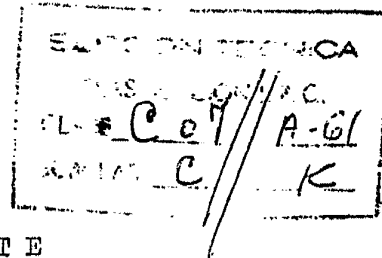




CASE AHP-4542

362.250



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN 3-CICLOPENTILOXI-
-ESTEROIDE", a favor de la firma estadounidense AMERICAN
HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685 Third Avenue,
NUEVA YORK 17, (EE. UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

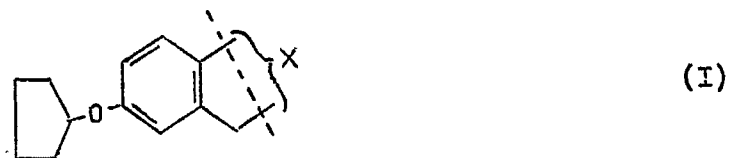
Este invento se refiere a gonatrienos y gonatetraenos, y más particularmente a ciertos nuevos éteres 3-ciclo-pentílicos de gonatrienos y gonatetraenos, a procedimientos para prepararlos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. En particular, se refiere a ciertos 13-metil o policarbonalquil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5,(10),8-tetraenos, 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxi-8alga-gona-1,3,5(10)-trienos, 13-policarbonalquil-3-ciclo



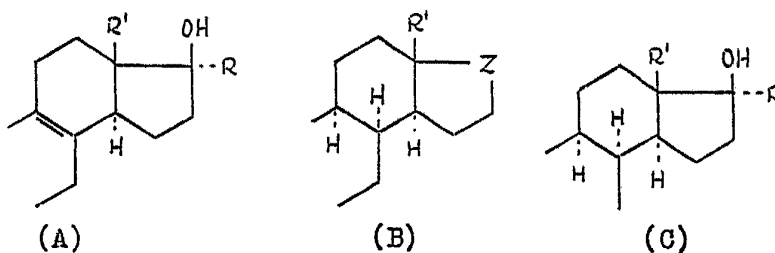
5. pentiloxi-8alfa-gona-1,3,5(10)-trienos, 13-polycarbonalquil-3-ciclopentiloxi-16alfa-hudroxigona-1,3,5(10)-trienos, 13-polycarbonalquil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10)-trienos y 13-polycarbonalquil-3-ciclopentiloxi-1,3,5(10),16-tetraenos que son útiles como estrógenos de acción sostenida o como intermediarios para preparar tales compuestos.

Los nuevos 3-ciclopentiloxi-esteroides de este invento tienen la fórmula general (I) siguiente :

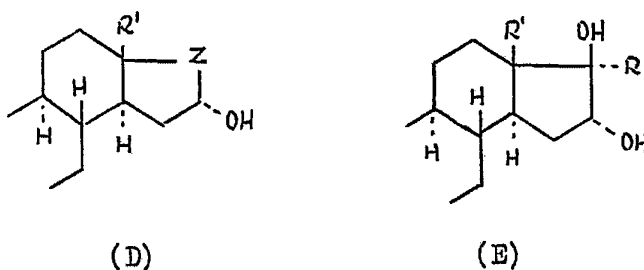
10.



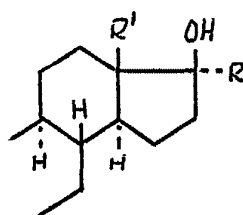
15. en la que X es



20.

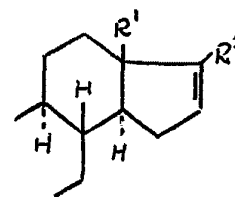


25.



(F)

ó

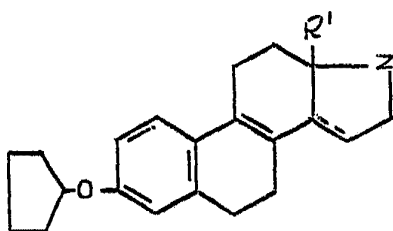


(G)

5. donde R^1 es un grupo policarbonalquílico, salvo cuando X tiene la estructura (A), en cuyo caso R^1 puede ser también metilo; Z es un grupo de carbonilo o hidroximetileno; K es un grupo de alquilo inferior, de etinilo o de cloroetinilo; y R^2 es un grupo de alcanciloxilo inferior.
10. En la forma como aquí se emplea, las expresiones "alquilo inferior" y "alcanciloxilo inferior" pretenden incluir las fracciones moleculares que contienen de uno a ocho átomos de carbono; mientras que la expresión "policarbonalquilo" pretende incluir las fracciones moleculares que contienen
15. de dos a ocho átomos de carbono. De preferencia, el grupo policarbonalquílico es etilo. Ejemplos típicos de los compuestos de este invento son : la 3-ciclopentiloxi-13beta-etil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona, el 3-ciclopentiloxi-13beta-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-16alfa,
- 20, 17beta-diol y el 17alfa-cloroetinil-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.

Los nuevos 3-ciclopentiloxi-esteroides de este invento pueden prepararse por el procedimiento que comprende:

25. (1) reducir un 3-ciclopentiloxi-esteroide de la fórmula general (II).



