



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C-07 A-61
SUBCLASE	e h

372483 PATENTE
DE
INVENCION

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES",
a favor de la firma AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION enti-
dad estadounidense, residente en 685, Third Avenue, New York,
17 (EE. UU).

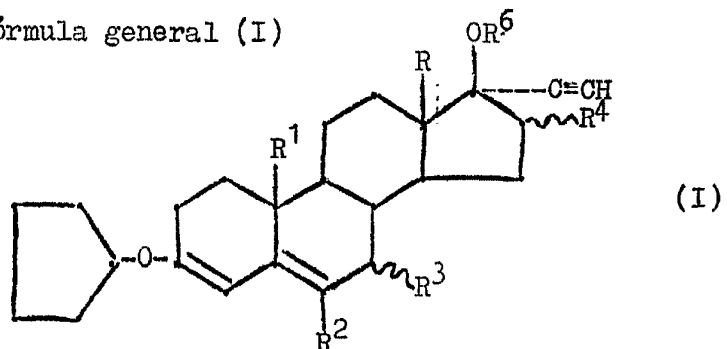
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos esteroi -
deos de actividad farmacológica y utilidad como intermedia-
rios para la preparación de compuestos esteroideos de activi-
dad farmacológica, así como a procedimientos para preparar -
5. los.

Los nuevos esteroideos son 3-ciclopentiloxi-13-policar-
bonalquil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17alfa-oles y sus acila-
tos, de la fórmula general (I)

10.



372403



5. en la que R es alquilo de 2 a unos 20 átomos de carbono; R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno o metilo; y R⁶ es hidrógeno o COR⁵ (donde R⁵ es alquilo de 1 átomo de carbono aproximadamente a 10 átomos de carbono aproximadamente, cicloalquilo de unos 3 a unos 6 átomos de carbono o arilo monocarbocíclico-alquilo (inferior).

Compuestos particularmente preferido dentro del ámbito de la fórmula (I) son respectivamente :

10. el acetato de dl y d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17-alfa-etil-gona-3,5-dien-17beta-ol y
el dl y d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.

15. Los compuestos de la fórmula (I) son útiles de por si por cuanto tienen efectos hormonales en los animales, como lo demuestran las pruebas farmacológicas normales, inclusive efectos progestativos de larga duración de la actividad después de administración oral. En contraste con los compuestos de la práctica anterior, estos compuestos tienen una duración de actividad notablemente aumentada. Especialmente valiosos a este fin son el dl y d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol y sus acetatos, o sea los compuestos de la fórmula (I) en los que R es etilo, en sus formas racémicas y d-enantiomórficas. Además, los compuestos de la fórmula (I)
20. son valiosos como intermediarios para preparar compuestos que manifiestan efectos hormonales en los animales con las pruebas farmacológicas establecidas.

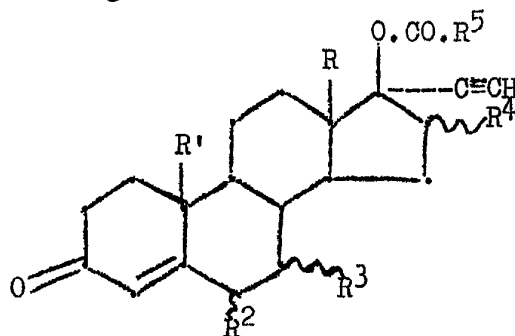
- Los compuestos de la fórmula (I) en los que R⁶ es COR⁵ pueden prepararse por los métodos generales conocidos
30. en la práctica para la preparación de éteres 3-enólicos esteroides; por ejemplo, por el método en el que un compues

372483



to de la fórmula general :

5.



(II)

donde R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen la misma definición que antes, o un éster enólico, o un

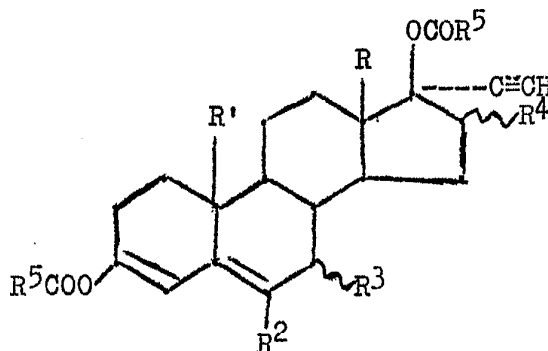
10.

éter enólico de aquel, se hace reaccionar con alcohol ciclopentílico o un derivado reactivo de éste, tal como un ortoformiato o un cetal, en presencia de un catalizador ácido. Para los métodos generales de la práctica cabe referirse a Fieser & Fieser, Steroids, 1959, páginas 310 a 312, y a las referencias que en esta obra se reseñan; y a Djerassi, Steroids Reactions, 1963, páginas 42 a 46, y a las referencias que en esta obra se citan.

15.

Como ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en los que R⁶ es COR⁵ pueden prepararse tratando un acilato-17-acilato 3-enólico de la fórmula general

20.



(III)

25.

en la que R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen la misma definición que antes,

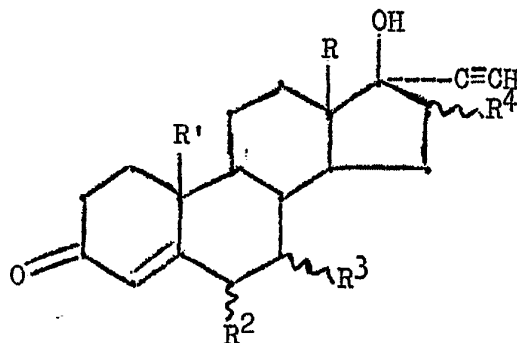
30.

372483



con alcohol ciclopentílico, en presencia de un catalizador ácido. Los 3-enol-17-acilatos de la fórmula general (III) pueden prepararse a partir del respectivo compuesto de 17-hidrosigon-4-eno de la fórmula general

5.



(IV)

10.

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen la misma definición que antes.

15. Se habia propuesto con anterioridad formar 17-ésteres de éter-3-ciclopentil-enólico semejantes a los de la fórmula (I) por un procedimiento de múltiples etapas, que comprende, por ejemplo, bloquear (proteger) el grupo 3-ceto del compuesto de 17-hidroxigon-4-eno respectivo (por ejemplo, mediante reacción con un agente catalizante, como etilenglicol, propilenglicol, etc); convertir el 3-alkilencetal resultante en el respectivo éster 3-enólico del 17-éster, con un exceso de un anhídrido alcanico, siendo necesario hidrolizar primeramente y luego enolesterificar el grupo 3-cetálico y al mismo tiempo esterificar el grupo 17-hidroxílico; y

20. y, por último, cambiar el grupo de éster 3-enólico por el grupo 3-ciclopentiloxílico deseado. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, un recurso para efectuar la misma conversión en menos etapas y en un tiempo total mucho más breve, al par que se evita la necesidad de usar las etapas preventivas

25. de proteger el grupo 3-ceto (por ejemplo, mediante cetalización) y luego cambiar o eliminar el grupo protector (por

30.

