



Case ANP-4917/4917-C1/4917-C2

372484

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>H</u>

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ANTICON-
CEPTIVA", 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 un método para impedir .
la concepción o la ovulación en los vertebrados ovulantes
de sangre caliente, por ejemplo los animales hembras, y a
composiciones para ello. Más particularmente, concierne a
5. la administración oral de progestógenos elegidos, específi-
camente 3-ciclopentiloxi-13-policarbonalquil-17alfa-
-etinilgona-3,5-dien-17beta-oles y sus acilatos, como medio
de impedir la tendencia normal de tales vertebrados a conce-
bir, y a la administración oral de los progestógenos en
10. mezcla con estrógenos elegidos, específicamente 3-ciclopem-
tiloxi-13-alkuil-17alfa-etinilgona-1,3,5-trien-17beta-oles



372484

y los respectivos análogos delta⁷-dehidro, como medio para impedir la tendencia normal de tales vertebrados a ovular.

- Es materia de conocimiento y experiencia común la administración oral de estrógenos/progestógenos en
5. mezcla o sucesivamente a vertebrados ovulantes, para impedir la ovulación. El objetivo deseado en casi todos los casos, consecutivo a la administración diaria de dosis unitarias de progestágenos bien conocidos tales como la noretindrona o el noretinodrel y estrógenos bien conocidos tales como el mestranol, es inhibir la producción o desprendimiento de gonadotropina de la pituitaria y suspender la ovulación. De esta manera, en las especies que dan a luz seres vivos, se induce un endometrio luteoide y se le mantiene mientras se toma la composición para inhibir la ovulación, o sea prevenir la concepción.
 - 10.
 - 15.

- Algo menos bien conocido es un medio para impedir la concepción por administración de un progestógeno solo, a base diaria, y con frecuencia en cantidades muy pequeñas (las llamadas "microdosis"). El modo de acción exacto de tales materiales no se comprende del todo, pero se ha demostrado la contracepción a niveles de dosificación que no demuestran alterar la función de la pituitaria y por lo tanto no inhiben la ovulación. Se cree corrientemente que agentes de este tipo son eficaces para impedir la licuefacción del moco cervical, que se produce alrededor del tiempo de la ovulación. El
- 20.
 - 25.



372484

fallo del moco para cambiar de la manera "normal de por resultado que se impida la migración del esperma hacia dentro del útero (en las especies que dan a luz seres vivos) y se impida la impregnación. En estas circunstancias,

5. se dice que el moco cervical es hostil a la penetración del esperma. Para usar este ultimo método con el fin de impedir la concepción, ha sido esencial hasta ahora administrar los progestágenos a base diaria y recientes informes por investigadores de este campo sugieren
10. que la duración de la acción cervical de ciertos progestágenos es aún menor de 24 horas. Como resultado de la necesidad de administrar la dosis diariamente (píldora), el índice de pacientes fallidos ha sido alto para esta via hacia la contracepción y el índice de fallos del método
15. ha sido también relativamente alto (en comparación con los contraceptivos orales convencionales, mencionados antes), presumiblemente a causa de la breve duración de la acción.

20. Ahora se ha descubierto que los progestógenos de la fórmula I (que se define más adelante) pueden administrarse solos, causan un efecto contraceptivo y este efecto de antifertilidad es distinguible del causado por la combinación de progestógeno y estrógeno porque la ovulación todavía se produce.

25. Además, dado que todos los regímenes de dosificación diaria de la práctica anterior exigen extraordina-



372484

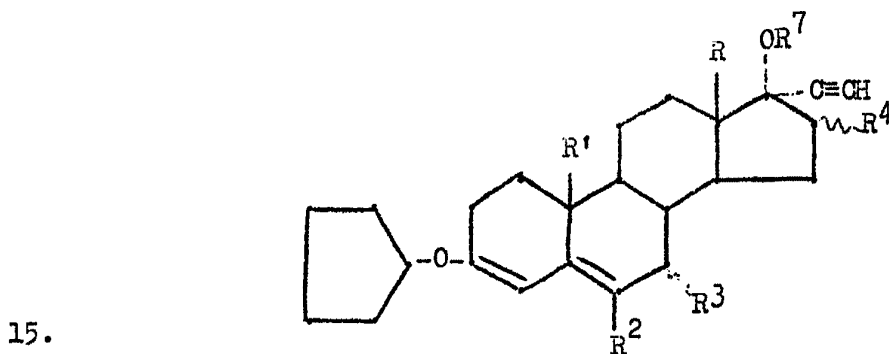
- rio cuidado para asegurar la toma apropiada (o la administración apropiada) por parte del sujeto (o del administrador), es deseable establecer una vía completamente diferente para la administración. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que es posible administrar una nueva composición (la cual se definirá más adelante) a los vertebrados de sangre caliente y lograr una prevención perdurable y biológicamente significativa de la concepción. Este efecto es valioso, cuando se compara con los regímenes corrientes, por cuanto evita los altos índices de fallo con la administración frecuente (diaria) de las composiciones contraceptivas de acción breve de la práctica anterior y los fallos que se han observado por saltarse dosis (píldoras) con las composiciones anovulatorias de progestágeno/estrógeno de la práctica anterior. Se deduce por consiguiente que el uso de las composiciones aquí expuestas permite un régimen muy sencillo para la contracepción oral. Por ejemplo, una composición de esta clase puede administrarse una vez por un breve intervalo durante el ciclo, antes del tiempo de ovulación supuesto. Como resultado del prolongado periodo de acción, el moco cervical se vuelve hostil al esperma por una semana o más, abarcando así por completo el periodo de fertilidad, que en los vertebrados del orden más elevado se extiende desde el día 10 aproximadamente al día 17 del ciclo normal. Además, aún cuando se administren dosis diarias, se obtienen buenos resultados incluso con dosis más bajas, porque el efecto dura más de 24 horas.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



372484

Sin embargo, en un regimen muy sencillo, la composición se administraría los días 8 a 10 del ciclo (antes del periodo fértil) y esto bastaría para fines contraceptivos. Además de permitir la administración sobre una base muy simplificada, estas composiciones resultan de gran eficacia y su uso se acompaña de un mínimo de efectos secundarios.