(II)

5. en la que R^1 y Z tienen el significado que se les ha atribuido antes, mientras que la línea de trazos indica un enlace doble optativo en la posición 14,

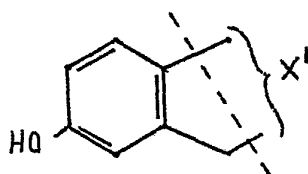
para formar una 3-ciclopentiloxi-gona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona o un 3-ciclopentiloxi-gona-1,3,5(10),8-tetraen-

10. -17-ol, una 3-ciclopentiloxi-13beta-policarbonalquil-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona o un 3-ciclopentiloxi-13beta-policarbonalquil-gona-1,3,5(10)-trien-17-ol o una 3-ciclopentiloxi-13beta-policarbonalquil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona o un 3-ciclopentiloxi-13beta-policarbonalquil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ol;

o bien :

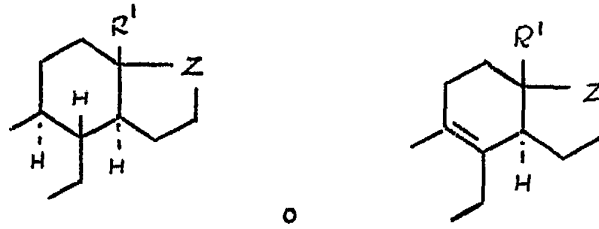
(2) eterificar, con un agente eterificante que contenga el grupo pentílico, el grupo 3-hidroxílico de un 3-hidroxi-esteroide de la fórmula general

20.



(III)

en la que X^1 tiene uno de los significados que se han expuesto antes para X o es



5. y, si se desea, oxidar un 17-ol resultante a una 17-cetona, reducir un 17-cetona a un 17-ol, alquilar, etinilar o cloro-etinilar una 17-cetona a un 17alfa-alquil-, -etinil- o -cloro-etinil-17beta-ol, enolacilar una 17-cetona a compuesto delta¹⁶-17-alcanoiloxílico u oxidar un compuesto delta¹⁶-17-alcanoiloxílico a 16alfa-hidroxi-17-cetona o 16alfa,17-diol.

15. Debe entenderse que en las operaciones anteriores cualquier grupo ceto en la posición 17 o grupo hidroxílico en la posición 16 y/o 17 puede protegerse por la formación de un derivado apropiado y eliminarse luego el grupo protector.

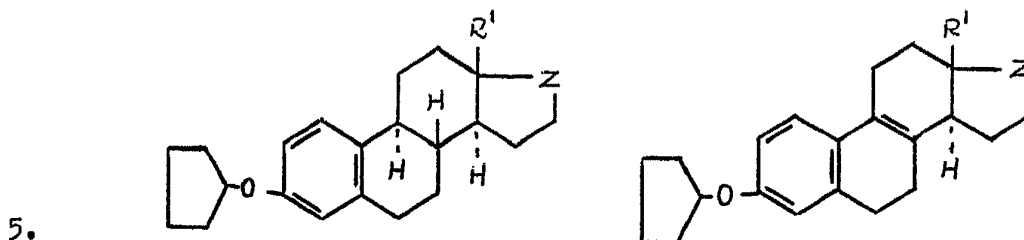
20. Según las condiciones de la reacción, la reducción del esteroide gonapentaénico o gonatetraénico de la fórmula (II) puede proporcionar un gona-1,3,5(10),8-tetraeno, un gona-1,3,5(10)-trieno o un 8alfa-gona-1,3,5(10)-trieno. Por ejemplo, la hidrogenación catalítica del gonapentaeno o el gonatetraeno suministra un 8alfa-gona-1,3,5(10)-trieno, mientras que puede obtenerse un gona 1,3,5(10)-tetraeno por reducción catalítica del gonapentaeno y paro de
25. la hidrogenación cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Puede obtenerse un gona-1,3,5(10)-trieno re -



duciendo el gonatetraeno, por ejemplo con un metal alcalino en amoniaco líquido.

- La eterificación del 3-hidroxi-esteroide (III) puede realizarse, por ejemplo, poniendo en contacto
5. el esteroide (III) con un haluro de ciclopentilo, en presencia de un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico o etóxido potásico) en un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol), en un intervalo de temperatura desde unos 50°C hasta más o menos la temperatura de reflujo y por un período de una hora aproximadamente a cinco horas aproximadamente. De preferencia, esta reacción se efectúa con bromuro de ciclopentilo, en presencia de metóxido sódico, en etanol absoluto y a temperatura de reflujo.
- 10.
15. Una vez terminada la reacción, el 3-cilopentiloxi-esteroide resultante puede separarse por los procedimientos corrientes de recuperación. Por ejemplo, se puede enfriar la mezcla reaccional, concentrarla, digerir
20. la con una mezcla de disolventes orgánicos, inmiscibles con el agua y luego secar la capa orgánica, evaporar hasta secar y recristalizar el residuo en un disolvente apropiado, para obtener el producto.

