

413695

Case XX



413695

F.c. 17-4-75

Int. Cl.: C07J 1/A01B

P A T E N T E

D E

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17-CICLOOCTE-  
NILOXI-ESTEROIDES" a favor de la firma estadounidense  
WARNER-LAMBERT COMPANY, residente en 201 Tabor Road,  
Morris Plains, 07950 N.J. (EE.UU.)

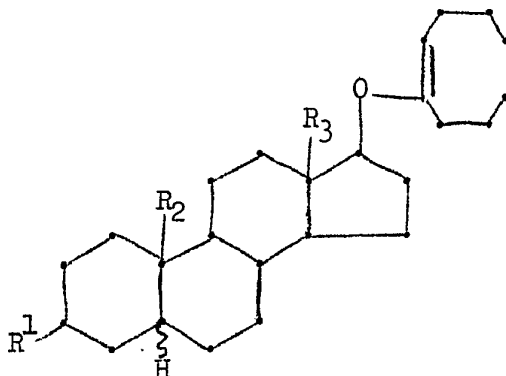
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los nuevos 17-ciclooctenil-esteroides preparados  
mediante el procedimiento de la invención pertenecen a  
las series del androstano, 19-norandrostano y 13-etil-  
gonano y están representados por la siguiente fórmula  
estructural

5.

10.



I

413695

- 2 -

14



en la que

$R_1$  es un átomo de oxígeno,  $\alpha\text{H}(\beta\text{OH})$ ,  
 $\alpha\text{H}(\beta\text{OAc})$ ,  $\beta\text{H}(\alpha\text{OH})$ ,  $\beta\text{H}(\alpha\text{OAc})$   
en donde Ac es el radical del ácido acético;

5.  $R_2$  es hidrógeno o metilo;

$R_3$  es metilo o etilo;

El anillo A puede tener una insaturación entre  
los átomos de carbono en posición 1(2), 4(5) o 5(10),

o dos insaturaciones entre los átomos de carbono en po-  
10. sición 1(2) y 4(5); la línea ondulada en posición 5 in-  
dica que el átomo de hidrógeno, si está presente, puede  
asumir la configuración alfa o beta.

Los 17-ciclooctenil-éteres preparados por el pro-  
cedimiento de la invención muestran una actividad andro-  
15. génica y/o anabólica interesante y se ha probado que son  
apropiados para la administración oral así como también  
parenteral.

La actividad de estos compuestos ha sido evaluada  
utilizando como normas, aquellos compuestos que estruc-  
20. turalmente ajustados a aquellos así como también compues-  
tos conocidos en el arte como que poseen una clara acti-  
vidad androanabólica.

Los experimentos se realizaron sobre grupos de  
ratas macho Wistar, castradas antes del tratamiento. En  
25. el séptimo día de tratamiento, se sacrificaron los ani-  
males y se extrajeron y pesaron las vesículas seminales,  
la próstata ventral y el músculo "levator ani".

El incremento ponderal obtenido en comparación  
con los controles cuando las vesículas seminales y la



próstata ventral se tomaron como un índice de la actividad androgénica mientras que el incremento del músculo "levator ani" se tomó como un índice de la actividad miogénica de los compuestos.

5. En general los nuevos compuestos preparados por el procedimiento objeto de la invención, ensayados en comparación con el esteroide principal correspondiente, que tiene un grupo de hidroxilo libre en posición 17, mostró un fortalecimiento en la actividad.
10. Estudiado en comparación a un 17-beta-hidroxiesteroide de un interés biológico particular, tal como la metil-testosterona, los 17beta-ciclooctenil-éteres de la invención se provó que poseían actividad androgénica y/o anabólica en un grado superior: así la 17 beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona así como también la 17 beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5 alfa-androst-1-en-3-ona administrada oralmente exhibe como agente androgénico una actividad tan elevada como dos veces el compuesto de norma y además la 17 beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5 alfa-androst-1-en-3-ona muestra como agente anabólico una actividad tan elevada como cuatro veces la del compuesto de norma.
20. Los datos obtenidos al realizar el ensayo de comparación entre la metiltestosterona y dos compuestos representativos de la invención se relacionan en la tabla I
- 25.



