⁾. La activi-
dad biológica de los ésteres de levonorgestrel se incrementan del formiato
al butanoato y decrece lentamente cuando la cadena es más grande.

En los ésteres cíclicos la actividad tiene el óptimo en el anillo del -
ciclobutil y decrece con anillos más grandes. En resumen, la introducción -
de sustituyentes en los anillos del ciclopropil y ciclobutil llevan a com-
puestos menos activos. Por lo tanto, el estudio indicó una falta de correla-
ción entre la estructura y la actividad. La evaluación biológica en dife-
rentes formulaciones, indicó que la duración de la acción de dichos ésteres
era resultado de la combinación de diferentes factores como la naturaleza -
química de la cadena lateral, la formulación (por ejemplo: el tamaño de la

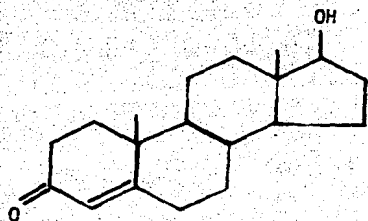
partícula o el vehículo), así como también las propiedades intrínsecas de los núcleos de esteroide.

Vale la pena hacer notar en este punto que el levonorgestrel solo preparado como una suspensión microcristalina presenta propiedades de anticonceptivo de acción prolongada, tal vez como resultado de su alta afinidad de unión a proteínas. La vida media en plasma es significativamente más larga (cerca de tres veces) que la noretisterona. Se observó también que los ésteres no cristalinos de levonorgestrel por lo regular tenían una duración más corta de la acción, comparados con los cristalinos y que algunos de los ésteres de actividad más larga tenían puntos de fusión relativamente altos.

Como parte de las investigaciones, las velocidades de hidrólisis in vitro de muchos de los ésteres preparados fueron examinados y se informaron en un artículo por Naderi of Fotherby. En general existe una pobre correlación entre las velocidades de hidrólisis in vitro y actividad biológica.

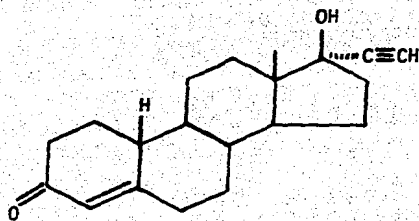
Así, a pesar del resultado afortunado en términos de compuestos activos emergidos del programa, sigue habiendo preguntas concernientes a la validez del concepto de "predroga".

ESQUEMA VI
ESTEROIDES



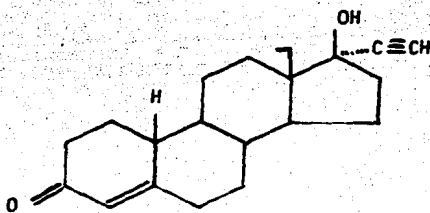
TESTOSTERONA

Ia



19-NOR-17 α -ETINILTESTOSTERONA
(NET)

Iib



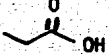
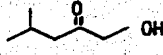




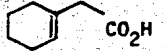

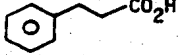
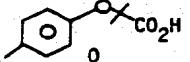
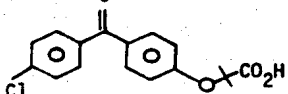


18-METIL-19-NOR-17 α -ETINILTESTOSTERONA
(LEVONORGESTREL)

IIIc

TABLA I

ESTERES OBTENIDOS CON LOS ACIDOS LISTADOS Y LOS ALCOHOLES ESTEROIDALES

INDICADOS ACIDOS	ESTERES		
	TESTOSTERONA	NET	LEVONORGESTREL
	-----	36 b	36 c
	-----	37 b	37 c
	-----	38 b	38 c
	39 a	39 b	-----
	-----	40 b	-----
	-----	41 b	-----
	-----	42 b	-----
	-----	43 b	43 c
	-----	44 b	44 c
	-----	45 b	-----
	46 a	46 b	-----
	47 a	47 b	-----
	48 a	48 b	-----

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y se informan sin corregir.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337.