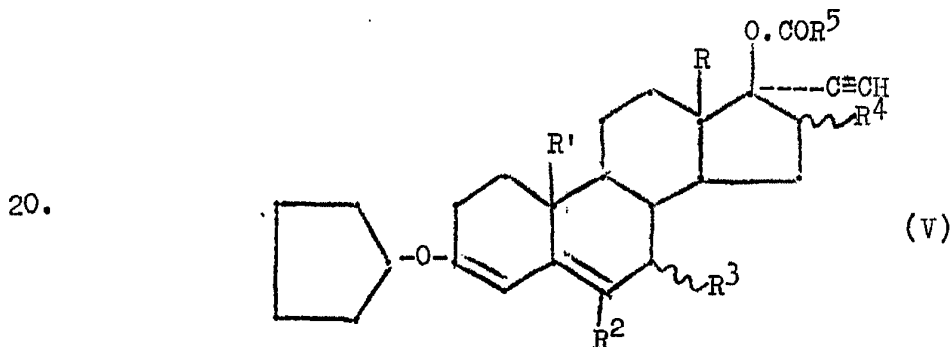
372483



ejemplo, mediante cetalización) y luego cambiar o eliminar el grupo protector (por ejemplo, mediante hidrólisis) que se requerían en los métodos de la práctica anterior. En esencia, se ha descubierto ahora una combinación de reactivos y de condiciones de reacción que tan solo en unos minutos esterifica

- 5. simultáneamente al grupo hidroxílico de la posición 17 y enolesterifica el grupo 3-ceto, evitando por completo toda necesidad de utilizar una reacción de cambio entre un grupo protector (por ejemplo, un radical cetálico) y el residuo del
- 10. ácido empleado (por ejemplo, ácido acético). La reacción de cambio de la práctica anterior exigía un mínimo de cinco horas más el tiempo suplementario para completar la precipitación del diacetato cristalino.

- 15. El invento proporciona pues un nuevo procedimiento para la preparación de acilatos de 3-cilopentiloxi-13-alquil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol de la fórmula



- 25. en la que R es alquilo de 2 a unos 20 átomos de carbono; R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno o metilo; y R⁵ es alquilo de 1 átomo de carbono aproximadamente a 10 átomos de carbono aproximadamente, cicloalquilo de unos 3 a unos 6 átomos de carbono o arilo monocarbocíclico-alqui-
- 30.

372483

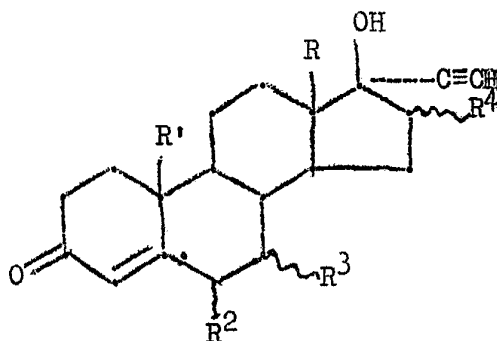


lo inferior),

que comprende :

(I) tratar un compuesto de 17-hidroxi-4-eno de la fórmula :

5.



(IV)

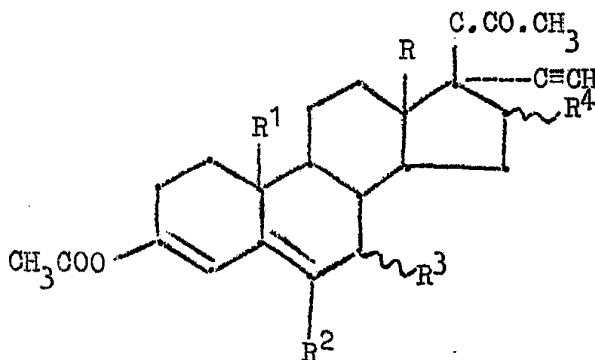
10.

donde R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen la misma definición que antes,

con

15. (a) - anhídrido acético y ácido perclórico acuoso, en un disolvente orgánico inerte, fundamentalmente no polar, para obtener un 3-enol acetato-17-acetato de la fórmula :

20.



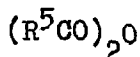
(VI)

25.

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen la misma definición que antes;

o bien

(b) - un anhídrido de la fórmula



(VII)

30.

en la que R⁵ tienen la misma definición que



372483

antes,

en mezcla con un haluro de acilo de la fórmula

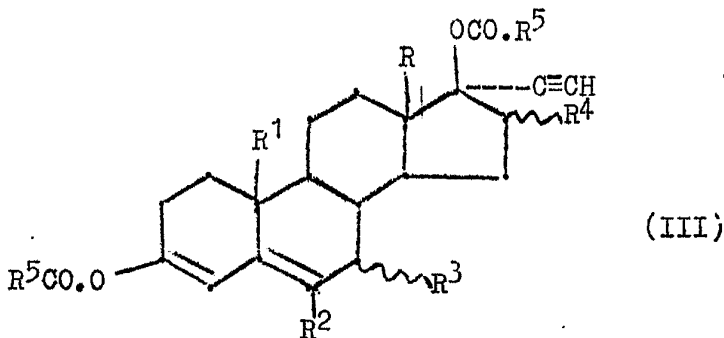


en la que R^5 tiene la misma definición que antes, mientras que X es cloro o bromo,

5.

y un aceptor de ácido, a temperatura desde unos 50°C hasta unos 150°C, para formar un 3-enol acilato-17-acilato de la fórmula :

10.



15.

en la que R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen la misma definición que antes;

y

(II) tratar los productos de la etapa I(a) o I(b) con alcohol ciclopentílico, en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo acilato de 3-ciclopentiloxi-13-
20. alquil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.

Como se ha indicado antes, el invento contempla también la segunda de estas etapas de proceso (etapa II) individualmente. Como formas preferidas de este procedimiento se contemplan :

25.

- un procedimiento en el que la etapa I(a) se efectúa a temperatura desde unos 15°C hasta unos 40°C, por unos 3 a unos 15 minutos

30.

- un procedimiento en el que la etapa II se efectúa a temperatura desde unos 65°C hasta unos 175°C, por unas 5 a unas



372483

48 horas.

- un procedimiento en el que el disolvente orgánico inerte fundamentalmente no polar es alcanato (inferior) de alquilo (inferior);

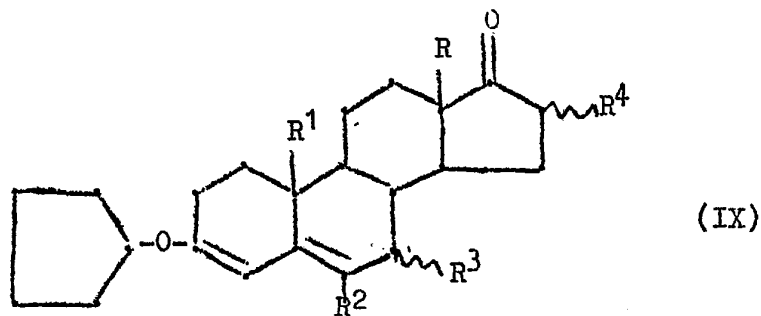
5. - un procedimiento en el que el catalizador ácido es el ácido p-toluensulfónico;

y

- un procedimiento en el que R es etilo, R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno y R⁵ es metilo.

10. Los compuestos de la fórmula general I en los que R⁶ es hidrógeno, o sea los alcoholes libres en 17, pueden prepararse etinilando una 3-ciclopentiloxi-17-cetona de la fórmula general (IX)

15.

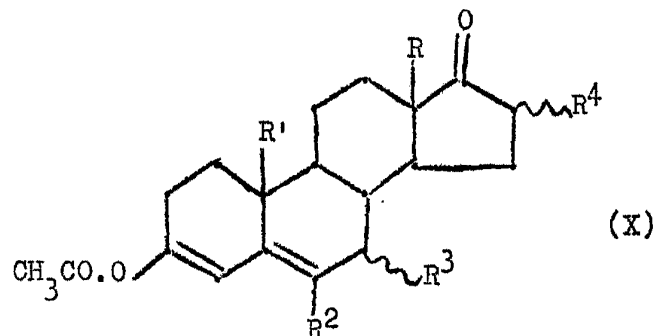


20.

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen la misma definición que antes,

Las 3-ciclopentiloxi-17-cetonas de la fórmula general (IX) pueden prepararse tratando el respectivo 3-enolacetato de la fórmula general (X)

25.



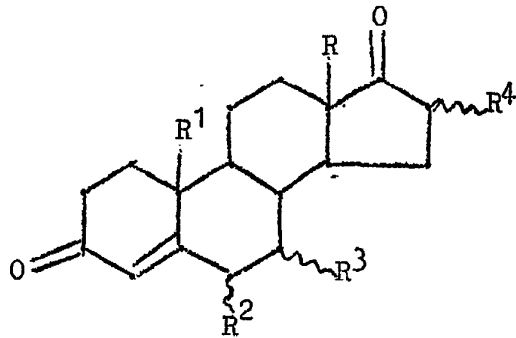
30.