413695

- 4 -

1472



TABLA I

Tratamiento oral (0,2 cc de aceite)	Dosis diaria $\mu$ M	Peso corporeo g		Vesículas seminales	Próstata ventral	Levator ani
		0 días	6 días			
Control	-	39±1.1	54±1.1	85±1.6	5.8±0.34	20.9±0.96
Metiltestosterona	1	38±1.1	51±1.5	74±2.9	6.5±0.43	24.3±1.18
	3	38±1.4	53±2.0	77±2.6	10.7±0.74	29.4±0.99
17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3-ona	1	39±1.0	54±2.4	86±2.4	5.4±0.30	41.6±4.90
	3	37±1.3	50±1.8	76±3.2	11.7±0.70	45.4±1.84
Acetato de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3-beta-1	1	37±1.2	54±1.9	82±3.0	5.3±0.58	37.4±2.43
	3	39±1.5	52±1.9	86±3.5	8.7±0.68	54.5±2.36

Castración : día 0

Tratamiento : del día 6 al día 13

Autopsia : día 14

413695

- 5 -

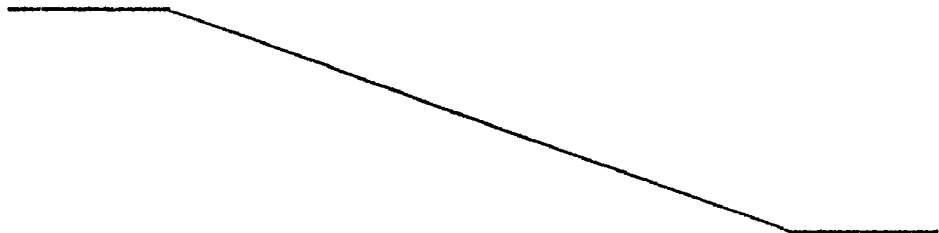


5. Se observará por la tabla I que los compuestos de la invención son más potentes como agentes anabólicos que la metiltestosterona. El cálculo de las potencias relativas indica que la 17 beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-ona y el acetato de 17 beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3 beta-ol son por lo menos cinco veces más potentes que la metiltestosterona.

10. Los compuestos de la invención muestran acrecentamiento de la actividad androgénica y/o anabólica incluso en comparación con compuestos conocidos, estructuralmente análogos: entre estos, los cicloalquenil-éteres de 17beta-hidroxi-androstanos descritos en la patente estadounidense 3.135.744, son particularmente apropiados como compuestos de comparación tanto para la analogía estructural estrecha que tienen como compuestos de la invención, como por su actividad demostrada.

15. Los resultados obtenidos mediante algunos de los experimentos farmacológicos realizados sobre los compuestos de la invención donde los 17beta-ciclopenteniloxi-androstanos correspondientes antes mencionados, se tomaron como compuestos de norma, se relacionan en la tabla II.

20. Los ensayos se realizaron en diez grupos de diez animales cada uno, siguiendo el método arriba descrito.



413695

14483



TABLA II

Tratamiento oral (0,2 cc de aceite)	Dosis diaria µM	Peso corpóreo		Vesículas seminales	Próstata ventral	Levator ani
		Inicial	Final			
Controles	-	49	73	5.2±0.28	11.3±0.75	22.6±1.33
17beta-(ciclopent-1-en- eniloxi)-androst-4-en- 3-ona	2 4 8	50 50 48	75 76 77	9.3±0.52 13.8±0.53 23.5±1.58	45.9±2.21 54.9±3.11 65.7±4.02	34.4±1.10 39.6±1.38 57.9±3.27
17beta-(ciclooct-1-en- eniloxi)-androst-4-en- 3-ona	2 4 8	51 49 50	80 71 77	21.9±1.77 28.6±1.64 46.3±3.32	61.9±1.53 82.0±3.88 107.1±7.06	46.7±1.39 54.4±2.44 64.8±3.13
17beta-(ciclopent-1-en- eniloxi)-androst-1,4- dien-3-ona	2 4 8	50 50 50	74 72 74	5.7±0.26 8.1±0.28 9.9±0.39	25.6±1.73 34.8±1.97 36.3±2.28	32.9±1.93 35.0±1.65 40.3±1.71
17beta-(ciclooct-1-en- eniloxi)-androst-1,4- dien-3-ona	2 4 8	48 47 50	72 75 76	9.3±0.67 13.0±0.92 20.2±1.83	38.6±2.27 46.5±2.18 65.8±4.67	36.7±2.74 47.2±2.29 63.1±2.57