En consecuencia, este invento proporciona un método para impedir la concepción en los vertebrados ovulantes de sangre caliente, método que comprende la administración oral a ellos de una composición que comprende un compuesto de la fórmula general (I):



en la que R es alquilo de 2 a 20 átomos de carbono; R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno o metilo; y R⁷ es hidrógeno o COR⁵ (donde R⁵ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o ari-
lo-alquilo(inferior) monocarbocíclico,
y un vehículo inerte farmacológicamente aceptable, adminis-



372484

- tración que se efectua en cantidad suficiente a lo menos para impedir la concepción. Este invento proporciona además una composición anticonceptiva oralmente activa, que comprende un compuesto de la fórmula general I y un
5. vehículo oral sólido, farmacológicamente aceptable, siendo la cantidad del compuesto en la composición suficiente a lo menos para impartir a ésta actividad anticonceptiva oralmente activa. Tal preparación puede componerse por un procedimiento en el que el compuesto de la fórmula general I se mezcla o se asocia de algún otro modo con el vehículo.
10. En estas composiciones, el compuesto activo es preferentemente el dl- o d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinil-gona-3,5-dien-17beta-ol o su 17-acetato. Las composiciones se administran de preferencia en forma de una dosis unitaria que comprende de 0,05 mg aproximadamente a 20 mg
15. aproximadamente del compuesto activo y una cantidad principal de vehículo.

- La expresión "evitación de la concepción" se refiere a un mecanismo en el que el vertebrado no produce
20. huevo fertilizado, a causa de que se ha inhibido el contacto necesario con el esperma. En esencia, la concepción se impide por administración de un agente que, según se cree, modifica la naturaleza del tracto reproductor en tal grado que crea un ambiente hostil para el esperma que pueda estar presente.
25. A título de ilustración meramente, cabe señalar que estas funciones se cumplen por la administración de un agente progestativo, por ejemplo el acetato de 3-ci-



372484

clopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.

Como se expondrá más adelante, el efecto progestativo de este compuesto es de extensión moderada (por ejemplo, 7 días más o menos) y resulta posible inducir un ambiente hos-

5. til para el esperma y mantenerlo por varios dias con una sola dosis oral. Estos objetivos no pueden lograrse con los otros progestógenos de administración oral conocidos hasta ahora.

10. Para formular composiciones anticonceptivas según este aspecto del invento, puede combinarse el ingrediente activo en forma de dosificación oral, tales como pastillas, cápsulas, etc. Esto se hace mezclando el ingredien-
15. te activo con vehículos corrientes, como carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilce-
20. lulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de punto de fusión bajo, manteca de cacao, etc. Pueden emplearse asimismo diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglomerantes, agentes desintegradores de las pastillas, etc. El ingrediente ac-
25. tivo puede formularse con un material encapsulante, junto con otros soportes o sin ellos. En todos los casos, la proporción de ingrediente activo en dichas composiciones será suficiente a lo menos para impartirles actividad antiovulatoria por administración oral. Esta proporción puede llegar hasta 0,001% en peso, aproximadamente, de ingrediente activo en dicha composición. Como se ha expuesto



379494

- antes, la cantidad de ingrediente activo especialmente preferida para cada dosis unitaria (por ejemplo, pastilla o cápsula) es de 0,05 mg aproximadamente a 20 mg aproximadamente de ingrediente activo (aunque si se desea puede usarse de 0,001 mg aproximadamente a 100 mg aproximadamente).
- 5.

- Las dosificaciones dependerán de si el administrador desea o no utilizar regímenes convencionales (administrar diariamente una composición que comprenda de 0,05 mg aproximadamente a 5 mg aproximadamente de ingrediente activo) o aprovecharse del breve periodo de regimen en un mes hecho posible por este invento (administrar a intervalos diarios, justamente antes del periodo fértil, o sea los días 8 a 10 del ciclo normal, de 1 mg aproximadamente a 20 mg aproximadamente de ingrediente activo). Estas dosificaciones se basan en un peso corporal medio de unos 70 kg y pueden ajustarse al peso del vertebrado de que se trate.
- 10.
- 15.

- Además, se ha descubierto que los progestógenos de la fórmula general (I) pueden administrarse en mezcla con estrógenos. Cuando los estrógenos/progestógenos de la práctica anterior se han administrado en mezcla o consecutivamente a vertebrados ovulantes para impedir la ovulación, ha sido necesario seguir con gran precisión el regimen establecido de dosis diarias, porque los índices de fallo aparecen estrechamente relacionados con la omisión de dosis unitarias, o sea pastillas, durante el periodo de tratamiento. Y esto parece ser un problema es-
- 20.
- 25.



372484

- pecialmente crítico con los secuenciales (por ejemplo, estrógeno solo por 10 a 15 días, seguido por progestógeno más estrógeno por 5 a 11 días, en los vertebrados de sangre caliente de los órdenes más altos). Dado que los regímenes
5. existentes de dosificación diaria exigen cuidado extraordinario para asegurar la toma (o la administración) apropiada de la píldora por parte del sujeto (o del administrador), sería deseable establecer una vía completamente distinta. Ahora se ha descubierto sorprendentemente que es posible
10. administrar una nueva composición (que comprende los progestógenos de la fórmula general I y ciertos estrógenos que más adelante se definen) a vertebrados de sangre caliente y lograr una inhibición duradera y biológicamente significativa de la ovulación. Este efecto es valioso cuando se le
15. compara con los regímenes corrientes por cuanto dispensa de la administración frecuente (diaria) de las composiciones anovulatorias de la práctica anterior. Resulta, por lo tanto, que el uso de estas composiciones permite regímenes muy sencillos para la contracepción oral. Por ejemplo,
20. en los vertebrados del orden más alto, la pastilla inicial puede programarse poco antes del final de la menstruación (a título de ilustración), en un domingo, con tal de que no pase del séptimo día del ciclo usual de 28 días. Se administraría entonces al vertebrado una dosis unitaria
25. al domingo siguiente a la menstruación y a los dos domingos siguientes. A causa de la duración sorprendentemente larga de la actividad de la composición, la protección

