

383723



PATENTE DE INVENCION

No. de Expediente <i>607</i>
No. de Clase <i>c</i>

Ref: Case 1569 - Spain/I.

383723

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de 17 $\alpha$ -alquil-11 $\beta$ -13 $\beta$ -dialquilgona-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol-3-cicloalquil éteres.

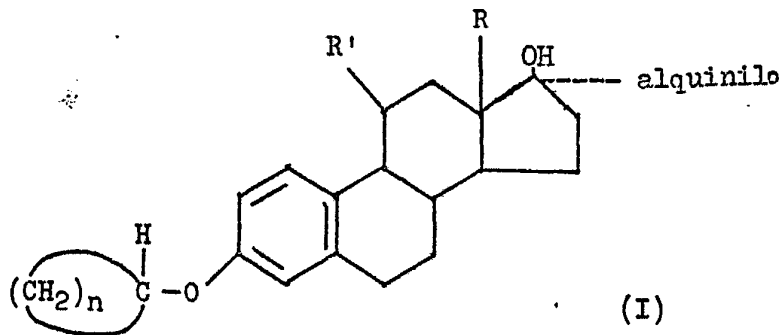
=====

*Solicitante:* G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

=====

El presente invento se refiere a un grupo de nuevos esteroides representados por la fórmula general

383723

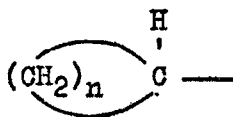


en la que R y R' son radicales alquilos que contienen 1 a 7 átomos de carbono, n es el número entero positivo 4 o 5, y el radical alquinilo contiene de 2 a 7 átomos de carbono.

5. Los radicales alquilos representados en la fórmula estructural anterior están simbolizados por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y los grupos de cadena ramificada isómeros con los mismos.

10. Como radicales alquinilos indicados en la fórmula anterior sirven de ejemplo el etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y los grupos correspondientes de cadenas ramificadas.

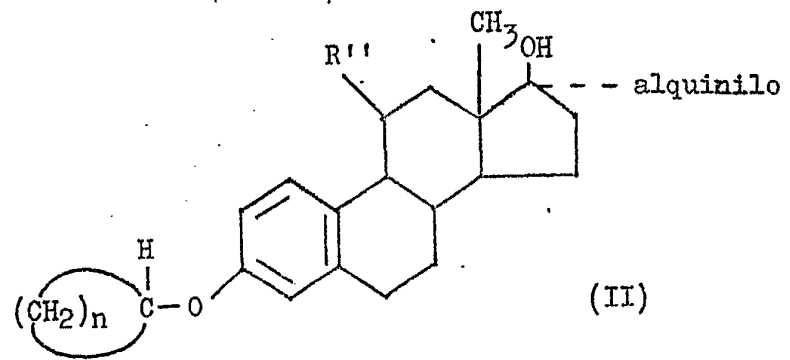
15. Los radicales cicloalquilos indicados por el término



son, normalmente, ciclopentilo y ciclohexilo.

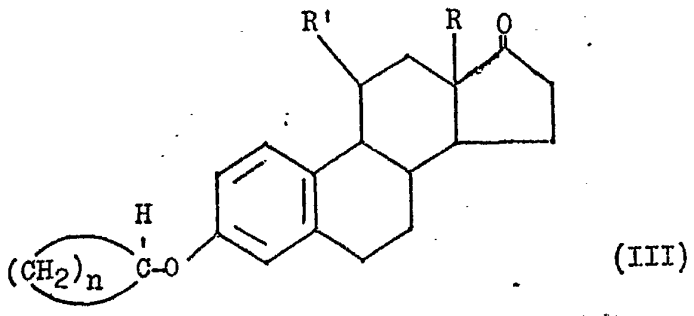


Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula (I) anterior son aquellos compuestos de la fórmula



5. en la que R'' es un radical metilo o etilo y n y alquilo se definen igual que anteriormente. Una especie de mayor preferencia de este invento es el éter de 17 $\alpha$ -etilnil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo.