372483



- con alcohol ciclopentílico, en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico), la reacción puede efectuarse, por ejemplo, en heptano en reflujo. El 3-enolacetato de la fórmula general (X) puede a su vez prepararse por enolacetilación de la respectiva 4-en-3-ona de la fórmula general (XI)
- 5.

10.



(XI)

15. La 4-en-3-ona puede, por ejemplo, tratarse con anhídrido acético y ácido perclórico en acetato de etilo a unos 25° C.

- La expresión "alquilo (inferior)" incluye, en la forma como aquí se usa, los grupos alquílicos lineales, ramificados o alicíclicos con 1 átomo de carbono aproximadamente a 6 átomos de carbono aproximadamente, de los que son representantes ilustrativos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, tercibutilo, n-pentilo, 2-metilpentilo, n-hexilo, ciclopentilo, etc. "Grupos alquílicos de 1 átomo de carbono aproximadamente a 10 átomos de carbono aproximadamente" incluye "grupos alquílicos (inferiores)" como los definidos antes, pero excluye, como es lógico, el grupo metílico y en cambio incluye n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-tetradecilo, n-octadecilo, n-eicosilo y los respectivos isómeros de cadena ramificada. "Cicloalquilo
- 20.
- 25.
- 30.

372483



- de unos 3 a unos 6 átomos de carbono" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, lo mismo que ciclo-pentilmetilo y ciclopropiletilo. "Arilo monocarbocíclico-alquílo (inferior)" contempla los grupos alquílicos (inferiores)
5. tales como los definidos antes que están monosustituídos por fenilo, como bencilo, fenetilo, alfa-metilbencilo, etc. De preferencia, respecto a los compuestos de la fórmula (I), R es el grupo etílico, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno y R^6 es COCH_3 . La expresión "disolvente orgánico inerte, fundamentalmente no polar", cuando se usa aquí y en las reivindicaciones anexas, contempla una familia de diluentes para la reacción que excluye los disolventes que no reaccionan con el anhídrido acético. Por ejemplo, el agua y los alcoholes no son útiles; la única agua aceptable en la etapa I(a) es la que está inherente en el
 10. ácido perclórico acuoso. Disolventes típicos son, por ejemplo, los hidrocarburos (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.); los éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, etc.); las cetonas (por ejemplo, acetona, metilisopropilcetona, etc.); y los ésteres, de los que se prefieren en especial
 15. los alcanosatos (inferiores) de alquilo (inferior), como el acetato de metilo, el acetato de etilo, el n-propionato de etilo, el acetato de isopropilo, el acetato de n-hexilo, el n-hexanoato de etilo, el n-hexanoato de n-hexilo, etc. La expresión "acceptor de ácido" se usa en el sentido aceptado en la
 20. práctica, para significar un agente acceptor de ácido apto para combinarse con el haluro de ácido, HX, formado por reacción del haluro de acilo y un grupo hidroxílico en las condiciones de esterificación de la etapa I(b). Estos acceptores
 25. comprenden, en general, las bases inorgánicas y las orgánicas.
 - 30.

372483



- preferentemente de fuerza débil hasta moderada, como los carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino y metal alcalino-térreo, por ejemplo bicarbonato sódico, carbonato lítico, carbonato magnésico, etc.; o las aminas orgánicas, como la
5. quinolina, la dimetilanimina, la trietilamina, la piridina, etc. Se prefieren especialmente para usar en la etapa I(b) las aminas orgánicas y es conveniente, porque contribuye al reflujo de la mezcla a una temperatura preferida y resulta un disolvente muy bueno, la amina aromática terciaria piridina. Las líneas onduladas en C_6 , C_7 , C_{10} y C_{16} de las fórmulas aquí expuestas indican que se contemplan epímeros de la configuración alfa o beta cuando están metil-
10. substituidos en estas posiciones. Los productos del procedimiento tienen la misma configuración que los productos
15. de partida.

- Los compuestos de 17-hidroxi-4-eno de la fórmula general IV utilizados como materiales de partida se preparan convenientemente por técnicas conocidas por los expertos del ramo. Por ejemplo, el respectivo 13-alkil-3-alcóxigona (inferior)-1,3,5(10) -trien-17beta-ol puede someterse a
20. reducción de Birch y oxidación de Oppenauer, para producir la respectiva 16-alkil-3-alcóxigona (inferior)-2,5(10)-dien-17-ona, la cual, cuando se hace reaccionar con acetiluro de metal alcalino o reactivo de Grignard y luego se
25. somete a hidrólisis ácido con ácido clorhídrico, proporciona las deseadas gon-4-en-3-onas. Estos procedimientos están ilustrados con detalle en H. Smith, Hughes, Douglas, Wendt, Buzby, Edgren, Fisher, Foell, Gadsby, Hartley, Herbst, Jansen, Ledig, McLoughlin, McMenamin, Pattison,
30. Phillips, Roes, Siddall, Siude, L. Smith, Tokolics y Wat-

372483



- son, J. Chem. Soc., 1964, 4472-4492. Los expertos del ramo disponen también de recursos aptos para preparar materiales de partida substituidos optativamente en C-6, C-7, C-10, y C-16 con grupos metílicos. Por ejemplo, los compuestos de
5. 6,13 y 7,13-dialquilgonatrieno de la patente inglesa núm. 1.103,205 pueden convertirse, por la vía que se ha reseñado antes, en las respectivas gon-4-en-3-onas metil-substituidas en C-6 y C-7. Las 10-beta-metil-13-alkuilgon-4-en-3-onas pueden obtenerse convirtiendo el 13-alkuilgon-4-eno en el derivado 4-hidroxi-5-bromo, oxidando el derivado 4-ceto-5-bromo, deshidrobromando a través de la posición 5(10), añadiendo cianuro de hidrógeno a 5(10), para obtener el respectivo derivado 4-ceto-10-ciano, acetilizando para proteger al grupo 4-ceto, reduciendo el grupo 10-ciano a grupo 10-metílico,
 10. hidrolizando para quitar el grupo acetílico protector, con el fin de obtener la 10beta-metil-13-alkuilgonan-4-ona, convirtiendo ésta en su derivado 3-hidroximetilénico, transformando éste en el derivado 3-oximínico, hidrolizando el grupo oximínico, mesilando el grupo 4-hidroxílico, hidrogenando catalíticamente la insaturación de la posición 4 y eliminando el grupo 4-mesiloxílico para formar el sistema conjugado de 4-en-3-ona. Estos procedimientos se describen con detalle en las solicitudes norteamericanas nº 551.317 y nº 551.391, depositadas ambas el 19 de mayo de 1966. Los substituyentes
 15. apropiados en C-17 se introducen por técnicas completamente convencionales, como las reseñadas en H. Smith y col., citado antes, y en la citada solicitud nº 551.317. Los 16-metil-13-alkuil-17alfa-etinilgon-4-en-3-on-17beta-oles que sirven de materiales de partida son asequibles a partir de
 20. las respectivas 13beta-alkuil-3-alcoksi-16-metil-gona-1,3,5
 - 25.
 - 30.

372483



(10), 8-tetraen-17-onas de G.A. Hughes y H. Smith, patente norteamericana núm. 3.391,169 (el ejemplo 76 muestra el compuesto 13-etílico), las cuales se reducen (por ejemplo, con borohidruro sódico) a los 17beta-oles, que se tratan luego con metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) en amoníaco líquido y exceso de anilina, para formar el respectivo 17beta-ol-trieno, el cual se convierte en el material de partida por la vía que se ha reseñado antes.