Castración : día 0

Tratamiento : del día 1 al día 7

Autopsia : día 8



- Los datos anteriores muestra que tanto la 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona y la 17beta-(ciclooct-1-eniloxi)-androsta-1,4-dien-3-ona poseen, en la dosis de 2µM- una actividad androgénica del mismo grado que la mostrada por los ciclopentenil-esteroides correspondientes en la dosis de 8µM y, en la dosis de 2µM- una actividad miogénica del mismo valor o superior que la expuesta por el ciclopentenilo correspondiente en la dosis de 4µM.
- 5.
10. Así se puede concluir que los compuestos estudiados poseen una actividad androgénica 4 veces superior y una actividad miogénica 2 ó 3 veces superior que la de los compuestos de comparación.
15. Además es una ventaja particular que la actividad de los compuestos de la invención no decaen durante un periodo limitadamente corto de tiempo y no son del tipo largamente duradero: como una consecuencia no existe un efecto de bloqueo persistente en la secreción de hipofísis y por otra parte, es posible al interrumpir el tratamiento, librar rápidamente al paciente del efecto hormonal cuando aparecerían aquellos efectos secundarios indeseables, que como es conocido pueden seguir a las administraciones de andrógenos.
- 20.
25. De acuerdo con la invención, las nuevas composiciones que tienen actividad androgénica y/o anabólica, contienen como ingredientes activos, los nuevos compuestos de la fórmula I en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte que puede ser sólido o líquido y se selecciona entre los usualmente empleados en la técnica farmacéuti-

413695

- 8 -



14 ABR. 1973

- ca para las preparaciones de composiciones apropiadas para la administración oral o parentérica. De acuerdo con los vehículos, las composiciones pueden ser sólidas o líquidas. En caso de composiciones sólidas, éstas pueden tener la apariencia de píldoras, comprimidos, cápsulas y similares; en el caso de composiciones líquidas, éstas pueden ser jarabes o suspensiones; cuando se requiera, la preparación líquida puede estar contenida en cápsulas de gelatina o en otras sustancias que puedan ser solubilizadas o adquiridas por los jugos gástricos. Como vehículos apropiados, pueden utilizarse aceites, son líquidos o grasas, que son sólidos o semi-sólidos a temperatura ambiente.
- 5.
- 10.

- La ruta oral es una ruta de administración apropiada para los ciclooctenil-éteres de la invención : los nuevos compuestos se disuelven en un vehículo fluido tal como un aceite vegetal o un alcohol o glicol y se administran oralmente.
- 15.

- Las composiciones objeto de la invención comprenden los ciclooctenil-éteres de la fórmula I en tal cantidad de modo que se obtenga el efecto terapéutico deseado. Esta cantidad está comprendida en general entre 0,001 mg y 50 mg, de preferencia de 0,01 mg a 20 mg por unidad de dosificación.
- 20.

- El método de la terapia androanabólica de la invención comprende administrar diariamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I para provocar el efecto terapéutico deseado. Esta cantidad está comprendida en general entre 0,1 y 300 mg, de preferencia de 1 a 150 mg.
- 25.



- Los 17-ciclooctenil-éteres nuevos de la fórmula I obtenidos por el procedimiento de la presente invención pueden obtenerse al hacer reaccionar a una temperatura superior a 80°C, un 17beta-hidroxi-esteroide correspondiente de las series del androstano, 19-nor-androstano y 13-etilgonano, con un derivado funcional de ciclooctanona; cuando está presente en posición 3 del núcleo de esteroide un grupo de hidroxilo, el mismo debe protegerse apropiadamente.
- 5.
10. El término "derivados funcionales" significa los derivados típicos de la cetona con alcohol alifático, tal como por ejemplo acetales, emiacetales, enol-éteres, de preferencia dimetil- y dietil-acetales, metil- o etil-enol-éteres o mezclas de tales derivados. Estos derivados funcionales se preparan de acuerdo con métodos conocidos, al calentar la ciclooctanona con un ortoformato de alquilo apropiado.
15. Un derivado funcional apropiado consta de una mezcla de dietil-acetal y etil-enol-éter preparada al calentar ciclooctanona con ortoformato<sup>de</sup> etilo y alcohol etílico en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p.toluensulfónico.
20. La reacción entre el derivado funcional de ciclooctanona y el 17beta-hidroxiesteroide puede realizarse o en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico apropiado. Los disolventes orgánicos que son los más apropiados para este propósito son aquellos con un punto de ebullición superior a 80°C entre los que se prefieren el benceno, el tolueno, el dioxano, el isooctano
- 25.

413695

14 APR



y la dimetilformamida.

La reacción se realiza de preferencia en el intervalo de temperatura entre 85°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, por un periodo de tiempo de 15 a 60 minutos.