25. Cuando el producto del proceso de reducción (1) o del proceso de eterificación (2) es un compuesto de la fórmula (I) distinto del compuesto deseado o es un compuesto de las fórmulas



10. el compuesto deseado de la fórmula (I) puede obtenerse por una operación ulterior consecutiva. Por ejemplo, los éteres 3-ciclopentílicos de 13-policarbonalquilgonatrien-17-oles y 13-policarbonalquilgonatetraen-17-oles pueden prepararse por reducción de los respectivos éteres 3-ciclopentílicos de 13-policarbonalquilgonatrien-17-onas y 13-policarbonalquilgonatetraen-17-onas. Esta reacción puede llevarse a cabo poniendo en contacto un éter 3-ciclopentílico apropiado de una 13-policarbonalquilgonatrien-17-ona o 13-policarbonalquilgonatetraen-17-ona con un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo en un alcohol y alrededor de la temperatura ambiente, por varias horas. Una vez terminada la reducción, el producto resultante puede separarse por los procedimientos convencionales. Por ejemplo, se combina la mezcla reaccional con agua, para precipitar el producto, que luego se recoge por filtración y se recristaliza en un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol).
- 15.
- 20.
25. Puede obtenerse un 3-ciclopentiloxi-17-ceto-esteroide de la fórmula (I) a partir del respectivo 17-hi-



droxi-esteroide por medio de una oxidación (por ejemplo, por una oxidación de Oppenauer).

- Los 3-ciclopentiloxi-17alfa-etinil-1,3,5(10), 8-tetraen-17beta-oles, los 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17beta-oles, los 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-16alfa,17beta-dioles y los 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-oles de este invento pueden prepararse por etinilación (por ejemplo, con un compuesto etinílico organometálico) del respectivo 17-ceto-esteroide. Este 17-ceto-esteroide puede ponerse en contacto con un exceso de acetiluro de litio/etilendiamina en sulfoxido de dimetilo seco, bajo atmósfera de acetileno, alrededor de la temperatura ambiente y por un periodo de unos 15 minutos a unas 4 horas. Terminada la reacción, el 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-esteroide apropiado puede separarse por los métodos rutinarios. Por ejemplo, puede verterse la mezcla reaccional en agua helada, extraerse con un disolvente inmiscible con el agua y luego lavarse, secarse y evaporarse hasta sequedad para obtener el producto en forma de residuo.

Un 3-ciclopentiloxi-17-ceto-esteroide puede ser convertido en su respectivo 17alfa-cloroetinil-3-ciclopentiloxi-17beta-hidroxi-esteroide por cloroetinilación (por ejemplo, con un compuesto cloroetinílico organometálico), verbigracia tal como describen Fried y col. en J.A. C.S. 83, 4663 (1961). Un acilato de policarbonalquil-3-ci-



- clopentiloxigona-1,3,5(10),16-tetraen-17-ol puede prepararse a partir de su respectiva 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona por enolacilación (por ejemplo, con acetato de isopropenilo) verbigracia tal como describen Leeds y col. en J.A.C.S. 76, 2943 (1954). Un acilato de 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10),16-tetraen-17-ol puede ser convertido en su respectiva 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxigona-16alfa-hidroxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona por oxidación (por ejemplo, con un perácido, para formar un 16alfa,17alfa-epóxido, que luego se hidroliza). Un 13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxi-17-ceto-esteroide puede ser convertido en un 17alfa-alkuil-13-policarbonalquil-3-ciclopentiloxi-13beta-hidroxi-esteroide por alquilación (por ejemplo, con un compuesto alquílico organometálico), verbigracia tal como describen Henbest y col. en J.A.C.S., pág. 1190 (1951).
- 5.
- 10.
- 15.

- Muchos de los esteroides empleados como compuestos de partida están descritos en la literatura, mientras que otros se preparan por procedimientos conocidos en la práctica de la química de los esteroides. Procedimientos para preparar los materiales de partida están expuestos en las memorias de las patentes inglesas núm. 991,592, 991,933, 991,594, 1.024,911, 1.041,277, 991,593, 1.111,447 y 1.115,954 y por Buzby y col. en J. Med. Chem. 1967, 10, 199-204.
- 20.
- 25.

Este invento se refiere a esteroides que tienen un grupo 13beta-alkílico (o sea a los enantiómeros



- dextrógiros) en presencia o ausencia de sus enantiómeros 1- o 13alfa-alquílicos, de modo que incluye los enantiómeros dextrógiros resueltos y los enantiómeros dextrógiros en mezcla con los respectivos enantiómeros levógiros, especialmente las mezclas racémicas.
- 5.

- Los nuevos 3-ciclopentiloxi-esteroides de este invento, y en particular los compuestos 13beta-etílicos, han demostrado ser valiosos como productos medicinales sintéticos o como intermediarios para productos medicinales sintéticos.
- 10.

- En particular, ciertos 3-ciclopentiloxi-esteroides de este invento, sobre todo los compuestos 13beta-etílicos que tienen un sustituyente 17alfa-etínfilico, 17alfa-cloroetínfilico o 17alfa-alquílico inferior, han demostrado utilidad como agentes estrógenos en las pruebas farmacológicas normales. Sorprendentemente, se han descubierto muchos éteres 3-ciclopentílicos del invento, y en especial los compuestos 13beta-etílicos de la fórmula (I) en los que X es (C) o (F) despliegan una respuesta estrógena de duración prolongada. Los compuestos en los que X es (C) pertenecen a la clase general de esteroides expuesta en la patente inglesa Nº 1.111,447; y los de la fórmula (F) pertenecen a la clase general de esteroides expuesta a la patente suiza Nº 1.041.277. La Patente Nº 1.111,447 no sugiere actividad estrógena prolongada, y la patente Nº 1.041,277 meramente propone sus compuestos como intermediarios para otros esteroides.
- 15.
- 20.
- 25.