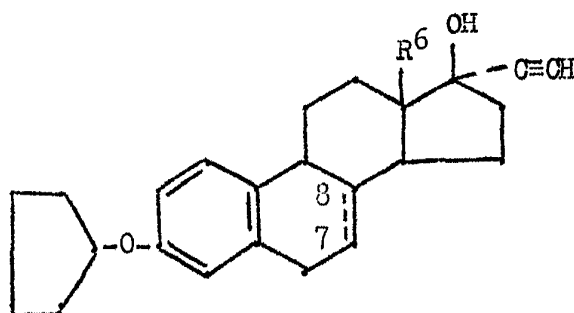


372484

- es excelente más o menos durante la semana siguiente y la menstruación se produce durante la segunda semana que sigue a la pastilla final. La menstruación quedaria en nada a su debido tiempo, de modo que la administración de la pastilla
5. podria iniciarse otra vez al cuarto domingo siguiente a la pastilla inicial. De este modo, en este regimen sencillísimo, la composición se administraría en el mismo dia de la semana, tres semanas seguidas, omitiendo la semana siguiente, y se iniciaria de nuevo a la otra semana. Por conveniencia de administración puede incluirse en una serie de
10. pastillas una pastilla inerte (placebo) que tendrá el efecto de una administración omitida y aumentará la facilidad del regimen de administración. Además de permitir la administración con una base muy simplificada, estas composiciones resultan de gran eficacia y su uso se acompaña de un
15. mínimo de efectos secundarios.

- Con este fin, por lo tanto, el invento proporciona además un método para impedir la ovulación en un vertebrado ovulante de sangre caliente, método que comprende la
20. administración oral al vertebrado de una composición que incluye: (a) un compuesto de la fórmula general (I) en mezcla con (b) un compuesto de la fórmula (II)

372484



(II)

5. en la que R^6 es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, mientras que la línea de trazos indica un enlace simple o un enlace doble en C_7-C_8 ,
- administración que se efectúa en cantidad suficiente a lo menos para impedir la ovulación. El invento proporciona también una composición antiovulatoria oralmente activa, que comprende:
10. (a) un compuesto de la fórmula general (I) en mezcla con
15. (b) un compuesto de la fórmula general (II) y un vehículo oral sólido, farmacológicamente aceptable,
- siendo la cantidad de los ingredientes activos (a) y (b) en dicha composición a lo menos suficiente para impartirle
20. actividad antiovulatoria oralmente activa. Tal preparación puede componerse por un procedimiento en el que los ingredientes activos (a) y (b) se mezclan o se asocian de algún otro modo con el vehículo.



372484

- Estas composiciones contiene preferentemente de 0,015 partes aproximadamente a 2,5 partes aproximadamente, en peso, del ingrediente activo (b) por parte en peso de ingrediente activo (a). Las composiciones se administran de preferencia en forma de una dosificación unitaria que comprende desde unos 20 mg de ingrediente activo (a), desde unos 0,3 mg a unos 5 mg de ingrediente activo (b) y una cantidad principal de vehículo oral sólido, farmacológicamente aceptable. Ingredientes activos (a) preferidos son el dl- o d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol y el 17-acetato respectivo. En el ingrediente activo (b), R⁶ es de preferencia metilo o etilo y un ingrediente particularmente preferido es el dl- o d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17beta-ol.
- 5.
- 10.
- 15.

- Para formular las composiciones antiovilatorias según este invento, los ingredientes activos (a) y (b) pueden combinarse en formas de dosificación oral, como pastillas, cápsulas y similares. Esto se hace combinando los ingredientes activos con vehículos convencionales, como carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de punto de fusión bajo, manteca de cacao, etc. Pueden emplearse diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglomerantes, agentes desintegradores de las pastillas, etc. Los ingredien-
- 20.
- 25.



372484

tes activos pueden formularse con un material encapsulante, junto con otros vehículos o sin ellos. En todos los casos, la proporción de los ingredientes activos en dichas composiciones será suficiente a lo menos para impartir a éstas actividad antiovulatoria por administración

5. oral. Esta proporción abarcará desde 0,001% en peso, aproximadamente, de ingrediente activo (b) (el estrógeno) en dicha composición. Como se ha indicado antes, la cantidad de ingredientes activos que se prefiere especialmente para cada dosis unitaria (pastilla o cápsula) es de 2 mg aproximadamente a 20 mg aproximadamente de ingrediente activo (a) (aunque puede usarse, si se desea, de 0,25 mg aproximadamente a 100 mg aproximadamente) y de 0,3 mg aproximadamente a 5 mg aproximadamente de ingrediente activo (b) (aunque puede usarse, si se desea, desde 0,005 mg aproximadamente hasta 15 mg aproximadamente).
- 10:
- 15.

Las dosis dependerán de si el administrador desea o no utilizar regímenes corrientes (administrar diariamente una composición que comprenda de 0,25 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente de ingrediente activo (a) y de 0,01 mg aproximadamente a 1,0 mg aproximadamente de ingrediente activo (b)) o aprovecharse del regimen de una vez por semana hecho posible por este invento (administrar a intervalos semanales desde 2 mg aproximadamente hasta 20 mg aproximadamente de ingrediente activo (a) y desde 0,3 mg aproximadamente hasta 5 mg aproximadamente de ingrediente activo (b)). Estas dosificaciones se basan en

20.

25.



- 14 -

372494

un peso corporan medio de unos 70 kg y pueden ajustarse al peso del vertebrado de que se trate.

- La expresión "impedir la ovulación" contempla un mecanismo por el cual el vertebrado no produce huevo a causa de haberse inhibido el desprendimiento de hormonas gonadotrópicas de la pituitaria. A título meramente de ilustración, la ovulación se impide por la administración de un agente estrogénico, por ejemplo el 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17beta-ol. Como se expondrá más adelante, el efecto estrogénico de este compuesto es de duración moderada (por ejemplo, 8 días más o menos) y resulta posible impedir la ovulación por varios días con una sola dosis oral. Además de impedir la ovulación, las composiciones de este invento incluyen un progestógeno para mantener un endometrio pseudodecidual (en las especies que dan a luz seres vivos), el cual asegura una menstruación precisa y normal (en las especies de vertebrados superiores) y modifica la naturaleza del tracto reproductos en todas las especies hasta un grado tal que crea un ambiente hostil para el esperma que pueda hallarse presente. A título meramente de ilustración, estas funciones se cumplen con la administración de un agente progestativo, por ejemplo el 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol o el 17-acetato respectivo. Como se ilustrará también más adelante, el efecto progestativo de estos compuestos es de duración moderada (por ejemplo, 7 días
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



- más o menos) y resulta posible inducir un endometrio pseudo-decidual y un ambiente hostil para el espermatozoides y mantenerlos por varios días con una sola dosis oral. Estos objetivos no pueden conseguirse con otros progestógenos de administración conocidos hasta ahora.
- 5.