5. La enolesterificación y la esterificación según la etapa I(a) de este procedimiento se efectúan poniendo en contacto el compuesto de 17-hidroxi-4-eno de la fórmula general (IV) con anhídrido acético y ácido perclórico acuoso en un disolvente orgánico inerte, fundamentalmente no polar (por ejemplo, los que se han ilustrado antes y, de preferencia, el acetato de etilo). La temperatura y el tiempo de reacción no son particularmente críticos, aunque los mejores resultados en términos de pureza del producto y rendimiento se obtienen con temperaturas de reacción desde unos 15°C hasta unos 40°C, y preferiblemente desde unos 20°C hasta 25°C,
10. y con tiempos de reacción desde unos 3 hasta unos 15 minutos, aunque, en la mayoría de los casos, resulta perfectamente satisfactorio un tiempo de unos 5 minutos. En una modalidad de realización, se añade a una solución de 4,8 volúmenes de ácido acético, 0,05 volúmenes de ácido perclórico acuoso al 70% y 50 volúmenes de acetato de etilo 1 parte en peso de la 13-alquil-17alfa-etinil-17beta-hidroxigen-4-en-3-ona. Se deja reposar la mezcla a unos 25°C por unos 5 minutos y se recupera el diacetato de la manera ordinaria. Por ejemplo, puede vertirse la mezcla reaccional en
15. solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y luego se
- 20.
- 25.
- 30.

372433



separa la capa orgánica, se la lava con bicarbonato sódico, con agua y con salmuera y se la seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se separa el disolvente por destilación en vacío y luego se añade metanol y un poco de piridina. 5. Enfriando y separando el disolvente en vacío, queda como residuo el diacetato, que puede ser recristalizado, si se desea, en un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol inferior, como el metanol).

La enolesterificación y la esterificación, según la etapa 10. pa I(b) del procedimiento aquí expuesto se llevan a cabo calentando el respectivo anhídrido en mezcla con el respectivo haluro de acilo y un aceptor de ácido (por ejemplo, uno de los que se han señalado antes y, de preferencia, la piridina) a temperatura desde unos 50°C hasta unos 150°C, hasta que la 15. reacción está prácticamente terminada. El tiempo necesario no es particularmente crítico y, en la mayoría de los casos, si se usan temperaturas de baño de vapor, o sea de unos 90°C, la reacción queda fundamentalmente terminada en cosa de 1 hora a 2 horas. En una modalidad de realización, se mezclan 3 20. partes en peso del esteroide con unos 16 volúmenes del anhídrido y unos 8 volúmenes del haluro de acilo y luego se añaden alrededor de 0,8 volúmenes del aceptor de ácido si se usa, por ejemplo, piridina. Se calienta la mezcla en baño de vapor por cosa de 1 a 2 horas y se recupera el producto por cualquiera de los métodos corrientes. Por ejemplo, puede enfriarse 25. se la mezcla reaccional, mezclarla luego con 5 a 10 volúmenes de agua, extraerla con un disolvente orgánico inmiscible con el agua, (como éter o cloroformo), secar por completo el disolvente y evaporar, lo que deja el producto como residuo.

372483



Es útil aplicar alto vacío al residuo para eliminar los vestigios de anhídrido y haluro de acilo sin reaccionar. El producto puede purificarse, si se desea, por cromatografía o por cristalización en un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol inferior como el metanol).

La reacción de cambio de la etapa (II) entre el radical acílico en la posición 3 y el grupo ciclopentílico se efectúa tratando el 3-enolacilato (por ejemplo, acetato)17-acilato (por ejemplo, diacetato), con alcohol ciclopentílico, en presencia de un catalizador ácido de la enoletterificación. Las condiciones de reacción no son particularmente críticas, aunque, para obtener los mejores resultados, se prefiere efectuar esta etapa a temperatura desde unos 65°C hasta unos 175°C y por tiempo de unas 5 a unas 48 horas. El catalizador ácido necesario para suscitar la reacción de cambio puede ser cualquiera de los que se usan de ordinario para formar éteres enólicos. Estos catalizadores incluyen el ácido toluensulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido naftalensulfónico, el ácido antraquinonsulfónico y los ácidos de Lewis, tales como el cloruro estánnico o el pentacloruro de antimonio. Las sales ácidas de bases orgánicas con ácidos minerales (por ejemplo, el cloruro de piridinio) también son útiles en la etapa (II). El ácido p-toluen-sulfónico es conveniente, económico y preferido. La reacción de cambio de la etapa (II) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico que sea fundamentalmente no polar. Pueden usarse disolventes tales como el heptano, el isooctano, el benceno, el tolueno, los xilenos, el tetrahidrofurano o el dioxano. También pueden usarse los disolventes orgánicos halogenados, como el bromuro de etileno, el cloroformo o el tetraclo-roetano. El heptano es económico, refluje a temperatura desca-

372483



- ble y es preferido. En una modalidad de procedimiento, se somete a reflujo en un separador de agua, por 20 horas, una mezcla de 1 parte en peso del 3-enolacilato-17-acilato, 0,05 partes en peso de ácido p-toluensulfónico, 2 volúmenes de alcohol ciclopentílico y 50 volúmenes de heptano. El producto puede recuperarse por cualquiera de las técnicas usuales. Por ejemplo, puede enfriarse la mezcla reaccional hasta unos 25°C y añadirse un poco de piridina antes de la evaporación en vacío hasta sequedad. Puede disolverse el residuo en metanol, filtrarse la solución y luego evaporarse hasta sequedad, lo que deja el producto como residuo. Este se puede purificar, si se desea, por recristalización en un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol inferior, como el metanol).
5. La etinilación de los compuestos de la fórmula general (IX) puede realizarse haciendo reaccionar la 3-ciclopentiloxi-17-cetona con un agente etinilante, tal como un acetiluro de metal alcalino (por ejemplo, acetiluro potásido o lítico) o un reactivo de Grignard. Es útil efectuar la reacción en un diluyente; por ejemplo, con el acetiluro potásico puede usarse amoníaco líquido, y con el acetiluro lítico puede usarse sulfóxido de dimetilo, que se prefiere. En una modalidad de procedimiento, se hace burbujear acetileno gaseoso purificado por una solución de la 3-ciclopentiloxi-17-cetona en unos 75 volúmenes de sulfóxido de dimetilo (DMSO) por parte en peso de substrato. Al cabo de unos 45 minutos se añade alrededor de 1/2 parte en peso de acetiluro de litio/etilendiamina por parte en peso de esteroide y se agita la mezcla por 2 horas. Luego se agrega una segunda porción de acetiluro de litio/etilendiamina (del mismo peso que la primera).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

372483



A las 2 horas, la reacción está prácticamente terminada y puede recuperarse el producto vertiendo la mezcla en agua con hielo, extrayendo (por ejemplo, con éter), lavando, secando y evaporando el extracto, el cual deja el producto como residuo. Si se desea, se puede purificar éste por cromatografía y recristalización.

Como se ha expuesto antes, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados por este invento tienen valiosa actividad hormonal. En consecuencia, este invento proporciona también una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal preparación puede componerse por un procedimiento en el que el compuesto de la fórmula (I) se mezcla o se asocia de algún otro modo con un vehículo aceptable farmacéuticamente. En las pruebas farmacológicas con conejos, estos compuestos han demostrado ser agentes progestativos potentes, activos por vía oral y con una duración de actividad prolongada. Esto los hace valiosos para tratar condiciones en los animales, tales como valiosos animales domésticos (por ejemplo, ganado, cerdos y perros), condiciones que responden a la administración de agentes progestativos, tales como la necesidad de controlar el aborto habitual en el ganado y de demorar el estro en el ganado, los cerdos y los perros. Cuando se usan para este fin o con fines farmacológicos, los compuestos de la fórmula (I) se formulan y administran según técnicas y con dosis que se han vuelto materia de conocimiento y experiencia común para agentes progestativos en cierto modo semejantes estructuralmente, por ejemplo la noretindrona y los 3-éteres enólicos y 3-acetatos enólicos respectivos. Por ejemplo, para deficiencias progestativas en un animal de sangre caliente

372483



te de 50 a 100 mg de peso corporal, un régimen útil sería la administración diaria por vía oral de 5 a 20 mg en forma de una pastilla entablada de 5 mg, por ejemplo, o en mezcla con piensos para animales.