Una prueba farmacológica en la que se demostró actividad estrógena prolongada se efectuó del modo siguiente : se administró a ratas castradas 1 mg de los compuestos el día 0 y en la tarde de los días sucesivos se tomaron frotis vaginalis. La proporción de ratas que responden con frotis vaginales cornificados aumenta con los compuestos activos. La actividad de duración prolongada está demostrada por los compuestos que producen frotis positivos siete días a lo menos después del día 0. En este procedimiento, el dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol (compuesto I), el dl-3-ciclopentiloxi-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol (compuesto II) y el dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-17alfa-etinil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol (compuesto III) dieron los datos de la tabla siguiente :



T A B L A

Prueba de frotis vaginales de la rata a largo plazo

Número de frotis positivos en un total de 5 por día

5.	Compuesto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	I	0	0	0	0	4	5	5	2	3	1	3	3
	II	0	0	0	1	4	3	4	5	1	0	0	3
	III	0	0	0	0	5	5	1	0	3	1	4	3

101

	Compuesto	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
	I	3	1	2	4	3	1	2	2	1	1	1	1	1
	II	3	3	2	1	3	3	2	2	2	0	0		
15.	III	3	2	2	3	2	0	1	0	2	0	2	2	2

20. Muchos de los compuestos de este invento tienen particular valor como agentes estrógenos a causa de que despliegan excelente respuesta estrógena, tienen un inicio rápido de la acción y son de efecto duradero y actividad baja. Muchos manifiestan la actividad estrógena de larga duración cuando se administran por vía oral. En calidad de agentes estrógenos, los compuestos 3-ciclopentiloxi-esteroides de este invento pertenecientes a la fórmula (I) y en

25.



- los que X es (A), (C), (E) o (F) son medicinalmente útiles en la terapéutica de substitución de la deficiencia estrógena. Se los puede emplear también en el carcinoma prostático y en el carcinoma inoperable de la mama, especialmente
5. en las mujeres postmenopáusicas. Además, se los puede usar en el cloroepitelioma, la malignidad de la vejiga urinaria, el adenoma sebáceo senil de la piel, la supresión de la lactancia, la profilaxis y el tratamiento de las orquitis paratideas, el tratamiento de la aterosclerosis y la osteoporosis senil. Para fines veterinarios, los 3-ciclopentiloxi-esteroides de este invento pueden usarse en la terapéutica de substitución para las hembras subdesarrolladas, la incontinencia, la vaginitis de las perras castradas, la inercia uterina, el piómetra y las membranas fetales retenidas.
- 10.
15. Los compuestos del invento en los que X tiene la estructura (B), (D) o (G) son útiles como intermediarios para la preparación de los derivados 17alfa-etinílicos, 17alfa-cloroetinílicos o 17alfa-alquílicos inferiores en los que X es (C) o (E).
20. Los preparados farmacéuticos de este invento comprenden un compuesto de la estructura I en el que X es (A), (C), (E) o (F) en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estos preparados se componen por un procedimiento en el que el compuesto se mezcla, o se
25. pone en asociación de algun otro modo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.



- Los compuestos pueden también administrarse solos. Cuando se administran en combinación con vehicu - los aceptables farmacéuticamente, la proporción de vehí - culo se determina por la solubilidad y la naturaleza quí - mica del compuesto, la vía de administración elegida y la práctica farmacológica corriente. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral en forma de pastillas o cápsulas que contengan excipientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc. Asimismo pueden administrarse por vía oral en forma de soluciones, las cuales pueden contener agentes colorantes y gustativos o inyectarse por vía parenteral. Para la administración pa - renteral, pueden usarse en forma de una solución estéril que contenga otros solutos; por ejemplo, sal o glucosa su - ficientes para hacer isotónica la solución.
- 5.
- 10.
- 15.

- La dosificación de estos agentes terapéuti - cos variará con la forma de administración y el compuesto particular que se elija. Además, variará con el sujeto particular en tratamiento. Por lo general, se inicia el tratamiento con dosis pequeñas, mucho menores que la do - sis óptima del compuesto. Luego se aumenta la dosis en pe - queños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en las circunstancias. Por lo general, los compuestos de este in - vento se administran de la mejor manera en un nivel de concentración que dé generalmente resultados eficaces sin causar ningún efecto secundario pernicioso o deletéreo y de preferencia en un nivel del orden de 0,02 mcg. aproxi -
- 20.
- 25.



madamente a 500 mcg aproximadamente por kilogramo y por día, aunque, como se ha dicho antes, pueden producirse variaciones y puede ser deseable emplear un nivel de dosificación de más de 500 mcg por kilogramo y por día. Sin embargo, un nivel de dosificación del orden de 0,20 mcg aproximadamente a 200 mcg aproximadamente por kilogramo y por día es lo que se emplea más deseablemente para lograr resultados efectivos.