10. Los compuestos del presente invento se preparan convenientemente por alquilación de una forma conocida, de los compuestos correspondientes de la fórmula general



en la que R, R' y n se definen como anteriormente. Así un compuesto 17-ceto de la fórmula (III) se pone en contacto con un agente apropiado de alquilación seguido,



- si fuera necesario, de la descomposición del producto de adición organometálico resultante, para obtener el compuesto correspondiente de  $17\alpha$ -alquinilo,  $17\beta$ -hidroxi de la fórmula (I). Por el término "agente idoneo de alquinilación" se entienden aquellos reactivos organometálicos capaces de reaccionar con un grupo carbonilo para formar el producto de adición organometálico del mismo. Estos reactivos organometálicos comprenden haluros de alquinilmagnesio y haluros de alquilcinc, empleados en las condiciones de la reacción de Grignard, y también alquinillitio, alquinilsodios y alquinilpotasios. Un agente de alquinilación particularmente preferido es el alquinil litio, empleado convenientemente en forma de un complejo de etilendiamina.
- 5.
- 10.
15. No obstante, es evidente que en su lugar se podrían emplear las sales de metales alcalinos de alquinos mencionadas en presencia de una base fuerte. Dichas bases comprenden hidróxidos alcalinos (hidróxido potásico) y alcóxidos alcalinos (v.g. butóxido potásico terciario).
20. Los disolventes idóneos para la reacción de alquinilación comprenden tetrahidrofurano, éter, glicoléteres y dioxano, dependiendo evidentemente la elección del disolvente de los reactivos empleados en particular. La reacción de alquinilación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas del orden de  $20^{\circ}\text{C}$  o menores, siendo una temperatura óptima la comprendida en la escala de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ .
- 25.
30. Los nuevos compuestos de este invento son útiles como esterilizantes químicos para el control de poblaciones de animales perjudiciales. Así, estos compuestos proporcionan un medio para limitar la población de animales



- considerados como plagas en varias áreas geográficas en el mundo. Dichos animales perjudiciales particularmente cuando se presentan en grandes números, pueden representar graves peligros para la economía y la salud al
5. deteriorar las cosechas agrícolas y los árboles, artículos domésticos y productos alimenticios, o bien porque matan animales domésticos o animales y pájaros silvestres, porque compiten en su alimentación con otros animales más convenientes, porque suponen una destrucción
  10. al practicar sus madrigueras, o porque transmiten enfermedades al hombre y animales. Estos animales perjudiciales comprenden zarigüeyas de la familia didelphidae, serie Marsupialia; murciélagos que se alimentan de frutos y vampiros de la serie Chiroptera; conejos y liebres de
  15. la serie Lagomorpha, miembros de la serie Carnívora como son los coyotes, chacales de lomo negro, zorros, lobos, tayras, grisonos, tejones, tejones americanos, mangostas y pumas; ciertas especies de ungulados de la familia suidae; y de un modo más particular, mamíferos de la
  20. serie Rodentia por ejemplo ardillas de tierra y ardillas trepadoras, marmotas, ardillas ladradoras o perros de las praderas, andillones, tuzas y taltuzas, ratas del arroz, ratones del desierto, ratas de los pantanos, ratas del algodón, ratas del trigo, conejos de roruega, ratas almizcleras, lirones trepadores, puercoespines, caviar o conejillos de indias, cerdos de Guinea, nutrias, ratas de la caña de azúcar, ratas de arenas, miembros del género microtus como son los ratones del heno, y roedores de la familia Muridae como los de las series apodemus, millardia, ratus (especialmente ratas negras y ratas de noruega),
  - 30.



mus (v.g. ratón común), bandicota y nesokia.

- La actividad quimioesterilizante de los nuevos compuestos de este invento está representada por su inhibición de la secreción de gonadotrofinas pituitarias y la consiguiente inhibición de la ovulación y concepción de animales perjudiciales tales como las ratas. Además, se ha averiguado que estos compuestos evitan la implantación en roedores recién emparejados. De hecho, una simple dosis de 0,005 mg de la especie representativa éter de 17 $\alpha$ -etnil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo se ha visto que es suficiente para interrumpir la preñez inicial en las ratas. Además, cuando se administra a las ratas cerca del tiempo del parto, estos compuestos se excretan en la leche en cantidades suficientes para dejar estéril la descendencia de la hembra que amamanta las crías. Dichos roedores hembras, cuando llegan al estado adulto, tienen un extro casi constante pero no ovulan. Además, como no se puede esperar que los roedores silvestres, así como otros animales perjudiciales, regresen con regularidad a un solo lugar de alimentación, una ventaja particular que ofrecen los compuestos del invento es la larga duración de su actividad en administración por vía oral. Debido a estos hechos, los compuestos de este invento se pueden utilizar como agentes para controlar la población de animales perjudiciales, ofreciéndoles cebos de una forma conveniente. El cebo comprende uno de los compuestos del invento y un vehículo comestible. El término "vehículo comestible" representa todas las sustancias no tóxicas que pueden ingerir animales en forma sólida líquida o en otra forma apropiada.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- piada. El vehículo comestible puede consistir por lo tanto en una o más de las formas indicadas a continuación: alimentos, aditivos alimenticios (v.g. agentes edulcorantes o aromatizantes), propulsores de aerosol,
5. materias de relleno, aglutinantes, disolventes orgánicos e inorgánicos comunes y otros. Cuando el vehículo es un líquido el cebo puede adoptar la forma de una solución, suspensión, jarabe o emulsión. El ingrediente activo, v.g., uno de los compuestos de este invento y el vehículo
10. se mezclan de una forma conocida y el cebo así preparado se distribuye en una zona frecuentada por animales nocivos. Evidentemente, el cebo puede representar en sí un alimento sustitutivo o suplementario o bebida para los animales, o bien puede encontrarse en una forma
15. que se puede aplicar, v.g. por pulverización o inyección, en las cosechas, árboles o en aquellos artículos que consumen o ingieren los animales perjudiciales.