- Quando se usa aquí y en las reivindicaciones anexas la expresión "vertebrados ovulantes de sangre caliente" designa los animales y pájaros hembras corrientes en los ensayos de laboratorio, tales como ratones, ratas, cobayos, conejos, monos, polluelos, etc., y valiosos animales domésticos y aves domésticas, como perros, gatos, conejos, ovejas, vacas, caballos, polluelos, pavos reales, etc., de tal edad que la ovulación sea factible y normal.
- 10.

- La expresión "vehículo oral sólido, farmacológicamente aceptable" contempla las sustancias sólidas usuales y corrientes que se emplean para formular dosis unitarias con fines farmacológicos. Incluye también, en sus aspectos más amplios, los piensos para animales.
- 15.

- La expresión "grupos alquílicos de 1 a 10 átomos de carbono aproximadamente" incluye, cuando se usa aquí, los grupos de cadena lineal o ramificada y alicíclicos, de los que son miembros ilustrativos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo normal, butilo terciario, pentilo normal, heptilo normal, ciclopentilo, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, etc. "Alquilo de 2 a 20 átomos de carbono aproximadamente" abarca los grupos definidos antes, pero ex-
- 20.
- 25.



372484

- cluye, como es lógico, el grupo metílico y en cambio incluye n-undecilo, n-tetradecilo, n-octadecilo, n-eicosilo, los isómeros de cadena ramificada de éstos, etc. "Cicloalquilo de unos 3 a unos 5 átomos de carbono" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, lo mismo que ciclo-pentilmetilo y ciclopropiletilo. "Ariilo-alquilo(inferior) monocarbocíclico" contempla los grupos alquílicos de 1 átomo de carbono aproximadamente a 6 átomos de carbono aproximadamente, monosustituidos por fenilo, como bencilo, fenetilo, alfa-metilbencilo, etc. De preferencia, son respecto a los compuestos de la fórmula general (I), R es el grupo etílico, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno y R^7 es H o COCH_3 . De preferencia, con respecto a los compuestos de la fórmula (II), R^6 es metilo o etilo.
- 5.
- 10.
15. Los compuestos de la fórmula general (I) son progestógenos, específicamente 3-ciclopentiloxi-13-policarbonalquil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-oles y sus acilatos, que pueden prepararse por procedimientos que están plenamente dentro de la capacidad de los expertos en la materia. Por ejemplo, los acilatos pueden obtenerse enolaci-lando y acilando, en una sola etapa, los respectivos 13-po-licarbonalquil-17alfa-etinilgon-4-en-3-on-17beta-oles de H. Smith y col., J. Chem., Soc., 1964, 4472-4492, o los respec-tivos materiales optativamente sustituidos en C-6, C-7,
- 20.
25. C-10 y C-16 con grupos metílicos, ya sea por medio de un reactivo que comprenda anhídrido acético y ácido percló-rico acuoso en un disolvente orgánico inerte no polar (de



372484

- preferencia, acetato de etilo), ya sea por medio de un anhídrido en mezcla con un haluro de acilo y un aceptor de ácido, y efectuando luego una reacción de cambio entre el 3-enol acilato-17-acilato formado así y alcohol ciclopentílico, para producir el ingrediente activo (a) en el que R^7 es COR^5 . Estos procedimientos y algunos procedimientos para preparar ingrediente activo (a) en el que R^7 es hidrógeno se demuestran con detalle más adelante, por medio de ejemplos, pero también están descritos en la exposición de la solicitud de patente norteamericana de H. Smith y R.P. Stein titulada "3-Ciclopentiloxi-13-policarbonalquil-17alfa-etinilgona-3,5-dienos", N^o de Serie 767809, depositada el 15 de Octubre de 1968. Los 3-ciclopentiloxi-13-policarbonalquil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-oles pueden obtenerse haciendo reaccionar los respectivos compuestos 17-ceto con un agente etinilante, como un acetiluro de metal alcalino (por ejemplo, acetiluro potásico o lítico o un reactivo de Grignard). Es útil efectuar la reacción en un diluyente; por ejemplo, con acetiluro potásico puede usarse amoníaco líquido; y con acetiluro lítico puede emplearse sulfóxido de dimetilo. Las 3-ciclopentiloxi-13-policarbonalquilgona-3,5-dien-17-onas que sirven de materiales de partida pueden obtenerse tratando brevemente las respectivas 13-alkuilgon-4-en-3,17-dionas de la patente británica N^o 1,010,054 con ácido acético y ácido perclórico en acetato de etilo, a unos 25°C, para obtener las respectivas 3-acetoxi-13-alkuilgona-3,5-dien-17-onas, y tratando éstas con alcohol
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



372484

ciclopentílico y ácido p-toluensulfónico en heptano en reflujo, para formar los éteres 3-ciclopentilenólicos. Estos métodos se describirán con procedimientos detallados más adelante.