5. Los compuestos pueden formularse en formas líquidas o sólidas; por ejemplo, en forma de cápsulas, pastillas, supositorios, polvos, gránulos dispensables, sellos, etc., por combinación de los compuestos con vehículos convencionales. Tales vehículos convencionales incluyen el carbonato o el
10. estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, la cera de punto de fusión bajo y la manteca de cacao. Pueden usarse diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrican-
15. tes, agentes suspensores, aglomerantes o agentes desintegradores de las pastillas. Los polvos y las pastillas contienen de preferencia de 5-10 a 99% del componente activo. El esteroide activo puede formularse con un material encapsulante, sin otros vehículos o con otros vehículos.
20. También pueden usarse preparados líquidos, tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Tales preparados incluyen las dispersiones en un vehículo atóxico, como el aceite de cacahuete o el agua estéril, que contengan preferentemente un agente tensioactivo no iónico, como ésteres de áci-
25. do graso y compuestos polihidroxílicos (por ejemplo, sorbitan), almidón acuoso en soluciones de carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol acuoso o polietilenglicol acuoso. Así pues, puede usarse como inyección parenteral una solución de agua y propilenglicol y puede hacerse suspensiones
30. acuosas aptas para el uso oral utilizando gomas naturales o

372483



sintéticas, resinas, metilcelulosa u otros agentes de suspensión bien conocidos.

- Una prueba farmacológica en la que se demostró actividad progestativa de larga duración para los compuestos de la fórmula general I se efectuó así: el compuesto, administrado oralmente, se somete a un ensayo de Clauberg y se determinan los efectos progestativos a los 2 días, 5 días y 7 días de la administración. Los compuestos que mantienen efectos progestativos de sentido biológico por varios días a lo menos se consideran como de duración prolongada de actividad. Se imprimen con estradiol-17beta, por 6 días, conejas inmaduras (de 800 a 1200 g). Al día siguiente, las conejas imprimadas reciben una administración del compuesto de ensayo por tubo estomacal (gavage). Se sacrifican los animales a los 2, 5 y 7 días del tratamiento y se determina la actividad progestativa por la evaluación histológica de la proliferación glandular uterina (Elton y Edgren, *Endocrinology*, 63, 464-472, 1958). En esta prueba, el acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol, un compuesto de la fórmula general (I), administrado a 1 mg por animal dió un valor de ensayo (índice MacPhail) de 1,8 al cabo de 2 días y de 1,2 al cabo de 5 días (4 animales); a 3 mg por animal, dió un índice de ensayo de 1,5 al cabo de 2 días y 1,2 al cabo de 5 días (3 animales); y a 10 mg por animal dió un índice de ensayo de 1,2 al cabo de 2 días (3 animales), de 2,9 al cabo de 5 días (4 animales) y de 2,0 al cabo de 7 días (4 animales), demostrando que mantenía efectos progestativos de sentido biológico incluso una semana después de una sola administración oral de 10 mg por animal. Del mismo modo, el dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol, administrado a
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

372483



1 mg por animal, presentó un índice de ensayo de 2,0 al cabo de 2 días y de 1,2 al cabo de 5 días; y a 3 mg por animal, presentó un índice de ensayo de 2,3 al cabo de 2 días y de 0,7 al cabo de 5 días.

5. En el producto de una síntesis total que no haya incluido una etapa apropiada de resolución, los compuestos de este invento se hallarán en forma de racematos. Utilizando una convención aprobada por Fieser & Fieser, "Steroids" páginas 336 (1959), los compuestos designados como las formas d son los enantiómeros que corresponden por la configuración en C-13 a la de la hormona natural estrona. Los respectivos enantiomorfos se designan en consecuencia como las formas l y los racematos como las formas dl. Los compuestos de este invento incluyen los d-enantiómeros y las mezclas de los
10. d-enantiómeros con los l-enantiómeros, particularmente racematos. Los compuestos son preferentemente los dl-enantiómeros. Por conveniencia, los dibujos de las fórmulas en la descripción y las reivindicaciones describen los d-enantiómeros; pero debe entenderse que los dibujos de estas fórmulas se emplean de manera genérica que incluye los d-enantiómeros y las mezclas de los enantiómeros d y l, por ejemplo los racematos. Los d-enantiómeros pueden, desde luego, obtenerse utilizando en los procedimientos que aquí se describen materiales de partida resueltos apropiadamente.
15. Los ejemplos que siguen ilustran el invento.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 1.-

Acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-
-3,5-dien-17beta-ol

(a) - Diacetato de dl-13-etil-17alfa-etinilgona-3,4-
-dien-3,17beta-diol.



372483

- A una solución de anhídrido acético (48 cc) y ácido perclórico al 70% (0,5 cc) en acetato de etilo (400 cc) añádase acetato de etilo hasta un volumen total de 500 cc. añádase luego dl-13-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxigona-4-en-3-ona (10,0 g), contrifúguese y deje reposar a la temperatura del ambiente por 5 minutos. Viértase la mezcla reaccional en solución saturada de bicarbonato sódico, sepárese la capa orgánica, lávese con bicarbonato sódico, con agua y con salmuera y séquese sobre sulfato sódico. Filtrese,
5. sepárese el disolvente en vacío, añádanse luego metanol y piridina (2 cc) y hiérvase por 10 minutos. Enfríese, sepárese el disolvente en vacío y cristálizase en metanol el aceite resultante. Filtrese para obtener 8,0 g del producto del título, de punto de fusión 162-164°C.
10. (b) - Acetato de dl-3-ciclopentiloxi-17-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.
- Sométase a reflujo, a unos 85°C, una mezcla de diacetato de dl-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-3,17beta-diol (10,00 g), ácido p-toluensulfónico (0,50 g) alcohol ciclopentílico (20 cc) y heptano (500 cc), en un separador de agua y por 20 horas. Enfríese, añádase piridina (3 cc) y luego fíltrese y evapórese el disolvente en vacío. Disuélvase en metanol el aceite resultante, fíltrese y evapórese en vacío y luego aspírese el residuo hasta sequedad. Cris-
20. talícese en metanol el aceite resultante, para obtener 5,31 g del producto del título, con punto de fusión de 148-150°C. Obténgase una muestra analítica por recristalización en metanol; punto de fusión, 154-155°C;
25. $\lambda_{D}^{EtOH} = 243$ milimicras ($\epsilon = 19,400$). Análisis:
30. λ_{D}^{max} Calculado para $C_{28}H_{38}O_3$ requiere C, 79,58;



372483

H, 9,06.

Hallado: C, 79,32; H, 8,77.

EJEMPLO 2

Acetato de d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-
5. -3,5-dien-17beta-ol

(a) - Diacetato de d-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-
-3,17beta-diol.

- A una solución de anhídrido acético (65 cc) y ácido perclórico al 70% (1 cc) en acetato de etilo (800 cc), añá-
10. dase d-13-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxigon-4-en-3-ona (10,0 g), centrifúguese y déjese reposar a la temperatura del ambiente por 3,1/2 minutos. Viértase la mezcla reaccional en solución saturada de bicarbonato sódico, sepárese la capa orgánica, lávese con bicarbonato sódico, con agua y con sal-
15. muera y séquese sobre sulfato sódico seco. Filtrese, sepárese el disolvente en vacío, añádanse luego metanol y piridina (1 cc) y hiérvase por 10 minutos. Enfríese y extráigase el disolvente en vacío. Disuélvase el residuo en cloruro de metileno, trátase la solución con carbón de Nuchar, filtrese y
20. elimínase el disolvente en vacío. Disuélvase el residuo en metanol caliente y déjese reposar para que cristalice. Filtrese para obtener 7,30 g del producto puro del título, con punto de fusión 158-161°C; $\alpha_D^{20} = -194^\circ$ (C = 1%, dioxano), $\lambda_{KBr}^{max} = 3,08$ y $5,75$ micras; $\lambda_{EtOH}^{max} = 234$ milimicras (épsilon = 18,900).
- 25.