Los espectros de resonancia magnética de protones fueron determinados en un espectrómetro analítico Varian a-60, utilizando dimetil sulfóxido deuterado y/o cloroformo deuterado, los protones ácidos se intercambiaron con agua deuterada, se empleó como referencia interna el tetrametil silano; el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ .

Las cromatografías en capa fina se efectuaron usando como adsorbente sílice GF-254 de Merck, utilizando como reveladores luz ultravioleta y yodo.

PARTE EXPERIMENTAL

Acido 5-noninoico

10 g de 1-pentino en 10 ml de THF y 5 ml de HMPA se añadieron gota a gota a una solución de n-BuLi (1 eq) en THF de 1-bromo-3-cloro propano (1.1 eq) en THF a -78°C. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y después se puso a reflujo durante 15 h. El producto se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se le añadieron 10.5 g (1.5 eq) de KCN y 1.0 g de KI. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 80°C durante 48 h. Después de agregar agua, el compuesto cia no se extrajo con éter y después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 22.0 g del producto crudo. La hidrólisis se llevó a cabo adicionando 27 ml de agua, y 16 g de KOH (2 eq) y 72 ml de dietilenglicol. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante tres horas. Después de este tiempo se vertió en agua, se lavó con éter, se aciduló con HCl acuoso y se extrajo con éter. El ácido se purificó por destilación, (95°- 98°C a 0.3 mmHg), obteniéndose 17.1 g de producto con un rendimiento total del 75 %.

Acido trans-5-nonenoico

20.4 g de Na° (8 eq) se añadieron a 1.3 litros de amoníaco líquido y seco y después gota a gota 17 g de ácido 5-noninoico en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se evaporó el amoníaco y el ácido se extrajo con éter. Después de evaporar y destilar (95° - 103° C, - 0.3 mmHg - 0.4 mmHg) se obtuvieron 15.4 g de ácido con un rendimiento del 89 %.

I.R.: (película) 970 cm^{-1} , $3400 - 3000\text{ cm}^{-1}$, 1710 cm^{-1} .

RMN: (CDCl_3): (ppm): 12.25 (s, 1H); 5.49 (m, 2H); 0.92 (t, 3H).

Acido 2-octinoico (27)

6.0 g (85 mmol) de ácido propiólico se añadieron gota a gota a temperatura ambiente a una solución de diisopropil litio amida (17 g de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ y 11.52 g $n\text{BuLi}$ /hexano) en 100 ml de THF y 30 ml de HMPA; la mezcla de agitó durante 30 min y después se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 12.9 g (85 mmol) de 1-bromopentano. Después de que la reacción se mantuvo a reflujo durante 20 h, se añadieron 20 ml. de agua, se extrajeron los productos neutros con éter, se aciduló con HCL acuoso y se extrajo con éter,. Después de evaporar el éter se obtuvieron 7.0 g de ácido crudo el cual se purificó por cromatografía.

I.R. (película); (cm^{-1}): 3500 - 2500; 2230; 1710

RMN (CDCl_3): (ppm) 11.3 (s, 1H); 2.37 (t, 2H); 0.93 (t, 3H).

Acido 1-ciclohexenil acético (14)

1-Ciclohexenil acetonitrilo preparado según Cope, C.A. (Org. Syntheses coll vol. IV, 234 (1963)). El compuesto crudo se refluja con una solución de hidróxido de potasio acuoso al 30%. La mezcla de reacción se vierte en agua, las impurezas neutras se extraen con éter, después de la evaporación del éter se obtuvo el ácido 14. p. eb. 108° C a 2.5 mmHg (Lit. p. eb. $150^\circ - 155^\circ\text{ C}$ a 13 mmHg.