Los Ejemplos que siguen ilustran el invento.

10. EJEMPLO I.-

Se disuelve dl-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trien-3,16alfa,17beta-triol (2,00 g) en una solución de metóxido sódico (600 mcg) en etanol absoluto (50 cc), se añade bromuro de ciclopentilo (2,5 g) y se somete la mezcla a reflujo por dos horas. Se enfría la solución, se elimina el etanol en vacío y se digiere el residuo con agua y acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con agua y con salmuera y se la seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtración, se elimina el disolvente en vacío y se trata el residuo en solución de tetrahydrofurano con carbón Nuchar. Después de filtrar el Supercel, se elimina el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en éter. Se deja reposar la mezcla, se la filtra, se elimina el éter del filtrado, en vacío, y se recristaliza el residuo en isopropanol. Separando los cristales por filtración, se obtiene 1,00 g de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trien-16 alfa,17beta-diol, en forma de un solvato de isopropanol, con



punto de fusión 99-100°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,13 micras.

Análisis: Calculado para

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 75.31; H, 9.83.

Hallado: C, 75.70; H, 9.65.

5. El dl-3-ciclopentiloxi-13beta-propilgona-1,3,5(10)-trien-16alfa,17beta-diol se sintetiza de manera semejante.

EJEMPLO II.-

10. Se disuelve dl-13beta-etil-3-hidroxi-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona (,600 g) en una solución de metóxido sódico (1,30 g) en etanol absoluto (260 cc) y se agita a temperatura de reflujo hasta la disolución completa de los sólidos. Se añade bromuro de ciclopentilo (7,0 g) y se somete la mezcla a reflujo por 4 horas. Después de
15. enfriar, se elimina el etanol en vacío y se digiere el residuo con agua y acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con agua y con salmuera, se la seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en benceno. Se pasa la solución
20. por una columna de Florex XXS, se elimina el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en cloroformo. Se pasa la solución por una columna de gel de sílice, se elimina el disolvente en vacío y se cristaliza el residuo en metanol, lo que da 3,78 g del producto. Una muestra (1,00 g) se disuelve en cloruro de metileno, se trata con carbón de



- Nuchar, se filtra en Supercel y se substituye el disolvente por isopropanol mediante ebullición. Sembrando la solución y dejándola reposar, se obtienen 0,89 g de la dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona pura, de punto de fusión 133-134°C;
5. $\lambda_{\text{max}}^{\text{I.Br}}$ 5,78 micras.

Análisis : Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C, 81,77; H, 9,17.

Hallado : C, 81,62; H, 9,00.

10. Por procedimiento semejante se convierte la dl-13beta-butil-3-hidroxi-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona en dl-13beta-butil-3-ciclopentiloxi-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona.

15. EJEMPLO III.-

- Se añade dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona 92,00 g) a metanol (150 cc), se agita la mezcla y se añade borohidruro sódico (2,0 g) en pequeñas porciones y en un período de una hora. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 2 horas más y luego se añade agua (200 cc) a gotas para precipitar el producto por completo. Se separa el sólido por filtración, se le seca, se le disuelve en cloruro de metileno, se trata la solución con carbón de Nuchar, se filtra en Supercel y se elimina el disolvente en vacío. Se disuelve el residuo en metanol y luego se añade agua a gotas y
- 20.
- 25.



agitando, para precipitar el producto. Este se recupera por filtración y se seca, lo que da 1,27 g de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17beta-cl, de punto de fusión 100-101°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{LBr}}$ 3,02 micras.

5. Análisis: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 81.48; H, 9.48.

De la misma manera se convierte dl-13beta-butil-3-ciclopentiloxi-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona en dl-13beta-butil-3-ciclopentiloxi-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17beta-cl.

EJEMPLO IV.-

Se disuelve dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona (3,00 g) en sulfoxido de dimetilo seco (80 cc) y se satyra con acetileno purificado haciendo burbujear el gas a través del disolvente por media hora. Se añade acetiluro de litio/etilendiamina (1,5 g) y se agita la mezcla reaccional bajo atmósfera de acetileno, a la temperatura ambiente y por 1.1/2 horas. Se añade otra cantidad de acetiluro de litio/etilendiamina (1,5 g) y se agita la mezcla reaccional por 1.1/2 horas más. Se la vierte en hielo, se extrae con éter/acetato de etilo y se lava el extracto con agua y con salmuera. Se seca la solución sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en vacio. Se disuelve el aceite en benceno, se pasa la solución por una columna de Florex XKS y se elimina el disolvente en vacio, lo que da 1,75 g de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-



ta-ol, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,0 y 3,1 micras.

Del mismo modo se prepara dl-13beta-butyl-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.

5. EJEMPLO V.-

Se disuelve dl-13beta-etil-17-metilgona-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol (5,00 g) en una solución de metóxido sódico (1,50 g) en etanol absoluto (100 cc), se añade bromuro de ciclopentilo (5,0 g) se somete la mezcla a reflujo por 2 horas. Después del enfriamiento, se elimina el disolvente en vacío, se digiere el residuo con agua y acetato de etilo, se lava la capa orgánica con agua y con salmuera y se la seca sobre sulfato sódico anhidro. Filtrando la mezcla y evaporando el disolvente en vacío se obtiene dl-3-ciclopentil-13beta-etil-17alfa-metilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.