5. Los compuestos de la fórmula general (II) son estrógenos, específicamente 3-ciclopentiloxi-14-alquil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-oles y los respectivos análogos delta⁷-dehidro, que pueden prepararse por procedimientos que están plenamente dentro de la capacidad de los expertos en la materia. Por ejemplo, las respectivas 3-ciclopentiloxi-13-alquilgona-1,3,5(10)-trien-17-onas o análogos delta⁷-dehidro respectivos se preparan haciendo reaccionar los respectivos compuestos 3-hidroxílicos de H. Smith, loc. cit., y G.C. Buzby, R.P. Stein y H. Smith, patente belga N^o 700,232 (31 de Agosto de 1967), respectivamente, con haluro (cloruro o bromuro) de ciclopentilo, en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido potásico o metóxido sódico). Estos, como se expondrá con detalle más adelante, pueden luego etinilarse por procedimientos corrientes; por ejemplo, en acetileno/dimetilacetamida saturada, con acetiluro lítico/etilendiamina, o en acetileno/sulfóxido de dimetilo saturado, con acetiluro lítico/etilendiamina. Además, son bien conocidos los medios para permitir la eterificación parcial con alcohol ciclopentílico de los respectivos 17alfa-etinilgona-3,17-dioles.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



372484

- Una prueba farmacológica en la que se demostró actividad progestativa de duración prolongada se efectuó así: el compuesto administrado por vía oral 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 significado biológico por varios días a lo menos se consideran dotados de una duración prolongada de actividad. Se imprimen con estradiol-17beta, por 6 días, conejas inmaduras (de 800-1200 g). Al día siguiente, las conejas imprimadas reciben una administración del compuesto de ensayo por el tubo estomacal (gavage). Se sacrifican los animales a los 2, 5 y 7 días del tratamiento. La actividad progestativa se comprueba por 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 tuvo un índice de ensayo (índice McPhail) de 1,8 al cabo de 2 días y de 1,2 al cabo de 5 días (4 animales); y a 3 mg por animal, tuvo un índice de ensayo de 1,5 al cabo de 2 días y de 1,2 al cabo de 5 días (3 animales); y a 10 mg por animal, tuvo 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 significado biológico aún después de una semana de una sola administración oral de 10 mg por animal.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



372484

Del mismo modo, el dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol, administrado a 1 mg por animal, tuvo 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, tuvo un índice de ensayo de 2,3 al cabo de 2 días y de 0,7 al cabo de 5 días.

Una prueba farmacológica en la que se demostró actividad estrógena de duración prolongada se efectuó así: a ratas castradas se administró 1 mg de los compuestos en el día 0 y se tomaron frotis vaginales al atardecer de los días sucesivos. La proporción de ratas que responden con frotis vaginales cornificados aumenta por efecto de los compuestos activos. Demuestran duración prolongada de actividad los compuestos que manifiestan una relación estadísticamente significativa de frotis positivos varios días a lo menos después del día 0. En este procedimiento, el 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17beta-ol, un compuesto de la fórmula general (2), dio los datos siguientes:

	Dia													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
20. Frotis +	0	1	15*	20*	14*	19*	11*	4	7*	8*	3	1	0	1
Total de frotis	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

* Estadísticamente significativa a $p < 0,05$.

25. Así pues, se demostraron efectos estrogénicos posi-



372504

tivos por un período de 8 días (después de un periodo de latencia).

- En producto de una síntesis total que no haya incluido una etapa apropiada de resolución, los compuestos utilizados en este invento se hallan en forma de racematos.
5. Utilizando una convención aprobada por Fieser y Fieser, "Steroids", página 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
10. estrona. En consecuencia, los respectivos enantiomorfos se designan como las formas l y los racematos como las formas dl. Los compuestos activos de este invento incluyen los enantiómeros d y las mezclas de los enantiómeros d con los enantiómeros l, en particular los racematos. Los compuestos
15. activos son de preferencia los enantiómeros d. Por conveniencia, los dibujos de las fórmulas, en la descripción y en las reivindicaciones, describen los enantiómeros d, pero se entiende que estos dibujos de fórmulas se emplean de manera genérica para incluir los enantiómeros d y las mezclas
20. de los enantiómeros d y l (por ejemplo, los racematos). Los enantiómeros d pueden obtenerse, como es lógico, utilizando en los procedimientos aquí descritos materiales de partida resueltos apropiados.

- Los procedimientos que siguen ilustran la preparación de los compuestos de las fórmulas general (I) y (II)
25. empleados en estos métodos y composiciones.



372484

PROCEDIMIENTO A

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

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

5. 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 y luego añádase dl-13-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxigon-4-en-3-ona (10,0 g), centrifúguese y déjese reposar a la
10. temperatura del ambiente por 5 minutos. Viértase la mezcla reaccional en solución saturada de bicarbonato sódico. Sepárese la fase orgánica, lávese con bicarbonato sódico, con agua y con salmuera y séquese sobre sulfato sódico. Fíltrese, sepárese el disolvente en vacío, añádase luego metanol y piridina (2 cc) y hiérvase por 10 minutos. Enfríese y extraígase el disolvente en vacío y cristalícese en metanol el aceite resultante. Fíltrese para obtener 8,0 g del producto del título, de punto de fusión 162-164°C.

15. (b) Acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-
20. -etinilgona-3,5-dien-17beta-ol

Sométase a reflujo a unos 85°C una mezcla de diacetato de dl-13-etil-17alfa-etinil-gona-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



372484

- 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. Cristalicése en metanol el aceite resultante para obtener 5,31 g del producto del título, de punto de fusión 148-150°C. Obténgase una muestra analítica por recristalización en metanol; punto de fusión, 154-155°C.
- 5.

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 243 \text{ milimicras (épsilon} = 19,400)$$

10. Análisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_3$: requiere C, 79,58; H, 9,06
Hallado: C, 79,32; H, 8,77.

PROCEDIMIENTO B

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

15. (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) añádase 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 fase orgánica, lávese con bicarbonato sódico,
- 20.

372484



- con agua y con salmuera y séquese sobre sulfato sódico. Filtrese, elimínese el disolvente en vacio, añádase luego metanol y piridina (1 cc) y hiérvase por 10 minutos. Enfríese y extraígase el disolvente en vacio. Disuélvase el residuo en cloruro de metileno, trátase con carbón Nuchar, fíltrese y elimínese el disolvente en vacio. Disuélvase el residuo en metanol caliente y déjese reposar para que cristalice. Fíltrese para obtener 7,30 g del producto del título, puro, con punto de fusión 158-161°C; $[\alpha]_D^{20} = -194^{\circ}$ (c = 1%, dioxano), $\lambda_{\max}^{\text{KBr}} = 3,08$ y 5,75 micras.
5. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 234$ milimicras (épsilon = 18,900).
- 10.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4$: C, 75.72; H, 8.13
Hallado: C, 75.66, H, 7.90.