Acido 1-ciclopentenil acético (4)

En un matraz redondo de 500 ml. adaptado con una trampa Dean-Stark y un refrigerante de agua se colocan 92.4 g (1.1 mol) de ciclopentanona, - -

85.0 g (1 mol) de ácido cianoacético, 3.0 g (0.04 mol) de acetato de amonio y 75 ml. de benceno. Se agita y se deja a reflujo en un baño de aceite manteniendo la temperatura entre 160° - 165° C. El agua que se va formando se quita poco a poco mediante una trampa Dean-Stark. Después de 2 h, ya no hay formación de agua; se deja una hora más a reflujo, se enfría el matraz y se evapora el benceno a presión reducida para obtener un sólido de color café (esquema II 2). El producto crudo 2 se sometió a descarboxilación por medio de calentamiento en baño de aceite a 170° C en un aparato de destilación y la mezcla de reacción obtenida se destila posteriormente a vacio (100° - 120° C, 35-45 mmHg) obteniéndose 10 g de destilado (93.4 % de rendimiento) como mezcla de 1-ciclopentenil acetonitrilo y el compuesto 3' en proporción 1:1.

I.R. (mezcla) (película); (cm^{-1}): 3030 d (C-H no sat.); 2945-2840 i (C-H sat.); 2250 m (C≡N).

RMN (mezcla); (CDCl_3); (ppm): 5.8 (s, 1H); 5.4 (s, 1H); 3.15 (s, 2H); - 2.35 (m, 4H); 1.8 (m, 2H).

1.0 g (0.0093 mol) de 1-ciclopentenil acetonitrilo se disuelve en 2.2 ml. de etilen glicol y se le adicionan lentamente 0.8 g de KOH al 30% (0.0142 mol); la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 24 h; una vez efectuada la reacción, se vierte sobre agua y se extraen los neutros con éter. Se acidula con HCl hasta pH=2 y se extrae con éter, se seca con sulfato de sodio anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el ácido 1-ciclopentenil acético (4) en 86% de rendimiento (p. eb. 90° C a 2.5 mmHg).

I.R. (película); (cm^{-1}): 3300 i (O-H ácido); 3030 d (C-H no sat.); 2945,- 2840 i (C-H sat.).

RMN (CDCl_3); (ppm): 5.5 (s, 1H); 3.2 (s, 2H); 2.35 (t, 4H); 1.9 (m, 2H).

1-ciclopentenil acetato de metilo (5)

En un matraz de 500 ml. con trampa de humedad y enfriado con hielo se colocan 200 ml. de metanol saturado con HCl (gas) y se adicionan gota a gota 10 g (0.0934 mol) de la mezcla de nitrilos 3 y 3', se agitó y se puso a reflujo durante 12 h, la reacción se siguió por placa. Se evaporó el metanol y el residuo se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con cloroformo; se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio hasta $\text{pH}=7$; se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida, se obtuvieron 7 g (53.52% de rendimiento).

I.R. (película); (cm^{-1}): 3030 d(C-H no sat.); 2945-2840 f(C-H sat.); - 1745 i(C=O); 1640 m(C=C); 1440 m(- CH_2 -).

RMN (CDCl_3); (ppm): 5.5 (s, 1H); 3.6 (s, 3H); 3.0 (s, 2H); 2.3 (m, 4H); -- 1.9 (m, 2H).

2 (1-ciclopentenil) etanol (6)

A 22.5 g (0.2008 mol) del éster obtenido anteriormente disueltos en -- 112.5 ml. de THF anhidro se le agregó 12.12 g (2eq) de LiAlH_4 a 0°C . Al término de la adición se retiró el baño de hielo y 15 min. después la reacción estuvo completa; la reacción se trabajó agregando gota a gota y en forma sucesiva 12 g de agua, 36 g de solución de NaOH al 30%, - 12 g de agua. Se filtró el precipitado, la solución etérea se lava hasta $\text{pH}=7$, se evaporó a presión reducida, obteniéndose 17 g (94.44% de -- rendimiento).

I.R. (película) (cm^{-1}): 3375 i(O-H alcohol); 3030 d(C-H no sat.); - --

2945-2840 $\nu(\text{C-H sat.})$; 1650 $\nu(\text{-CH}_2\text{-})$.