De la misma manera se convierte el dl-13beta,17alfa-dietilgona-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol en dl-3-ciclopentil-13beta,17alfa-propilgona-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol en dl-13beta-butyl-3-ciclopentiloxi-17alfa-propilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.

EJEMPLO VI.-

Se disuelve dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-17alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,93 g) en sulfóxido de dimetilo seco (30 cc) y se hace burbujear en la solución agitada gas acetileno purificado, durante 45 minutos.



- Se añade acetiluro de litio/etilendiamina (2,0 g) y se agita la mezcla bajo acetileno y a la temperatura ambiente por 2 horas. Se vierte la mezcla reaccional en agua, se filtra en Supercel el sólido resultante y se seca la mezcla al aire. Se extrae con cloruro de metileno la mezcla de sólidos, se filtra y se elimina el disolvente en vacío. Se disuelve el aceite resultante en una mezcla 1:1 de hexano/benceno, se pasa la solución por una columna de Florex XXS y luego se elimina el disolvente en vacío. Disolviendo en hexano el aceite resultante y repitiendo el tratamiento anterior, se obtienen 1,05 g de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-
-etil-17alfa-etinil-8alfa-goma-1,3,5(10)-trien-17beta-ol,
lambda^{KBr}_{max} 2,96 y 3,04 micras.

10. Análisis: Calculado para $C_{26}H_{34}O_2$: C, 82,49; H, 9,05.
15. Hallado: C, 82,61; H, 9,30.

EJEMPLO VII.-

- Se disuelve dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona (,500 g) en acetato de isopropenilo (50 cc) y luego se añaden 5 cc de una solución preparada mezclando cuidadosamente ácido sulfónico concentrado (10 gotas) con acetato de isopropenilo (10 cc). Se somete la mezcla reaccional a reflujo por 1 hora y luego se la destila despacio en un período de 5 horas para separar 54 cc de destilado. Después del enfriamiento, se diluye el destilado con benceno, se lava el extracto con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera y se seca sobre



sulfato sódico anhidro. Después de filtrar, se elimina el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en hexano hirviente. Se enfría la solución y se la pasa por una columna de Florex XKS. Se elimina el disolvente en vacío, se tri-

5. tura el residuo con metanol y se filtra, lo que da 3,00 g de acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10), 16-tetraen-17-ol, de punto de fusión 120-121°C, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,70 micras.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 79,15; H, 8.69.

10. Hallado : C, 79,12; H. 8.70.

De la misma manera se hace reaccionar dl-13beta-butyl-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona con butirato de isopropenilo, para formar butirato de dl-13beta-butyl-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10),16-tetraen-17-ol.

15. EJEMPLO VIII.-

Se disuelve en benceno (100 cc) acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10),16-tetraen-17-ol preparado por el procedimiento del Ejemplo VII

20. (2,50 g), se enfría con un baño de hielo y se añade ácido m-cloroperbenzoico (2,0 g). Se agita la mezcla a la temperatura ambiente por 4 horas, se la diluye con éter, se la lava con solución de carbonato potásico al 5%, con agua y con salmuera y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se elimina el disolvente en vacío y se
25. disuelve el aceite resultante en metanol (250 cc) que contiene ácido sulfúrico 3-molar (75 cc). Se deja la mezcla



- reaccional en reposo a la temperatura ambiente por 4 días y luego se evapora el disolvente en vacío hasta una tercera parte del volumen. Se diluye la mezcla con agua, se filtra y se seca al aire el sólido cristalino y blanco resultante.
5. Se disuelve este sólido en cloruro de metileno, se trata la solución con carbón y se filtra. Eliminando el disolvente en vacío y cristalizando el residuo en metanol, se obtienen 1,59 g de producto, de punto de fusión 160-162°C. Purificando todavía por el procedimiento anterior
10. una muestra de 0,30 g, se obtienen del isopropanol 0,22 g de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-16alfa-hidroxigona-1,3,5,(10)-trien-17-ona, de punto de fusión 163-165°C, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,0 y 5,75 micras.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3$: C, 78.22; H, 8.75.

15. Hallado: C, 77.93; H, 8.78.

De la misma manera se sintetizan los homólogos 13beta-propílico y 13-beta-butílico del producto anterior.

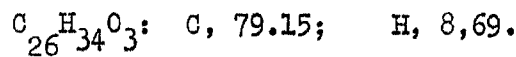
EJEMPLO IX.-

20. Se disuelve el sulfóxido de dimetilo seco (25 cc) dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-16alfa-hidroxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,17 g) preparado como en el Ejemplo VIII y luego se hace burbujear durante una hora en la solución agitada acetileno purificado. Se añade acetiluro de litio/etilendiamina (1,00 g) y se agita la mezcla
25. bajo acetileno y a la temperatura ambiente por 4 horas.