5.

La reacción puede asimismo realizarse en presencia de un catalizador ácido, de preferencia un ácido orgánico fuerte o una sal de un ácido fuerte con una base orgánica, tal como ácido p.toluensulfónico, ácido bencensulfónico o clorhidrato de piridina.

10.

El 17-ciclooctenil-éter final puede aislarse siguiendo técnicas conocidas, por ejemplo al neutralizar el catalizador posible, al evaporar el disolvente posible y por cristalización final.

15.

En caso de que el esteroide final contenga un grupo ceto en posición 3, que puede ser sometido a reacciones de reducción usuales, por ejemplo por medio de hidruro de litio y de aluminio o borohidruro de sodio, para dar el 3-hidroxi-17-ciclooctenil-esteroide correspondiente.

20.

En una alternativa, los 17-ciclooctenil-éteres de 3,17beta-dihidroxiandrostano, -19-nor-androstano o -13-etil-gonano se pueden obtener por reacción en las condiciones antes descritas de un 3-alcanoil-éster de 3,17beta-dihidroxiesteroide con un derivado funcional de ciclooctanona y al someter ulteriormente a hidrólisis alcalina el grupo de 3-éster.

25.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención sin limitarla.

413695

14.000.



Ejemplo 1

17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona

- Una mezcla que consta de 5 g de testosterona y 8 cc de metil-enol-éter de ciclooctanona se calienta a
5. 140°C por 45 minutos, luego a 190°C por 20 minutos bajo una lenta corriente de nitrógeno. Se adicionan unas gotas de piridina, se evapora el exceso de reactivo bajo vacío y el residuo se recoge con metanol. El producto, filtrado y recristalizado en cloruro de metileno:
10. metanol da 5,5 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona que funde a 152-155°C,  $[\alpha]_D^{24} = + 80^\circ$  (dioxano, c = 0.5).

Ejemplo 2

17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-1,4-dien-3-ona

15. La operación se realiza en la misma forma que antes se ha descrito y utilizando como esteroide de partida, 1,5 g de 1-dehidrottestosterona, se obtienen 1,65 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-1,4-dien-3-ona que funde a 121-123°C,  $[\alpha]_D^{24} = + 35^\circ$  (dioxano, c = 0.5).

20.

Ejemplo 3

17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3-ona

- Se realiza la operación en la misma forma que se ha descrito antes y utilizando como esteroide de partida 2 g de 19-nor-testosterona y se obtienen 2,1 g de
25. 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3-ona que funde a 127-130°C,  $[\alpha]_D^{24} = + 42.5^\circ$  (dioxano, c = 1).

413695

- 12 -



Ejemplo 4

Acetato de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3beta-ol

A una suspensión de 1,2 g de hidruro de litio y aluminio en 50 cc de éter etílico anhídrido se adicionan 2 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3-ona obtenido como se ha descrito en el ejemplo previo, disueltos en 30 cc de tetrahidrofurano anhidro.

La mezcla se mantiene durante 6 horas al baño-maría bajo agitación. Tras adición de una solución de sulfato de sodio saturada, el producto de reacción se extrae con éter etílico y los extractos de éter se colectan juntos y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo semi-sólido que consta de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3beta-ol, prácticamente unitario sobre placa de óxido de aluminio.

El producto se disuelve luego en 10 cc de piridina, se trata con 5 cc de anhídrido acético y se deja por una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua y el precipitado se filtra y se lava con agua y recristaliza mediante éter etílico-metanol. Se obtienen 1,5 g de acetato de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3beta-ol, que funde a 95-98°C,  $[\alpha]_D^{24} = -9^\circ$  (dioxano, c = 1).

Ejemplo 5

25. 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androst-1-en-3-ona

Al operar como se ha descrito en el ejemplo 1 y utilizando 3,6 g de 17beta-hidroxi-5alfa-androst-1-en-

413695



3-ona, se obtienen 3,8 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androst-1-en-3-ona, que funde a 121-123°C,  $[\alpha]_D^{24} = + 62^\circ$  (dioxano, c = 0.5).

Ejemplo 6

5. 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androstan-3-ona

1,5 g de 17beta-hidroxi-5alfa-androstan-3-ona y 3 cc de ciclooctan-metil-enol-éter, se calientan a 135°C durante 45 minutos, luego a 190°C durante 20 minutos bajo una lenta corriente de nitrógeno. Se adicionan unas pocas gotas de piridina, el exceso de reactivo se evapora bajo vacío y el residuo se recoge en metanol, El producto, filtrado y recristalizado en cloruro de metileno-metanol, proporciona 1,8 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androstan-3-ona, que funde a 128-130°C  $[\alpha]_D^{24} = + 38,5^\circ$  (dioxano, c = 1).