RMN (CDCl_3); (ppm): 5.5 (m, 1H); 4.7 (t, 2H); 2.3 (t, 2H); 1.89 (m, 1H).

p-toluen sulfonato de 2-(1-ciclopentenil) etanol (7)

15.2 g (135.71 mmol) del alcohol se disuelve en 47.5 ml. de piridina y se gotean lentamente 1.25 eq. de cloruro de bencensulfonilo 29.26 g - (21.6 ml) a 0°C. Se deja a temperatura ambiente hasta que la reacción se lleva a cabo,, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter; se lava con una solución de HCl al 2.5% hasta pH=3, se lava varias veces con agua destilada hasta pH=7, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a presión reducida. Se obtienen 28 g. de producto (88.8% de rendimiento).

I.R.: (película); (cm^{-1}): 3030 $\nu(\text{C-H no sat.})$; 2945-2840 $\nu(\text{C-H sat.})$; - 1195 $\nu(\text{C-O-SO}_2)$.

R.M.N. (CDCl_3); (ppm): 7.6 (m, 5H); 5.4 (s, 1H), 4.1 (t, 4H).

Acido 2 carboxi 4(1-ciclopentenil) butírico (8).

A un matraz de 500 ml. con 420 ml. de etanol y se van agregando 5.2 g. (0.226 mol) de sodio metálico a 0°C; cuando ha reaccionado todo el sodio, se agregan lentamente 36.3 g (0.227 mol) de malonato de dietilo, - al término de la adición se adicionan 7.7 g. (0.04 mol) del tosilato -- (7), la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, y posteriormente se pone a reflujo por 3 h. Se evapora el etanol y el residuo obtenido se vierte sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo, se lava hasta pH=7; se seca con sulfato de sodio anhidro, se evapora obteniéndose 7.0 g. de producto (68% de rendimiento).

I.R.: (película); (cm^{-1}): 3030 m(C-H no sat.); 2980 m(C-H sat.); 1740 -
i(C=O); 1635 d(C=C); 1035 i(C-O).

RMN. (CDCl_3); (ppm): 5.4 (s, 1H); 4.1 (m, 4H); 2.2 (t, 3H); 1.2 (m, 6H).
7 g. (0.06 mol) del diéster se mezclan con una solución de (3 eq) 4.9g.
de KOH, en 10 ml, de agua y se agita la mezcla durante 12 h; el produc-
to obtenido en forma de sal se lava tres veces con éter para extraer --
los neutros y la solución acuosa se trata con HCl al 10% hasta pH=2. El
ácido obtenido se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato de -
sodio anhidro y se evapora; se obtienen 3.85 g. de producto aceitoso (-
67.2% de rendimiento).

I.R.: (película); (cm^{-1}): 3300 i(O-H ácido); 3030 d(C-H no sat.); 2945-
2840 i(C-H sat.).

RMN (CDCl_3); (ppm): 2.06 (s, 2H); 5.43 (s, 1H), 3.1(t, 1H); 1.93 (m, 10H).

Acido 4(1 ciclopentenil) butírico (10)

En un matraz de fondo redondo se colocan 7.0 g. (0.045 mol) del diácido
obtenido anteriormente y se mezcla con 15 ml. de decalina, la mezcla se
calienta directamente con el mechero durante 15 min. y la reacción se -
sigue por c.c.f. Se agrega una solución de hidróxido de sodio al 10% -
hasta pH=10 y se extraen las impurezas neutras con éter, la solución --
acuosa se acidula con HCl concentrado hasta pH=2 y se extrae con aceta-
to de etilo, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a pre-
sión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía en -
columna, obteniéndose 4 g. de (10), (73.53% de rendimiento).

I.R. (película); (cm^{-1}): 3300 i(O-H ácido); 3030 d(C-H no sat.); 2945-
2840 i(C-H sat.); 1720 i(C=O); 1270 i(C-O).

R.M.N. (CDCl_3): (ppm): 11.66 (s,1H); 5.43 (s,1H); 2.32 (t,2H); 1.9 (m, 10H).