- Para los roedores, el vehículo comestible es preferiblemente un producto alimenticio que encuentren los
20. roedores muy atractivo a su paladar, por ejemplo granos de cereales, maíz triturado, harina de maíz, corteza de pan, restos de carne o pescado, aceites como pueden ser los aceites vegetales o aceites de pescado, azúcar en polvo, molasas, sal y especias y diversas mezclas de
25. estos productos. El cebo preparado de este modo se distribuye en una zona frecuentada por los roedores. Para conseguir el mayor efecto en la población total, es conveniente administrar el compuesto preparado aproximadamente en la época del parto para que las hembras nacidas
30. queden estériles. Por lo tanto es conveniente efectuar

- 8 - 383723

17



- distribuciones de cebo a intervalos repetidos de seis semanas para muchas especies de roedores. Evidentemente, el intervalo de tiempo variará según sea el ciclo de reproducción del animal perjudicial particular en cuestión. El compuesto representativo éter de  $17\alpha$ -etnil- $11\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclo pentilo, se puede distribuir a los roedores del modo citado, preferiblemente con una concentración de aproximadamente 0,1 mg por gramo de cebo seco, aunque la concentración del ingrediente activo puede variar normalmente de 0,02 mg a 1,0 mg aproximadamente por gramo de cebo seco. No obstante, es evidente que la concentración del ingrediente activo puede variar considerablemente de las cantidades arriba indicadas, dependiendo del animal perjudicial particular en cuestión y el vehículo comestible específico empleado.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los nuevos compuestos de este invento, en virtud al sustituyente  $11\beta$ -alquilo y el grupo cicloalquilo enlazado en la tercera posición, son sustancias estrógenas desusadamente potentes y ofrecen la ventaja adicional de tener una actividad de duración prolongada. Estos compuestos son útiles por lo tanto como ingredientes en compuestos concebidos para aquellos fines que necesiten el empleo de un estrógeno potente. Los compuestos del invento son también potentes inhibidores de la pituitaria. Además, estos compuestos son potentes tanto por inyección como por vía oral.
- 20.
- 25.

- La propiedad estrógena de los compuestos del invento queda ilustrada por la actividad de un compuesto representativo del mismo, o sea éter  $17\alpha$ -etnil- $11\beta$ -me
- 30.



tilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -dio 13-ciclopentilo,  
cuando se analiza por el procedimiento que sigue:

5. El método empleado se adapta al descrito por Peterson et al, J. Endocrinology, 29, 255 (1964). Esta prueba depende del hecho de que la estirpación de un ovario de ratas jóvenes produce una estimulación de la secreción de la gonadotropina pituitaria y una hipertrofia resultante del otro ovario. Esta prueba sirve también para medir la inhibición de la secreción de gonadotropina pituitaria.
- 10.