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

- Sométase a reflujo una mezcla de diacetato de d-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-3,17beta-diol (7,00 g), ácido p-toluensulfónico (0,50 g), alcohol ciclopentílico (30 cc) y heptano (400 cc), en un separador de agua y por 20 horas. Enfríese, añádase piridina (3 cc) y evapórese el disolvente en vacio. Disuélvase en metanol el aceite resultante, fíltrese y evapórese en vacio y luego aspírese el residuo hasta sequedad. Cristalícese el residuo en metanol, para obtener 1,83 g, de punto de fusión 118-122°C.
- 20.
- 25.



372484

Trátase el sólido en éter caliente con carbón de Nuchar, fíltrese y elimínese el disolvente en vacío. Hiérvase el residuo con metanol y déjese reposar hasta cristalización completa. Fíltrese para obtener 1,50 g del producto del

5. título, puro, de punto de fusión 140-142° C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} =$
3.06 y 5.75 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 243$ milimicras ($\epsilon_{\text{p}} = 20,500$);
[α]_D -214° (c = 1,1%, dioxano).

Análisis: calculado para C₂₈H₃₈O₃: C, 79.58; H, 9.06.

hallado: C, 79.28; H, 8.89.

10.

PROCEDIMIENTO C

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

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

15.

Se calientan a unos 95°C, en un baño de vapor y por 2 horas, dl-13-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxigon-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 enfria la mezcla, se añaden 5 volúmenes de agua y se extrae la suspensión con tres porciones de 100 cc de éter. Se separa la fase etérea, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora, lo que deja el producto como residuo.

20.



372484

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

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

PROCEDIMIENTO D

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

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

15. 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 luego se lava la fase orgánica y se la seca. Se extrae el disolvente en vacío, se añaden al residuo metanol y piridina (1/2 cc) y luego se hierve la mezcla por 10 minutos en el baño de vapor.
20. Después de enfriar, se eliminan los disolventes en vacío y se aspira el residuo hasta sequedad. Se tritura el residuo con hexano y se filtra, para obtener 4,54 g de producto bruto. El sólido, en cloruro de metileno, se trata con carbón de Nuchar, se filtra y luego se elimina en vacío el



372484

cloruro de metileno. El aceite resultante, cristalizado en etanol absoluto, da 2,80 g del producto del título, puro, con punto de fusión de 145-148°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 5,67$ y $5,75$ micras.

5. Análisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 76.79; H, 8.59
Hallado: C, 76.64; H, 8.71.

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

10. Se somete a reflujo por una hora en un separador de agua una mezcla de ciclopentanol (15 cc), ácido p-toluen-sulfónico (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 continúa 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 todavía. Después de enfriar, se añade piridina (13 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. Filtrando la mezcla, se obtienen 2,60 g de producto bruto. Se disuelve este sólido en éter/THF que contiene unas 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 la materia sólida en un gran volumen de metanol caliente, se filtra la mezcla



372484

- y se la deja reposar, con lo cual se depositan 1,26 g del producto del título, de punto de fusión 141-143°. Por último, se disuelve el sólido en éter, se añade hexano, se hierve la mezcla para extraer el éter y se la deja reposar
5. para que se depositen 0,69 g del producto del título, puro, en forma de prismas blancos y planos, con punto de fusión de 141-143°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 5,77$ micras, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 243$ milimicras (épsilon = 20,200).

Análisis: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 81.31; H, 9.67.

10. Hallado: C, 81.47; H, 9.40.

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

- Se hace burbujear gas acetileno, purificado, a través de una solución de dl-3-ciclopentil-oxi-13-etilgona-
15. -3,5-dien-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/etilendia-
20. mina (1,00 g), se prosigue la agitación por 2 horas y luego se vierte la mezcla reaccional en agua helada. 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 se hace pasar la solución por una columna corta de Florex. Se separa el hexano en vacío, se
25. disuelve el residuo en éter y se trata la solución con car-

372484



bón 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; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 3,95$ y 3,07 micras.

5.

PROCEDIMIENTO E

(dl)-3-Ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17beta-ol

10. Disuélvase (+)-3-ciclopentiloxi-13-etilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17-ona (patente belga N^o 700,232, del 31 de Agosto de 1967, Ejemplo 101; 3,00 g) en dimetilacetamida (75 cc) y saturese la solución con acetileno. Agréguese acetiluro de litio/etilendiamina (2,0 g) y agítese la mezcla reaccional bajo acetileno y a la temperatura del ambiente por una noche. Viértase la mezcla reaccional en agua, lávese y séquese el extracto, fíltrese y evapórese el disolvente en vacío. Cristalicese el residuo en benceno/hexano para obtener el producto del título.
- 15.

PROCEDIMIENTO F

20. (dl)-3-Ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17beta-ol (Procedimiento alternativo)

Disuélvase (+)-3-ciclopentiloxi-13-etilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17-ona (1,45 g) en sulfóxido de dimetilo (75 cc) y saturese la solución con acetileno purificado.



372484

- Añádase acetiluro de litio/etilendiamina (0,90 g) y agítase la mezcla reaccional bajo acetileno y a la temperatura del ambiente por 1.1/2 horas. Viértase la mezcla reaccional en hielo, extráigase con acetato de etilo/éter (1:1) y
5. lávese, séquese y evapórese el extracto. Disuélvase el residuo en hexano caliente y cromatografíese la solución en una columna de Florex XXS. Elúyase el producto con benceno y sepárese el disolvente en vacío. Trátase con carbón de Nuohar una solución del residuo en cloruro de metileno,
10. fíltrese por super cel y elimínese el disolvente en vacío, para obtener el producto en forma de un vidrio blanco (1,33 g); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 2,95 \text{ y } 3,10 \text{ micras.}$

Análisi para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2$: Calculado. C, 82.93; H, 8.57%.

Hallado: C, 82.56; H, 8.4%.

15. El d-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinilestra-1,3,5(10), 7-tetraen-17beta-ol se obtiene por procedimientos completamente análogos (patente belga N° 700,232, Ejemplo 105).

- Los respectivos 3-ciclopentiloxi-13-alquil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-oles se obtienen de las
20. respectivas 17-onas de J. Chem. Soc., 1963, 5072-5094, e idem., 1964, 4472-4492, por procedimientos completamente análogos. De esta manera se consiguen el éter 17alfa-etinil-estradiol-3-ciclopentílico y el 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.

25. Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de



372484

composiciones de este invento.