- Se vierte la mezcla reaccional en agua helada, se extrae con éter, se lava y se seca. Se evapora el disolvente en vacío, se disuelve el residuo en hexano/benceno 1:1 y se pasa la solución por una columna de Florex XXS.
5. Se eluye el producto lavando la columna con éter, se elimina el disolvente en vacío y se disuelve el residuo por ebullición con hexano que contiene la cantidad justamente precisa de éter para solubilizar el producto. Dejando reposar la solución, se obtienen 0,35 g de dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-16alfa,17beta-diol, de punto de fusión 150-152°C.
- 10.

Análisis: Calculado para



Hallado : C, 78.87; H, 8.82.

15. Empleando el procedimiento anterior se preparan los compuestos siguientes :

dl-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinil-13beta-propilgona-1,3,5(10)-trien-16alfa,17beta-diol y

20. dl-13beta-butil-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-16alfa,17beta-diol.

EJEMPLO X.-

- Se añade dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10)trien-17-ona (1,0 g) en tetrahidrofurano seco
25. 10 cc) a exceso de cloroacetiluto de litio (preparado a base de metil-litio, 25 cc en éter 1,6 molar, y cis-dicloro-



- etileno, 1,82 g) en éter seco (100 cc). Se agita la mezcla reaccional por 4 horas, se la enfria en baño de hielo y luego se añade cloruro amónico acuoso saturado (50 cc). Se lava la fase orgánica, se seca y se evapora. Se disuelve el residuo en éter/benceno 50:50 y se filtra en alúmina neutra de grado 1. Evaporando el filtrado en vacío, se obtiene dl-3-ciclopentiloxi-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgonona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol, en forma de un vidrio blanco (0,175 g), $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,0 , 4,50 y 6,25 micras.
- 5.
10. Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClO}_2$: C, 76.00;
H, 7.60; Cl, 7.59.
Hallado : C, 76.66; H, 8.22; Cl, 7.58.

- De la misma manera se hace reaccionar dl-3-ciclo-pentiloxi-13beta-propilgonona-1,3,5(10)-trien-17-ona para formar dl-3-ciclopentiloxi-17alfa-cloroetinil-13beta-propilgonona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.
- 15.

EJEMPLO XI.-

- Se disuelve en sulfóxido de dimetilo seco (60 cc) d-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgonona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (1,5 g) y se hace burbujear en la solución agitada gas de acetileno purificado, por media hora. Luego se añade acetiluro de litio/etilendiamina (2,0 g) y se agita la mezcla a la temperatura ambiente por 2 horas. Se vierte la mezcla reaccional en hielo, con agitación, y se la extrae con éter. Se lava éste, se seca y se evapora y se filtra el residuo en una columna de Florex utilizando
- 20.
- 25.



- benceno. Se separa el disolvente y se recristaliza el producto dos veces en metanol, lo que da d-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinil-13beta-etilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17beta-ol, en forma de un alcoholato (0,470 g), de punto de fusión 116-117°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2,92, 3,10, 6,25 y 8,02; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 278 milimicras ($\epsilon = 19,000$); $\alpha_D^{24} = -134^{\circ}$ ($c = 2$ en cloroformo). El d-3-ciclopentiloxi-13beta-metil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17beta-ol (de punto de fusión 124-125°) se prepara por procedimiento semejante.
- 5.
- 10.

EJEMPLO XII.-

- Repetiendo el procedimiento del Ejemplo X para hacer reaccionar una 13beta-policarbonalquil-3-ciclopentiloxigon-17-ona apropiada con cloroacetilato de litio,
15. se preparan los compuestos siguientes :

dl-17alfa-cloroetinil-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17beta-ol,

dl-17alfa-cloroetinil-3-ciclopentiloxi-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trien-16alfa,17beta-diol y

20. dl-17alfa-cloroetinil-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.

EJEMPLO XIII.-

Se preparan de la manera convencional pastillas tales que cada una contenga los ingredientes siguientes :



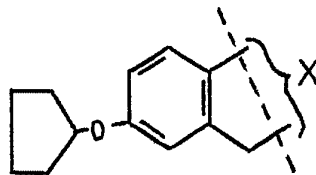
dl-3-ciclopentiloxi-13beta-etil-17alfa- -etilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol	5 mg
Lactosa secada por pulverización	75 mg
Metilcelulosa (de 400 cps)	12 mg
Acido esteárico en polvo	6 mg
Talco	2 mg.



N O T A

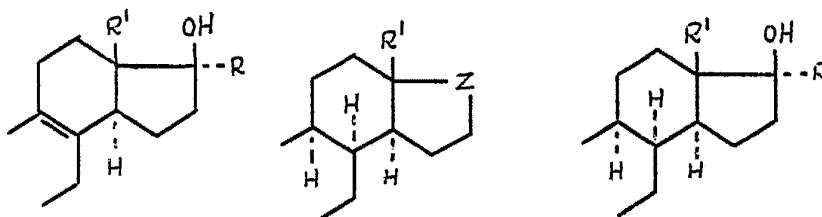
Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de la patente estadounidense serial nº 699,785 del 23 de enero de y de la solicitud de patente británica nº 49983/68 del 22 de Octubre de 1968, existiendo en ellas unidad de invención.