Análisis: calculado para $C_{25}H_{32}O_4$; C, 75.72; H, 8.13.

Hallado: C, 75.66; H, 7.90.

(b) - Acetato de d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-
etinilgona-3,5-dien-17beta-ol

30. Sométase a reflujo en un separador de agua, por 20 ho-

372483

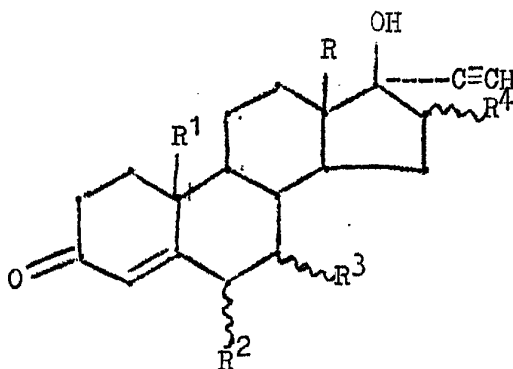


- ras, una mezcla de diacetato de d-13-otil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-3,17beta-diol (7,00), ácido p-toluensulfónico (0,50 g), alcohol ciclopentílico (30 cc) y heptano (400 cc). Enfríese, añádase piridina (3 cc) y evapórese el disolvente en vacío. Disuélvase en metanol el aceite resultante, fíltrese, evapórese en vacío y luego aspírese el residuo hasta sequedad. Cristalicese el residuo en metanol, para obtener 1,83 g de producto, de punto de fusión 118-122°C. Trátese este sólido en éter caliente con carbón de Nuchar, fíltrese y elimínese el disolvente en vacío. Hiérvase el residuo con metanol y déjesele reposar hasta cristalización completa. Fíltrese para obtener 1,50 g de producto puro del título, con punto de fusión 140-142°C; $\lambda_{KBr}^{max} = 3,06$ y $5,75$ micras; $\lambda_{EtOH}^{max} = 243$ milimicras ($\epsilon = 5,500$); $[\alpha]_D^{25} = -214^{\circ}$ (c = 1,1% dioxano).

Análisis: calculado para $C_{28}H_{38}O_3$: C, 79.58; H, 9.06.
Hallado: C, 79.28; H, 8.89.

EJEMPLO 3

20. Se trataron los compuestos de 17-hidroxigon-4-eno siguientes:



25.

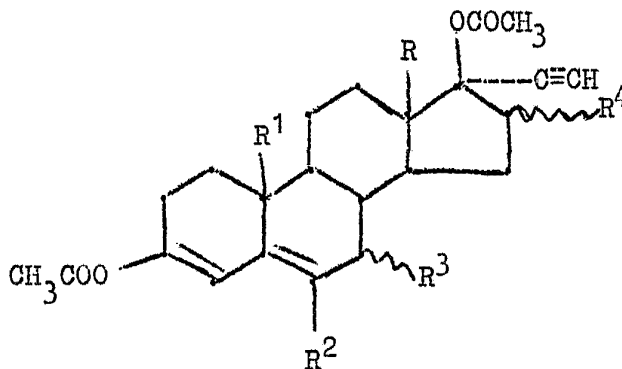
372483



	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	H	H
	(CH ₃) ₂ CH	H	H	H	H
	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₂	H	H	H	H
5.	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H
	CH ₃ CH ₂	H	α-CH ₃	H	H
	CH ₃ CH ₂	H	β-CH ₃	H	H
	CH ₃ CH ₂	H	H	α-CH ₃	H
	CH ₃ CH ₂	H	H	β-CH ₃	H
10.	CH ₃ CH ₂	H	H	H	α-CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	β-CH ₃

con anhídrido acético y ácido perclórico en acetato de etilo, según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (a), y se obtuvieron los 3-enol-acetato-17-acetatos siguientes :

15.



20.

	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	H	H
	(CH ₃) ₂ CH	H	H	H	H
	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₂	H	H	H	H
	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H
	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	H
	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	H

30

372423

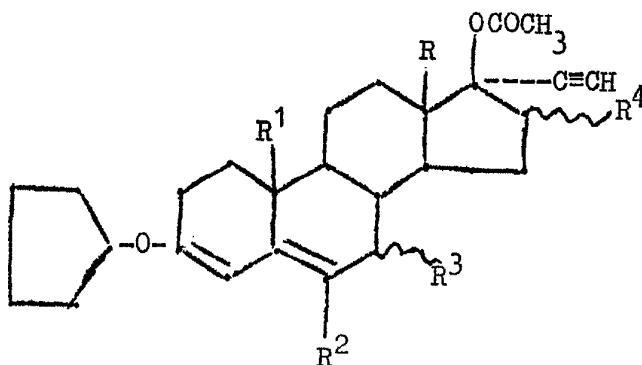


	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
	CH ₃ CH ₂	H	H	α-CH ₃	H
	CH ₃ CH ₂	H	H	β-CH ₃	H
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	α-CH ₃
5.	CH ₃ CH ₂	H	H	H	β-CH ₃

Estos se trataron con alcohol ciclopentílico y ácido p-toluensulfónico en heptano en reflujo, según el Ejemplo 1, etapa (b), y se obtuvieron los acetatos de 3-ciclopentiloxi-13-alkil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol siguientes :

10.

15.



20.

25.

	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	H	H
	(CH ₃) ₂ CH	H	H	H	H
	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₂	H	H	H	H
	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H
	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	H
	CH ₃ CH ₂	H	H	α-CH ₃	H
	CH ₃ CH ₂	H	H	β-CH ₃	H
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	α-CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	β-CH ₃

30

EJEMPLO 4.-

Heptanoato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-

372423



-3,5-dien-17beta-ol

(a) - Di-n-heptanoato de dl-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-3,17beta-diol.

5. Se calientan a unos 95°C en un baño de vapor, por 2 horas, dl-13-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-4-en-3-ona (3,0 g), 48 cc de anhídrido heptanoico, 24 cc de cloruro de heptanoilo y 2,4 cc de piridina. Se enfría la mezcla, se añaden 5 volúmenes de agua y se extrae la suspensión con tres porciones de 100 cc de éter. Se separa la capa etérea, se
10. la seca sobre sulfato sódico anhidro y luego se evapora, lo que deja el producto como residuo.

(b) - Heptanoato a dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.

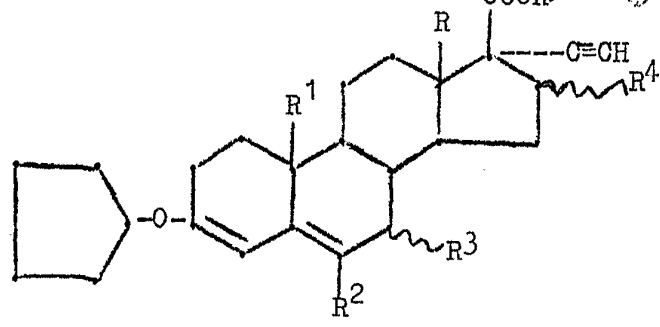
15. Se trata el producto de la etapa (a) con ácido p-toluen sulfónico y alcohol ciclopentílico, en heptano en reflujo, según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b), y se obtiene el producto.