EJEMPLO 1

Una pastilla para evitar la concepción se prepara con los ingredientes siguientes:

5.	Acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil- -17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol	5 mg
	Carboximetilcelulosa (de 400 cps)	15 mg
	Lactosa en polvo	25 mg
	Almidón de maíz redesechado	25 mg
10.	Estearato de magnesio en polvo	4 mg
	Silicato de calcio en polvo	<u>c.s.</u>
		200 mg.

La pastilla se prepara disolviendo el esteroide en benceno, mezclando la solución con almidón, secando la mezcla en una corriente de aire, añadiendo los demás ingredientes, mezclando y comprimiendo la composición en trociscos. Estos trociscos se regranulan y se comprimen en pastillas, cada una de las cuales contiene 5 mg del progestágeno.

EJEMPLO 2

20. Se preparan pastillas de la misma composición que en el Ejemplo 1, salvo que se substituye por un peso igual del d-enantiomorfo del progestógeno, acetato de d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol, el



372484

- dl-racemato. La pastilla se prepara disolviendo el esteroi-
de en benceno, mezclando la solución con la lactosa en pol-
vo y secando la mezcla en una corriente de aire; luego se
añade la carboximetilcelulosa y la mitad del almidón. Con
5. el polvo así obtenido se mezcla la pasta de almidón prepa-
rada con el resto de éste, se granula la mezcla en húmedo,
se secan los gránulos, se añade el estearato y se compri-
me en pastillas la composición.

EJEMPLO 3

10. Una cápsula para el uso anticonceptivo oral contie-
ne, en gelatina encapsulante, los ingredientes siguientes:

	Acetato de dl-3-cilopentiloxi-13- -etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien- -17beta-ol	5 mg
	Lubricante de sílice finamente dividido	5 mg
15.	Estearato de magnesio en polvo	5 mg
	Almidón de maíz en polvo	113 mg
	Lactosa en polvo	<u>C.S.</u>
		245 mg.

EJEMPLO 4

20. Se preparan formulaciones anticonceptivas en forma
de pastillas, constituidas por los ingredientes siguientes:



372494

	mg				
Acetato de dl-3-ciclo- pentiloxi-13-etil-17al- fa-etinilgona-3,5-dien- 17beta-ol	0.05	1.0	5.0	10.0	20.0
Celulosa microcristali- na, N.F.	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
5. Estearato de magnesio U.S.P.	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Lactosa, U.S.P., c.s. hasta	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

EJEMPLO 5

10. Se formulan y preparan según el Ejemplo 1 pastillas para evitar la concepción, substituyendo el acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol por una cantidad equivalente del respectivo 17beta-ol y, respectivamente, de heptanoato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.

15. EJEMPLO 6

Se prepara una pastilla para evitar la ovulación con los ingredientes siguientes:

- | | |
|--|-------|
| Acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-
etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-
17beta-ol | 5 mg |
| dl-3-Ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-
-etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen-
17beta-ol | 1 mg |
| 20. Carboximetilcelulosa (400 cps) | 15 mg |



372484

Lactosa en polvo	25 mg
Almidón de maíz redesechado	25 mg
Estearato de magnesio en polvo	4 mg
Silicato de calcio en polvo	<u>c. s.</u>

5. 200 mg.

10. La pastilla se prepara disolviendo los esteroides en benceno, mezclando la solución con almidón, secando la mezcla en una corriente de aire, añadiendo los demás ingredientes, mezclando y comprimiendo la composición en trociscos. Estos trociscos se regranulan y comprimen en pastillas, cada una de las cuales contiene 5 mg del progestógeno y 1 mg del estrógeno.

EJEMPLO 7

15. Se preparan pastillas de la misma composición que en el Ejemplo 6, salvo que se substituye por una cantidad igual del d-enantiomorfo del progestógeno, acetato de d-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol, el dl-racemato. La Pastilla se prepara disolviendo los esteroides en benceno, mezclando la solución con lactosa en polvo y secando la mezcla en una corriente de aire; 20. luego se añade la carboximetilcelulosa y la mitad del almidón. Con el polvo así obtenido se mezcla la pasta de almidón preparada con el resto de éste, se granula la mezcla en húmedo, se secan los gránulos, se añade el estea-



372484

rato y se comprime la composición en pastillas.

EJEMPLO 8

Una cápsula para uso oral, destinada a impedir la ovulación, contiene, en gelatina encapsulante, los ingredientes siguientes:

5.	Acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil- -17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol	5 mg
	dl-3-Ciclopentiloxi-13-etil-17alfa- -etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen- -17beta-ol	1 mg
	Lubricante de sílice finamente dividido	5 mg
10.	Estearato de magnesio en polvo	5 mg
	Almidón de maíz en polvo	113 mg
	Lactosa en polvo	c.s.
		<hr/> 245 mg.

EJEMPLO 9

Se preparan en forma de pastillas formulaciones para evitar la ovulación, constituidas por los ingredientes siguientes:



372484

	mg						
Acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol	5	9.85	2.5	2.0	2.0	20.0	20.0
dl-3-Ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol	0.075	0.15	1.0	0.3	5	0.3	5.0
5. Celulosa microcristalina, N.F.	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Estearato de magnesio, U.S.P.	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Lactosa, U.S.P. c.s. hasta	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

10. EJEMPLO 10

Se formulan y preparan según el Ejemplo 6 pastillas para evitar la ovulación, substituyendo el acetato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol por cantidades equivalentes de heptanoato de dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol y dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol; y el dl-3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10),7-tetraen-17beta-ol por cantidades equivalentes, respectivamente, de dl-3-ciclopentiloxi-17alfa-etinilestra-1,3,5(10),7-tetraen-17beta-ol, éter 17alfa-etinilestradiol-3-ciclopentílico y 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol.