Acido 4-(1-ciclohexenil) butírico (19)

A 22.0 g. de 1-ciclohexenil acetato de metilo en 150 ml. de THF en frío se le adicionaron pequeñas porciones de LiAlH_4 (12 g.) durante 30 min., la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min; después se agregó gota a gota una solución de NaOH al 30%. La mezcla se filtró y se diluyó con éter (200 ml.). La solución etérea se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora obteniéndose 17 g. de alcohol.

Al 1-ciclohexenil etanol (16g.) obtenido anteriormente diluidos en 25 ml. de piridina seca en frío se le fueron adicionando gota a gota 19.5 g. de cloruro de bensen sulfonilo, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2 h, a temperatura ambiente; después de este tiempo se vertió en agua fría. El producto se extrajo con éter, se lavó con una solución de HCl al 2%, se seca y se evapora produciendo 23.0 g. de producto mesclado.

El compuesto mesclado obtenido sin purificar se disuelve en 50 ml. de etanol y se le agregó gota a gota una solución de malonato de dietilo - 22.0 g. disuelto en 150 ml. de etanol, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo, cuando la reacción se llevó a cabo; se evapora el disolvente y se le agregó 40 ml. de una solución de KOH al 30%. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente toda la noche. Esta mezcla se vertió en 150 ml. de agua y se extraen las impurezas neutras con éter, la solución acuosa se aciduló con HCl y se extrajo con acetato de etil-

lo, se seca y se evapora obteniéndose 20 g. del ácido. La descarboxilación se efectuó por calentamiento del compuesto a 160° C en un baño de aceite. Después de la destilación (120° C - a 2mmHg) fueron obtenidos - 10 g. del ácido.

I.R. (película) (cm^{-1}): 3300, 1710

RMN: (CDCl_3) (ppm): 11.66, (s, 1H); 5.47 (s, 1H); 2.32 (t, 2H).

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACION DE CLORUROS DE ACIDOS

1.1 eq de cloruro de oxalilo se añadió gota a gota a una solución de ácido en benceno (5 ml/g) enfriado a 0°C; la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente se evaporó el benceno a presión reducida. - El Cloruro de ácido así obtenido se usó sin purificar.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA ESTERIFICACION DE NET Y LEVONORGESTREL

(procedimiento A)

Una solución de esteroide en benceno (60 ml/g.) se mezcló a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, con etóxido de talio (TIOEt) - - - (1.5 eq). Después de agitar la mezcla por 30 min. se destiló la mitad del benceno para quitar el etanol; la solución se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y así se le adicionaron 1.3 eq de HCl en benceno (5 ml/g.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró para - quitar el cloruro de talio y la solución bencénica se lavó con agua y - se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el benceno en el rota vapor, posteriormente el producto se purificó por cromatografía en capa fina.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA ESTERIFICACION CON TESTOSTERONA

(Procedimiento B)

Una solución de 0.1 moles de ácido en 30 ml. de piridina seca con 0.1 mol de cloruro de bencensulfonilo se agitaron durante 60 min. a temperatura ambiente después de este tiempo se le adicionaron gota a gota - 0.05 moles de testosterona disueltas en 15 ml. de benceno la mezcla se mantuvo en agitación durante 20 h. a temperatura ambiente.

Se vierte sobre hielo y se extrae con éter, se lava con HCl 0.1 N.

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna.

Hexanoato de NET 36 b

p.f. 55°C (AcOEt); $(\alpha)_D^{20}$ -20.5 (MeOH): UV (MeOH) λ_{\max} 238 nm (15712); I.R. (KBr) (cm^{-1}) : 3230, 2930, 1740, 1670.

RHM (CDCl₃) (ppm) 5.8 (s; 1H); 2.55 (s; 1H); 0.9 (s; 3H).

Hexanoato de Norgestrel 36 c

p.f.: 87 - 88°C (AcOEt); $(\alpha)_D^{20}$ -9.7 (MeOH): UV (MeOH) λ_{\max} 238 nm (11843);

IR (KBr) (cm^{-1}) 3220, 2935, 1740, 1660.

RHM (CDCl₃) (ppm): 5.8 (s; 1H); 2.55 (s; 1H).