EJEMPLO 5.-

20. Los compuestos de 17-hidroxi-4-eno utilizados como materiales de partida en el Ejemplo 3 se calientan con anhídridos de ácido y haluros de acilo apropiadamente substituidos y un aceptor de ácido, según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (a), y luego se convierten los ésteres enólicos en los respectivos éteres 3-ciclopentilenólicos, por el
25. procedimiento del Ejemplo 1, (b), y de esta manera se obtienen los compuestos siguientes:



372485



	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
5.	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	-CHCH ₂ CH ₂
10.	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	-CH(CH ₂) ₄ CH ₂
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	
15.	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ -
20.	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ -
	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	CH ₃
	(CH ₃) ₂ CH	H	H	H	H	CH ₃
	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₂	H	H	H	H	CH ₃
25.	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H	CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	H	CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H	H	CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	H	α-CH ₃	H	CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	H	β-CH ₃	H	CH ₃
30.	CH ₃ CH ₂	H	H	H	α-CH ₃	CH ₃
	CH ₃ CH ₂	H	H	H	β-CH ₃	CH ₃



372483

EJEMPLO 6.-

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (a) respectivamente a 15°C y a 40°C. Se obtienen fundamentalmente los mismos resultados.

5. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (a) dejando un tiempo de reacción de 3 minutos y respectivamente 15 minutos, antes de verter la mezcla en solución de bicarbonato sódico. Se obtienen fundamentalmente los mismos resultados.
10. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (c), substituyendo el acetato de etilo, a igualdad de peso, respectivamente por los alcanosatos (inferiores) de alquilo (inferior) siguientes: acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de n-hexilo, propionato de etilo y n-hexanoato de n-hexilo.
15. Se obtienen fundamentalmente los mismos resultados.
Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b), a 65°C y respectivamente a 175°C (en un recipiente de presión) Se obtienen fundamentalmente los mismos resultados.
Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b),
20. dejando un tiempo de reacción de 5 horas y respectivamente de 48 horas. Se obtienen fundamentalmente los mismos resultados.
Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b), substituyendo el ácido p-toluensulfónico por cantidades estequiométricas de ácido bencensulfónico, ácido naftalensulfónico,
25. co, ácido antraquinonsulfónico, cloruro estánnico, pentacloruro de antimonio y clorhidrato de piridina. Se obtienen fundamentalmente los mismos resultados.
Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, etapas (a) y (b) substituyendo el acetato de etilo y el heptano, respectivamente, por cantidades equivalentes de los disolventes
30.

372433



orgánicos siguientes , fundamentalmente no polares: ciclohexano, benceno, isooctano, tetrahidrofurano, dioxano, bromuro de etileno, cloroformo y tetracloroetano. Se obtienen fundamentalmente los mismos resultados.

5. EJEMPLO 7.-

dl-3-Ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol

(a) - Acetato de dl-13-etil-3-hidroxigona-3,5-dien-17-ona

10. A una solución de anhídrido acético (25 cc) y ácido perclórico al 70% (0,3 cc) en acetato de etilo (250 cc) se añade dl-13-etilgon-4-en-3,17-diona (5,0 g) y luego se centrifuga la mezcla y se la deja en reposo a la temperatura del ambiente por 3 minutos. Se temple la reacción con solución saturada de bicarbonato sódico y después se lava la capa orgánica y se la
15. seca. Se elimina el disolvente en vacio, se añaden al residuo metanol y piridina (1/2 cc) y luego se hierve la mezcla por 10 minutos en el baño de vapor. Después de enfriar, se separan los disolventes en vacio y se aspira el residuo hasta sequedad. Se tritura el residuo con hexano y se filtra, para obtener
20. 4,54 g de producto bruto. Este sólido, en cloruro de metileno, se trata con carbón de Nuchar, se filtra y se elimina el cloruro de metileno en vacio. El aceite resultante, cristalizado en etanol absoluto, da 2,80 g del producto puro del título, con punto de fusión de 145-148°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 5,67 \text{ y } 5,75 \text{ micras}$.
25. cras.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{28}O_3$: C, 76.79; H. 8,59

Hallado : C, 76.64; H. 8.71

(b) - dl-3-Ciclopentiloxi-13-etilgona-3,5-dien-17-ona.

30. Se somete a reflujo por una hora en un separador de agua una mezcla de ciclopentanol (15 cc), ácido p-toluenosulfó

372483



- nico (250 mg) y heptano (250 cc) y luego se añade acetato de dl-13-etil-3-hidroxigona-3,5-dien-17-ona (3,00 g) y se prosigue el reflujo en el separador de agua por 16 horas. Se reemplaza el separador de agua por un separador fresco que contiene pellas de hidróxido sódico y se prosigue el reflujo por 7 horas más. Se vuelve a reemplazar el separador de agua por otro fresco y se prosigue el reflujo por 16 horas toda vía. Después de enfriar, se añade piridina (3 cc), se filtra la mezcla y se evapora el disolvente en vacío. Se aspira el residuo hasta sequedad y se le tritura con metanol frío. Luego se filtra la mezcla, lo que da 2,60 g de producto bruto. Se disuelve este sólido en éter/THF que contiene varias gotas de piridina, se trata la solución con carbón de Nuchar y se filtra. Luego se elimina el disolvente en vacío y se cristaliza el residuo en metanol. Después de filtrar, se disuelve el sólido en un gran volumen de metanol caliente, se filtra la mezcla y se la deja reposar para que se depositen 1,26 g del producto del título con punto de fusión de 141-143°. Por último, se disuelve el sólido en éter, se añade hexano, se hierve la mezcla para eliminar el éter y se la deja reposar para que se depositen 0,69 g de producto puro del título en forma de prismas blancos planos y con punto de fusión de 141-143°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 5,73$ micras, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 243$ milimicras ($\epsilon = 20,200$).
25. Análisis: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 81.31; H, 9.67.
Hallado : C, 81.47; H, 9.40.

(c) - dl-3-Ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.

30. Se hace burbujear acetileno gaseoso purificado por una solución de dl-3-ciclopentiloxi-13-etilgona-3,5-dien-

372483



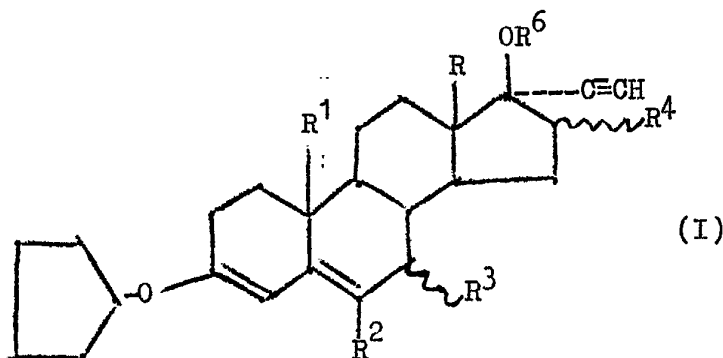
- 17-ona (2,00 g) en sulfóxido de dimetilo seco (150 cc) por 45 minutos y luego se añade acetiluro de litio/etilendiamina (1,00 g) y se agita la mezcla bajo atmósfera de acetileno por 2 horas y a la temperatura del ambiente. Se añade otra vez acetiluro de litio/etilendiamina (1,00 g), se prosigue la agitación por 2 horas y luego se vierte la mezcla reaccional en agua con hielo, Se extrae la mezcla con éter, se la lava, se la seca y se evapora el extracto en vacío. El aceite resultante se disuelve en hexano y después se hace pasar la solución por una columna corta de Florex. Se separa el hexano en vacío y luego se disuelve el residuo en éter y se trata la solución con carbón de Nuchar. Después de filtrar, se elimina el éter en vacío y se aspira el residuo en vacío, hasta sequedad completa, lo que da 1,00 g del producto del título; $\lambda_{\text{KBr}}^{\text{max}} = 2,95 \text{ y } 3,07 \text{ micras.}$

N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 767.809 del 15 de octubre de 1968 y 818.126 del 21 de abril de 1969.

1.- Un Procedimiento para la preparación de esteroides de la fórmula general (I)

25.



30.