1.- Un procedimiento para preparar un 3-ciclopentiloxi-esteroide de la fórmula general (I)

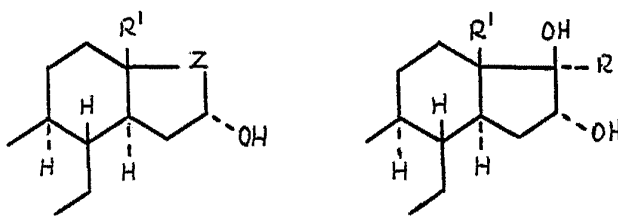


(I)

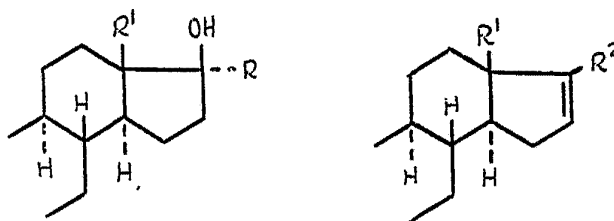
en la que X es



5. (A) (B) (C)



10. (D) (E)



15. (F) ó (G)

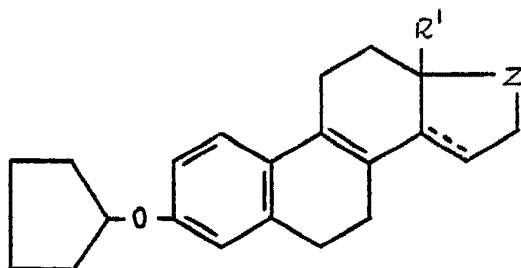
20. donde R^1 es un grupo policarboxialquílico, pero puede ser también metilo cuando X tiene la estructura (A); Z es un grupo carbonílico o hidroximetilénico; R es un grupo de alquilo inferior, etinilo o cloroetinilo; y R^2 es un grupo alcanoloxílico inferior,

25. caracterizado por



(1) reducirse un 3-ciclopentiloxi-esteroide de la fórmula general (II).

5.



(II)

10.

en la que R^1 y Z tienen el significado que se ha expuesto antes, mientras que la línea de trazos indica un enlace doble optativo en la

posición 14, para formar una 3-ciclopentiloxi-13beta-polycarboxialquil-gona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona o -17-

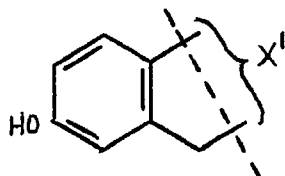
15.

-ol, una 3-ciclopentiloxi-13-polycarboxialquil-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona o -17-ol o una 3-ciclopentiloxi-13-polycarboxialquil-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona o -17-ol;

o bien

20.

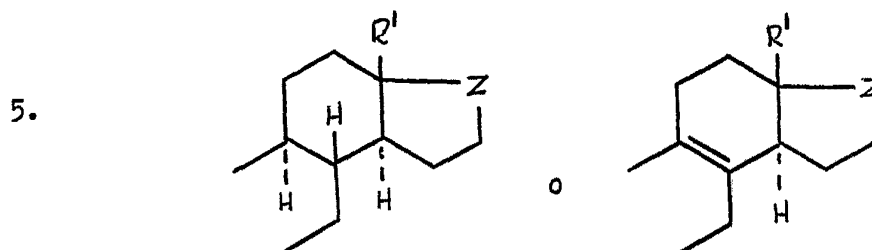
(2) esterificarse el grupo 3-hidroxílico de un 3-hidroxi-esteroide de la fórmula general



(III)

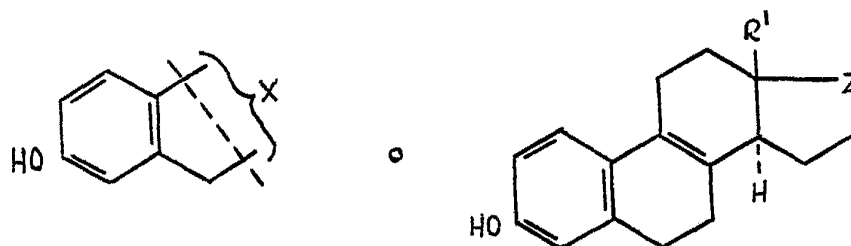


en la que X^1 tiene uno de los significados dados para X o es



10. con un agente esterificante que contiene el grupo ciclo-pentílico,
 y, si se desea, oxidarse un 17-ol resultante a 17-cetona, reducirse una 17-cetona a 17-ol, alquilarse, etinilarse o cloroetinilarse una 17-cetona a un 17alfa-alkuil-, etinil-
 15. o cloroetinil-17beta-ol, enol-acilarse una 17-cetona a compuesto delta¹⁶-17-alcanoiloxílico a 16alfa-hidroxi-17-cetona o 16alfa,17-diol.

20. 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por eterificarse un 3-hidroxi-esteroide de la fórmula general





con un haluro de ciclopentilo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el haluro de ciclopentilo es el bromuro de ciclopentilo.

5. 4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que X es (A), (C), (E) o (F).

10. 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que R¹ es un grupo etílico.

6.- Un procedimiento para preparar un 3-ciclopentiloxi-esteroide.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de enero de 1969.

p.a.

D. P.

JAIMÉ ISERN