Decanoato de NET 37 b

p.f. 48-49°C (AcOEt); $(\alpha)_D^{20}$ -13.76 (MeOH): UV (MeOH) λ_{\max} 243 nm (15300)

IR (KBr) (cm^{-1}) 3300, 2930, 1745, 1675.

RHM (CDCl₃) (ppm): 5.48 (s; 1H); 2.56 (s; 1H); 1.28 (s, 14H); 0.9 (s; 3H).

Decanoato de Norgestrel 37 c

Acete; $(\alpha)_D^{20}$ -10.9 (MeOH): UV (MeOH) λ_{\max} 246 nm (12760);

IR (pellicula) (cm^{-1}) : 3250, 2935, 1740, 1685.

RHM (CDCl₃) (ppm): 5.48 (s; 1H); 2.56 (s; 1H); 1.3 (s; 14H); 1.0 (t; 3H); 0.88 (t; 3H).

Propionato de NET 38 b

p.f. 138° - 140°C (AcOEt - Hexano); $(\alpha)_D^{20}$ -35.24 (MeOH): UV (MeOH) λ_{\max} 245nm (6037);

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3210, 2970, 1745, 1650.

RHM (CDCl₃) (ppm): 5.85 (s, 1H); 2.6 (s, 1H); 0.99 (s, 3H).

Propionato de Norgestrel 38 c

p.f. 230°C (AcOEt-Hexano); $(\alpha)_D -32.9$ (MeOH); UV (MeOH)

λ_{\max} 240 nm (15963).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3215, 2970, 1650.

RHM (CDCl_3) (ppm): 5.85 (s, 1H); 2.55 (s, 1H); 1.15 (t, 3H);

1.0 (t, 3H).

Isovalerato de Testosterona 39 a

p.f. 71° - 72°C; (MeOH - agua); $(\alpha)_D +97.7$ (CHCl_3); UV (MeOH)

λ_{\max} 244 nm (16047);

IR (KBr) (cm^{-1}): 2940, 1725, 1680.

RHM (CDCl_3) (ppm); 5.8 (s, 1H); 4.68 (t, 3H); 1.2 (s), 1.0(d);

0.85 (s).

Isovalerato de NET 39 b

p.f. 119° - 120°C (Benceno-Hexano); $(\alpha)_D +64.7$ (CHCl_3);

UV (MeOH) λ_{\max} 244nm (13624);

IR (KBr) (cm^{-1}): 2950, 1740, 1670.

RHM (CDCl_3) (ppm); 5.83 (s, 1H); 2.57 (s), 0.95 (d); 0.9 (s).

Non-5-(E)-enoato de NET 40 b

Aceite; $(\alpha)_D -10.5$ (MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 239nm (16851);

IR (película) (cm^{-1}); 3270, 2960, 1750, 1680.

RHM (CDCl_3) (ppm); 5.65 (s, 1H); 2.5 (s, 1H); 0.9 (s, 3H).

1-Octinoato de NET 41 b

Aceite; $(\alpha)_D +37.7$ (MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 239 nm (15697);

IR (película) (cm^{-1}); 3280, 2960, 2230, 1715, 1670.

RHM (CDCl_3) (ppm); 5.8 (s, 1H); 2.63 (s, 1H); 0.96 (s, 3H).

Ciclopropan-carboxilato de NET 42 B

p.f. 145°C (Ac.Et); $(\alpha)_D^{20}$ -23.5 (MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 240 nm (23904).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3240, 2960, 1735, 1565.

RMN (CDCl_3) (ppm): 5.8 (s, 1H); 2.5 (s, 1H); 0.99 (s, 3H).

1-Ciclopenten-acetato de NET 43 b

p.f. 150°-155°C (AcOEt); $(\alpha)_D^{20}$ -15 (MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 243 nm (16400).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3240, 2960, 1750, 1670.

RMN (CDCl_3) (ppm): 5.9 (s, 1H); 5.65 (m, 1H); 3.15 (s, 2H); 2.6 (s, 1H); 0.92 (s, 3H).