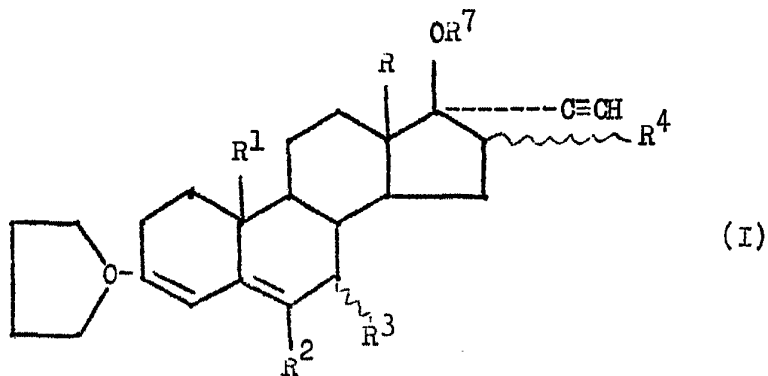
372484

N O T A

5. 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. 767.823 del 15.10.68, 818.119 del 21.4.69 y 818.121 del 21.4.69.

1. Un procedimiento para preparar una composición anticonceptiva, activa por vía oral, caracterizado por asociarse un compuesto de la fórmula general (I)

10.



15.

donde R es alquilo de unos 2 a unos 20 átomos de carbono; R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno o metilo; y R⁷ es hidrógeno o COR⁵, donde R⁵ es alquilo de 1 átomo de carbono aproximadamente, cicloalquilo de unos 3 a unos 6 átomos de carbono o arilo monocarbocíclico-alquilo (inferior),



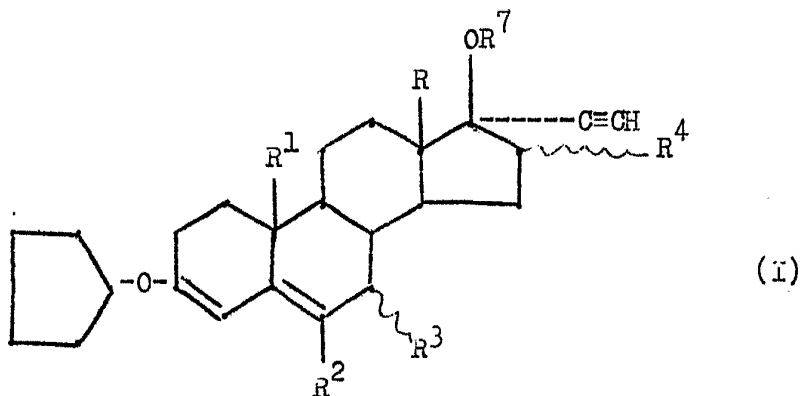
372484

con un vehículo oral sólido y farmacológicamente aceptable, siendo la cantidad del compuesto en la composición suficiente a lo menos para impartir a ésta actividad anticonceptiva por via oral.

5. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que cada unidad de dosificación comprende de 0,05 mg aproximadamente a 20 mg aproximadamente de compuesto activo y una cantidad principal de vehículo.
10. 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que en el compuesto de la fórmula general (I) R es etilo.
4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que en el compuesto de la fórmula general (I) R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.
15. 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que en el compuesto de la fórmula general (I) R^7 es hidrógeno o COCH_3 .
20. 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que el compuesto activo consiste en el enantiómero dextrógiro esencialmente exento del respectivo enantiómero levógiro.
7. Un procedimiento según las reivindicaciones precedentes para preparar una composición antiovulatoria activa por via oral, caracterizado por asociarse:



a) un compuesto de la fórmula general (I)



5.

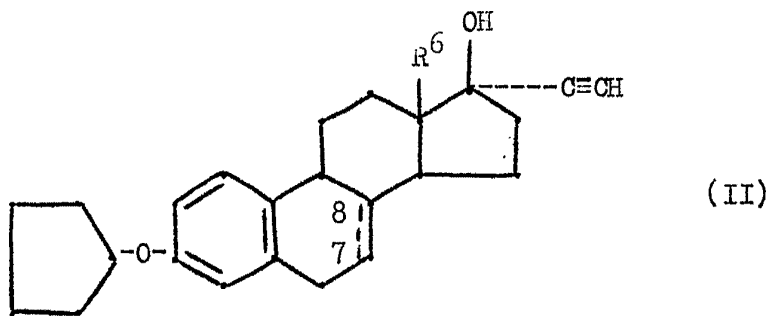
10.

donde R es alquilo de unos 2 a unos 20 átomos de carbono; R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno o metilo; y R^7 es hidrógeno o COR^5 , donde R^5 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);

y

15.

un compuesto de la fórmula general (II)



20.



372484

donde R^6 es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono aproximadamente, mientras la línea de trazos indica un enlace simple o doble en C_7-C_8 .

5. con un vehículo oral sólido y farmacológicamente aceptable, siendo las cantidades de los ingredientes activos (a) y (b) en la composición suficientes a lo menos para impartir a ésta actividad antiovulatoria activa por vía oral.
10. 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado en que la composición contiene de 0,015 partes a 2,5 partes en peso del ingrediente activo (b) por parte en peso del ingrediente activo (a).
15. 9. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado en que cada unidad de dosificación comprende de 2 mg a 20 mg del ingrediente activo (a), de 0,3 mg a 5 mg del ingrediente activo (b) y una cantidad principal del vehículo oral sólido y farmacológicamente aceptable.
20. 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado en que en el ingrediente activo (a) R es etilo.
11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado en que en el ingrediente activo (a) R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.
12. Un procedimiento según cualquiera de las rei-



372484

vindicaciones 7 a 11, caracterizado en que en el ingrediente activo (a) R^7 es hidrógeno o $COCH_3$.

5. 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizado en que el ingrediente activo (a) consta del enantiómero dextrógiro esencialmente exento del respectivo enantiómero levógiro.

10. 14. Un procedimiento según la reivindicación 7 o la 8, caracterizado en que el ingrediente activo (a) es el acetato de 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol o el 3-ciclopentiloxi-13-etil-17alfa-etinilgona-3,5-dien-17beta-ol.

15. 15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, caracterizado en que en el ingrediente activo (b) R^6 es etilo y C_7-C_8 es un enlace doble de carbono a carbono.

16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, caracterizado en que el ingrediente activo (b) consta del enantiómero dextrógiro esencialmente exento del respectivo enantiómero levógiro.

20. 17. Un procedimiento para preparar una composición anticonceptiva.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 Octubre 1969

p.a.

J. P. JAIME IGLESIAS
FERNANDEZ JOSE RODRIGUEZ