Ejemplo 7

Acetato de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androstan-3alfa-ol

20. 5 gramos de acetato de 17beta-hidroxi-5alfa-androstan-3alfa-ol, en 15 cc de dimetilformamida se tratan con 50 mg de p.toluensulfonato de piridina y 5 cc de metil-éter de ciclooctano. Luego la mezcla se calienta por 30 minutos a 180-190°C, se enfria y neutraliza por adición de unas pocas gotas de piridina y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en metanol, se filtra y recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno-metanol. Se obtienen 5,4 g de acetato de

413695



17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androstan-3alfa-ol  
que funde a 134-136°C,  $[\alpha]_D^{24} = + 30^\circ$  (dioxano, c = 0.5)

Ejemplo 8

17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androstan-3alfa-ol

5. 1 g de acetato de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androstan-3alfa-ol obtenido en el ejemplo 7, se disuelven en 30 cc de metanol; se refluje durante dos horas con una solución de 0,6 g de carbonato de potasio en agua.
10. Se evapora bajo presión reducida la solución diluida con agua y luego se filtra; se obtiene un producto sólido que recrystaliza en metanol proporcionando 0,6 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-5alfa-androstan-3alfa-ol que funde a 162-165°C,  $[\alpha]_D^{24} = + 28,3$  (dioxano, c = 1).
- 15.

Ejemplo 9

17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-19-norandrost-5(10)-en-3alfa-ol

20. Se realiza la operación como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando como esteroide de partida 1 g de 17beta-hidroxi-19-norandrost-5(10)-en-3-ona.

25. El compuesto así obtenido, que consta de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-19-norandrost-5(10)-en-3-ona se disuelve en 30 cc de tetrahidrofurano anhidro, y una suspensión de 1,2 g de hidruro de litio y aluminio en 50 cc de éter etílico anhidro. La mezcla se mantiene bajo agitación durante 6 horas calentando a baño-maría.

413695

- 15 -

14 ASK.



- Tras la adición de una solución saturada de sulfato de sodio, el producto de reacción se extrae con éter etílico y los extractos de éter se colectan juntos y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el disolvente se obtiene un residuo sólido que consta de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-19-norandrost-5(10)-en-3alfa-ol.
- 5.

Ejemplo 10

17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-5(10)-en-3-ona

- Al operar como se ha descrito en el ejemplo 1 y utilizando como esteroide de partida, 3 g de 13beta-etil-17beta-hidroxi-5(10)-en-3-ona, se obtienen 3,2 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-5(10)-en-3-ona, que funde a 145-148°C.
- 10.

Ejemplo 11

- 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-4-en-3-ona
- 15.

- Al operar como se ha descrito en el ejemplo 1 y utilizando como esteroide de partida 2,5 g de 13-etil-17beta-hidroxi-4-en-3-ona, se obtienen 2,7 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-4-en-3-ona que funde a 151-154°C.
- 20.

Ejemplo 12

Acetato de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-4-en-3beta-ol

Al operar como se ha descrito en el ejemplo 4 y

413695

- 16 -



- utilizando como esteroide de partida 2 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-4-en-3-ona, se obtiene primero 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-4-en-3-ol y luego 2,2 g de acetato de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-13beta-etilgon-4-en-3beta-ol que funde a 122-125°C.
- 5.

Ejemplo 13

- 13 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona finamente pulverizada, se disuelven en 3500 cc de aceite de sésamo.
- 10.

La solución se vierte en ampollas de 5 cc de modo que cada ampolla contenga exactamente 18,5 mg de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona.

- Tal composición de aceite, que es de dosificación apropiada, es apta para ingestión oral cuando se administra en forma de gotas.
- 15.

Ejemplo 14

- 24 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androsta-1,4-dien-3-ona se disuelven en 4 litros de una mezcla de partes iguales de aceite de sésamo y aceite de oliva. La solución límpida y homogénea se vierte en cápsulas de gelatina de 0,5 cc de modo que cada cápsula contiene aproximadamente 3 mg de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androsta-1,4-dien-3-ona.
- 20.

- Las cápsulas proporcionan una composición farmacéutica estable para uso oral, muy efectiva por sus propiedades terapéuticas.
- 25.