1-Ciclopenten-acetato de Mergestrel 43 c

p.f. 150°C (Hexano-AcOEt); $(\alpha)_D^{20}$ -15.72 (MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 243 nm (16240);

IR (KBr) (cm^{-1}): 3250, 1750, 1652.

RMN (CDCl_3) (ppm): 5.3 (s, 1H); 5.55 (s, 1H); 3.1 (s, 2H); 2.6 (s, 1H) 1.0 (s, 3H).

Ciclohexenil acetato de NET 44b

p.f. 87°C (AcOEt); $(\alpha)_D^{20}$ -6.321 (MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 244 nm (19152);

IR (KBr) (cm^{-1}): 3240, 2935, 1740, 1660.

RMN (CDCl_3) (ppm): 5.8 (ancho, s, 1H); 5.3 (ancho, s, 1H); 2.9 (s, 2H); 2.5 (s, 1H); 0.95 (s, 3H).

1- Ciclohexenil-acetato de Norgestral 44c

p.f. 111° - 114°C (AcOEt); $(\alpha)_D -10.9$ (MeOH); UV (MeOH)

λ_{\max} 240 nm (16322);

IR (KBr) (cm^{-1}): 3240, 2935, 1740, 1680.

RMN (CDCl_3) (ppm): 5.83 (s, 1H); 5.53 (s, 1H); 2.8 (s, 2H);
2.5 (s, 1H); 1.0 (t, 3H).

4 - Ciclohexenil butirato de NET 45 b

Aceite: $(\alpha)_D -6$ (MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 239 nm (9261);

IR (película) (cm^{-1}): 3280, 2960, 1740, 1670.

RMN (CDCl_3) (ppm): 5.7 (s, 1H); 5.35 (s, 1H); 2.45 (s, 1H);
0.99 (s, 3H).

Hidrocinomato de Testosterona 45 a

p.f. 112° - 113°C (benceno-hexano); $(\alpha)_D +99.4$ (CHCl_3); UV

(MeOH) λ_{\max} 244 nm (17640);

IR (KBr) (cm^{-1}): 2900, 1730, 1670.

RMN (CDCl_3) (ppm): 7.3 (s, 5H); 5.75 (s, 1H); 4.65 (t, 1H);
1.18 (s, 3H); 0.8 (s, 3H).

Hidrocinomato de NET 46 b

p.f. 135° - 137°C (benceno-hexano); UV (MeOH); λ_{\max} 244 nm
(15068);

IR (KBr) (cm^{-1}): 3290, 3020, 2940, 1745, 1670.

RMN (CDCl_3) (ppm): 7.3 (s, 5H); 5.9 (s, 1H); 2.6 (s, 1H);
0.87 (s, 3H).

Clofibrato de Testosterona 47 a

p.f. 109° - 110°C; (benceno-hexano); $(\alpha)_D +83$ (CHCl_3);

UV (MeOH) λ_{\max} 235 nm (19193);

IR (KBr) (cm^{-1}): 2940, 1745, 1670.

RMN (CDCl_3) (ppm): 7.3 (d, 2H); 6.87 (d, 2H); 5.81 (s, 1H);
4.67 (t, 1H); 1.65 (s, 6H); 1.21 (s, 3H); 0.8 (s, 3H).

Clofibrato de NET 47 b

p.f. 144° - 145°C (benceno-hexano); (α)_D⁺⁴ (CHCl_3);

UV (MeOH) λ_{\max} 236 nm (22760);

IR (KBr) (cm^{-1}) 3270, 1745, 1675,

RMN (CDCl_3) (ppm): 7.4 - 6.8 (m, 4H); 5.9 (s, 1H); 2.6 (s, 1H);
1.6 (s, 6H); 0.8 (s, 3H).

Procetofenato de testosterona 48 a

p.f. 112° - 113°C (benceno-hexano); (α)_D^{+65.1} (CHCl_3);

UV (MeOH); λ_{\max} 244 nm (26335); 288 nm (20270);

IR (KBr) (cm^{-1}): 2930, 1740, 1670, 1660.