372435

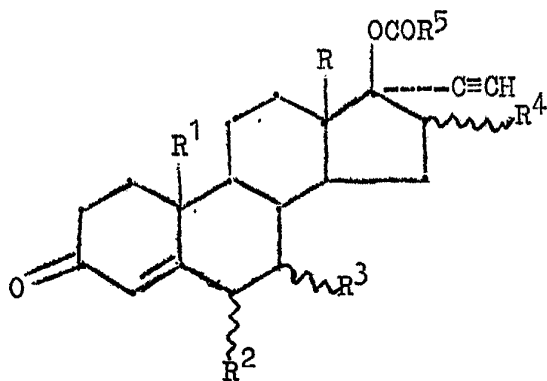


5. donde R es alquilo de 2 a 20 átomos de carbono; R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno o metilo; R⁶ es hidrógeno o COR⁵ (donde R⁵ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o arilo monocarbocíclico-alquilo (inferior),

caracterizado por :

(A) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)

10.



(II)

15.

donde R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, un

20.

éster enólico, un éter enólico, de aquel con alcohol ciclopentílico o un derivado reactivo de él, como un ortoformiato o un cetal y en presencia de un catalizador ácido para formar un acilato de 3-ciclopentiloxi-13-alquilo-17alfa-etinilgona -3,5-dien-17beta-ol de la fórmula general (I) en que R⁶ es COR⁵; o bien

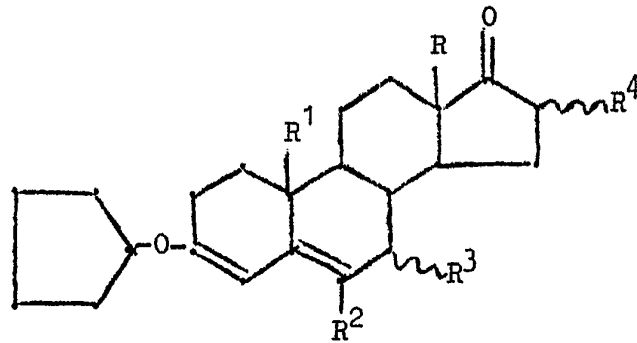
25.

(B) etinilarse una 3-ciclopentiloxi-17-cetona de la fórmula





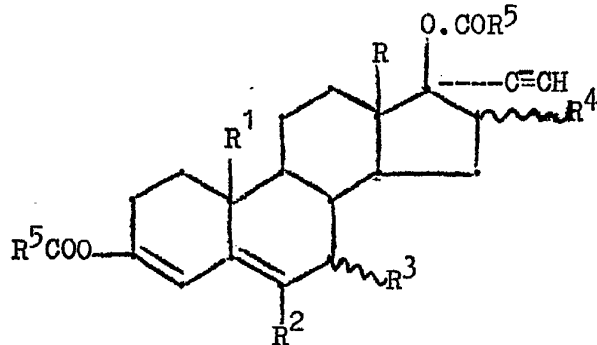
5.



10. donde R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, para formar un 3-ciclopentiloxi-13-alkuil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol de la fórmula general (I) en que R⁶ es hidrógeno.

15. 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, en el procedimiento (A), se trata un compuesto de la fórmula general (III)

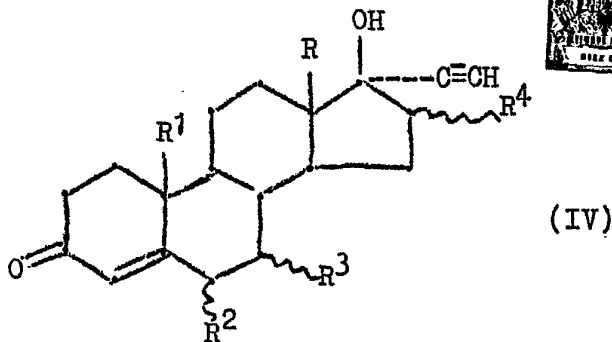
20.



(III)

25. donde R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que antes, con alcohol ciclo pentílico, en presencia de un catalizador ácido.

30. 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por prepararse el compuesto de la fórmula general III mediante tratamiento de un compuesto de 17-hidroxigon-4-eno de la fórmula general (IV)



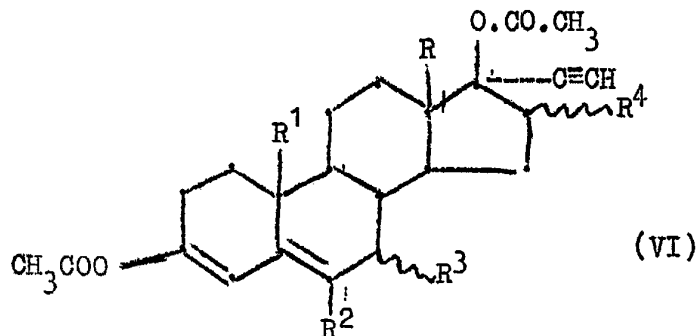
5.

donde R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen el mismo significado que antes,

con

- (a) anhídrido acético y ácido perclórico acuoso en un disolvente orgánico inerte, fundamentalmente no polar, para formar un 3-enolacetato-17-acetato de la fórmula general (VI)

10.

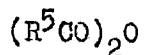


15.

donde R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen el mismo significado que antes;

o bien

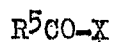
b) un anhídrido de la fórmula



donde R⁵ tiene el mismo significado que antes,

20.

en mezcla con un haluro de acilo de la fórmula



donde R⁵ tiene el mismo significado que antes, mientras que X es cloro o bromo, y

25.

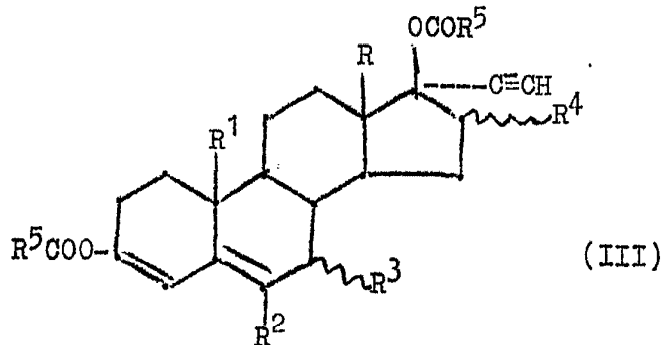
un aceptor de ácido, a temperatura desde unos 50°C hasta

30.



unos 150°C, para formar un 3-enolacilato-17-acilato de la fórmula

5.



10.

donde R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que antes.

15.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que la etapa (a) se efectúa a temperatura desde unos 15°C hasta unos 40°C por un periodo de unos 3 a unos 15 minutos.

20.

5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 3 o 4, caracterizado en que en la etapa (a) el disolvente orgánico inerte fundamentalmente no polar es un alcanosato (inferior) de alquilo(inferior).

25.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por efectuarse a temperatura desde unos 65°C hasta unos 175°C y por unas 5 a unas 48 horas la reacción del compuesto de la fórmula general (III) con alcohol ciclopentílico.

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado en que el catalizador ácido es el ácido p-toluensulfónico.

30.

8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado en que R⁶ es COCH₃.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1,

372483



caracterizado en que en el procedimiento (B) la etinilación se efectua con acetileno y acetiluro de litio.

10.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que R es etilo..

5. 11.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son hidrógeno.

10. 12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado en que el producto es el enantiómero dextrógiro esencialmente exento del respectivo enantiómero levógiro.

15. 13.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que el producto es el acetato de 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinil-gona-3,5-dien-17beta-ol.

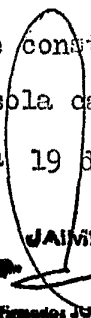
14.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 9, caracterizado en que el producto es el 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etilgona-3,5-dien-17beta-ol.

20. 15.- Un procedimiento para la preparación de esteroides,

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Octubre de 1969

25. pa.


JAIMÉ ISERN
Firmado: JUAN RODRIGUEZ