413695

- 17 -



Ejemplo 15

5. 25 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3-ona se disuelven en 500 cc de aceite de girasol y la solución se vierte en cápsulas de gelatina de 0,9 cc de modo que cada cápsula contiene exactamente 45 mg de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-estr-4-en-3-ona.

Ejemplo 16

10. Se disuelven 3 g de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona finamente pulverizada en 4 litros de aceite de sésamo.

La solución se vierte en ampollas de 2 cc de modo que cada ampolla contiene exactamente 1,5 mg de 17beta-(ciclooct-1'-eniloxi)-androst-4-en-3-ona. Tal composición es apropiada para la administración parenteral.

15. En la misma forma que se ha descrito antes se prepararon ampollas conteniendo 3 mg y 5 mg del ingrediente activo.

20. En la misma forma que se ha descrito en los ejemplos 13, 14, 15 y 16 se prepararon composiciones farmacéuticas conteniendo como sustancia activa uno cualquiera de los compuestos de la presente invención.

- . . -

N O T A

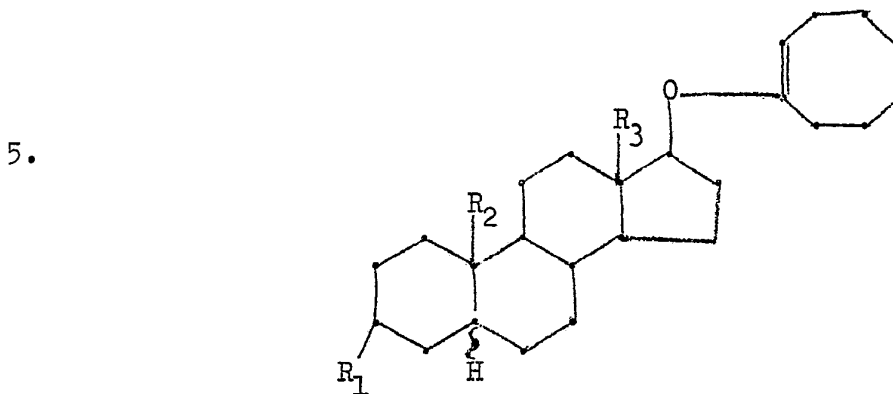
Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones:

413695

14 ABR.



1. Procedimiento para la preparación de 17-ciclo-octeniloxi-esteroides de la fórmula



10. en la que

$R_1$  representa un átomo de oxígeno,  $\alpha H(\beta OH)$ ,  $\alpha H(\beta OAc)$ ,  $\beta H(\alpha OH)$ ,  $\beta H(\alpha OAc)$  en donde Ac es el radical del ácido acético;

$R_2$  representa hidrógeno o metilo;

15.  $R_3$  representa metilo o etilo;

el anillo A puede tener una insaturación entre los átomos de carbono en posición 1(2), 4(5) o 5(10), o dos insaturaciones entre los átomos de carbono en posiciones 1(2) y 4(5); la línea sinuosa en posición 5 indica que

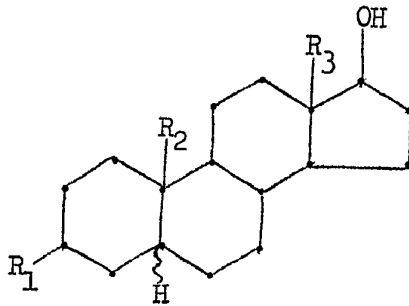
20. el átomo de hidrógeno, si está presente, puede asumir la configuración alfa o beta, caracterizado porque un

derivado funcional de ciclooctanona se hace reaccionar a una temperatura superior a 80°C por un período de tiempo de 15 minutos a 2 horas, con un 17beta-hidroxiesteroi-

25. de de la fórmula

me

413695



5. en la que
- $R_1$  representa un átomo de oxígeno, alfaH(beta OAc), betaH(alfaOAc) en donde Ac es el radical del ácido acético,
10.  $R_2$ ,  $R_3$ , el anillo A y la línea sinuosa en posición 5 tienen las significaciones e insaturaciones antes citadas,
- y porque el 17beta-ciclooctenil-éter obtenido, en caso de que  $R_1$  represente alfaH(betaOAc) o betaH(alfaOAc) se somete opcionalmente a hidrólisis para obtener el compuesto deseado.
- 15.

2. Procedimiento para la preparación de 17-cicloocteniloxi-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 14 ABR. 1973

P. a. JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

*ME*