RMN (CDCl_3) (ppm): 7.81 (d, 2H); 7.5 (d, 2H);

6.9 (d, 2H); 5.78 (s, 1H); 4.67 (t, 1H); 1.67 (s, 6H);

1.13 (s, 3H); 0.7 (s, 3H).

Procetofenato de NET 43 b

p.f. 96°C (AcOEt); (α)_D^{+65.9} (CHCl_3); UV (MeOH) λ_{\max}
244 nm (28300); 288 nm (20000);

IR (KBr) (cm^{-1}): 3300, 2950, 1750, 1675.

RMN (CDCl_3) (ppm): 7.7 (d, 2H); 7.3 (d, 2H);

6.9 (d, 2H); 5.8 (s, 1H); 2.62 (s, 1H); 1.65 (s, 1H);

0.7 (s, 3H).

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES

- 1.- Se llevaron a cabo la síntesis de los ácidos ciclopentenil acético, ciclopentenil-4-butírico, ciclohexenil acético y ciclohexenil-4-butírico los cuales no están informados en la literatura.
- 2.- Se prepararon los siguientes ésteres: Hexanoato de NET, Hexanoato de Norgestrel, Decanoato de NET, Decanoato de norgestrel, Propionato de NET, Propionato de norgestrel, Isovalerato de testosterona, Isovalerato de NET, Non-5-(E)-enoato de NET, 1-octinoato de NET, Ciclopropan carboxilato de NET, 1-ciclopenten acetato de NET, 1-ciclopenten acetato de norgestrel, Ciclohexenil acetato de NET, 1-ciclohexenil acetato de norgestrel, 4-ciclohexenil butirato de NET, Hidrocinomato de testosterona, Hidrocinomato de NET, Clofibrato de NET, Clofibrato de testosterona, Procetofenato de testosterona, Procetofenato de NET. Todos son compuestos no informados en la literatura.
- 3.- De los ésteres preparados el ciclopropan carboxilato de NET fue el que mostró una actividad superior al enantato de Net como anticonceptivo de larga duración.

Se están realizando estudios clínicos para una posible utilización de este último éster.

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.C.S. Chem. Comm. 1978
- 2.- World Health Organisation, Fifth Annual Report, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (WHO, Geneva, 1976; Sixth 1977; -- Seven 1978; and Tenth annual Report 1981).
- 3.- Djerassi, C., The Politics of Contraception, W. H. Freeman, San Francisco (1981).
- 4.- a) Beck, L. R. Coswar, D. R. and Pope, W. Z., Research - Frontiers in Fertility Regulation 1, 1 (1980),
b) Fraser, I. S. and Weisberg, E. A. Mod. J. Aust. 1, 1 (1980).
- 5.- WHO Task Force in Long-Acting Systemic Agents for the - Regulation of Fertility: Multinational Comparative Clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive Steroids: norethisterone enantate and depot-medroxyprogesterone acetate.
b) WHO task force on long-acting Sistemic Agents for the Regulation of fertility: Multinational Comparative Clinical evaluation of two long-acting injectable contracepti ve Steroids: Norethisterone enantate and Depot-medroxy-- progesterone acetate.
- 6.- Bleeding patterns and side-effets Contraception, 17, --- 395(1980)
- 7.- Crabbé, P., Dicszfahusy, E. and Djerassi, C., Science 209, 992 (1980)
- 8.- a) Herz, J. E., Cruz, S., Torres, J.V. and Murillo, A., Synth. Comm., 7, 383 (1977)
- 9.- Gunatilanka, A.A.L. and Sotheeswaran, S., J. C. S. Chem. Comm. 980 (1980)
- 10.- Junkman, K. and Witzel, H., Seminar of the Squibb Institute For Medical Research, New Brunswick, New Jersey, Verlag, Urban and Schwarzenberg, Viena Austria (1958).

- 11.- O'Sullivan, D. A., *Chemical Engineering New*, 61, 21(1983)
- 12.- *Org. Syntheses coll. vol. IV*, 234 (1963).
- 13.- *Dictionary of Organic Compounds*
Fifth Edition
Chapman and Hall.