15. Según este método, el compuesto experimental se disuelve o se suspende en aceite de maiz y se administra por via oral a un grupo de ratas hembras de 72 días de edad por espacio de 14 días comenzando el día de la semicastración. Al día siguiente de la inyección los animales se sacrifican y se extrae el ovario restante, se limpia de tejido extraño y se pesa. Un grupo de animales de contrastación se trata con aceite de maiz solamente. El grado de inhibición se calcula por la diferencia en los pesos de los ovarios entre los animales tratados y los animales de contrastación. Los compuestos se consideran activos si producen una disminución notable ( $P < 0,05$ ) en el peso de los ovarios, determinado por la prueba Wilcoxon Rank Sum Test.
- 20.
25. Los pesos de los ovarios obtenidos se convierten en valores en porcentaje, calculados de acuerdo con la fórmula que sigue:

$$\text{Porcentaje de disminución en el peso de los ovarios} = \left[ \frac{C - T}{C - K} \right] \times 1.000$$

30. en donde C es igual al promedio de peso del ovario izquierdo de ratas de contrastación semicastradas y trata



das con aceite de maiz; T es igual al promedio de peso del ovario izquierdo del grupo tratado de animales; y K es igual a 35,4 una constante que es el promedio de peso de los ovarios izquierdos acumulados de un gran

5. número de ratas intactas de 72 días de edad tratadas con aceite de maiz.

Sobre esta base, el peso de los ovarios de animales de contrastación intactos (K) representará un valor que indicaría un 100 % de inhibición de la hipertrofia

10. demostrada por los animales de contrastación semicastrados. Este último grupo recibe un valor del 0 %. Utilizando estos porcentajes de valores, como referencia, se calcula la potencia de un compuesto con relación a la estrona. De este modo se ha averiguado que un compuesto

15. representativo de este invento, v.g., éter  $17\alpha$ -etinil- $11\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo, tiene una potencia de aproximadamente un 7.200 % con relación a la estrona. Un estrógeno conocido, estructu

20. ralmente similar, o sea éter  $17\alpha$ -etinilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo (descrito en la patente estadounidense nº 3.159.543, posee una potencia de aproximadamente de un 380 % con relación a la estrona, en esta misma prueba.

25. La prueba que sigue proporciona evidencia de la propiedad de inhibición de la pituitaria de los compuestos del invento.

30. Se ovariectomizan ratas adultas jóvenes con un peso de aproximadamente 200-250 g, se tratan después a diario por espacio de 30 días, comenzando el día de la operación, con una solución o suspensión del compuesto



experimental en aceite de maiz. Los animales se sacrifican al día siguiente del último tratamiento y se extirpan las glándulas pituitarias para analizar las hormonas estimulantes del folículo.

5. El análisis de las hormonas estimulantes del folículo es una modificación de la prueba de aumento de los ovarios descrita por Steelman y Pohley, Endocrinology, 53, 604 (1953). En esta prueba se inyectan a un grupo de 4 ratas jóvenes de 23 días de edad, dos veces diarias por espacio de tres días, partes alicuotas de extractos salinos de las pituitarias tomadas de los animales donantes. Un grupo similar de animales de contrastación se trata con un preparado normal de hormonas estimulantes del folículo.
10. A cada grupo se administra gonadotrofina corionica humana en una cantidad total de 50 I.U. por animal para aumentar la sensibilidad de los ovarios y para enmascarar cualquier efecto de la hormona lutenante que puede estar presente en los extractos. El peso combinado de ambos ovarios tomado al día siguiente de la última inyección sirve como índice de la sensibilidad o reacción. Las potencias de la hormona estimulante del folículo se calculan por las curvas de sensibilidad o reacción de los extractos normales y pituitarios. Entonces se traza en un gráfico en el contenido pituitario de la hormona estimulante del folículo contra la dosis del compuesto y se compara con línea de reacción de dosis para la estrona. La potencia se expresa por lo tanto como un porcentaje de estrona. Esta prueba depende del hecho de que la ovarioectomía produce un aumento de hormonas estimulantes del folículo pituitario que alcanza la cumbre en 4 semanas y per
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

383723



- manece a un nivel elevado ulteriormente. La capacidad que tiene un compuesto para inhibir este aumento de hormonas estimulantes del folículo seguido de la ovariectomía, se determina por comparación de curvas de reacción de las dosis del compuesto con la estrona normal.
5. Cuando se experimenta de este modo, una especie representativa de este invento éter 17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo se observa que tiene una potencia subcutanea de un 8,300 % y una potencia oral de 1.500 %; mientras que las potencias, por via subcutanea y via oral, del estrógeno de la tecnología anterior éter 17 $\alpha$ -etinilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo tienen sólomente un 500 % y un 300 % respectivamente.
- 10.
15. Los potentes estrógenos de este invento se pueden administrar también junto con otros agentes hormonales potentes, v.g., andrógenos o progestinas, para aquellos usos donde sean necesarias dichas combinaciones, v.g., inhibición de la ovulación.
20. En los ejemplos que siguen, las cantidades de los materiales se indican en partes en peso y las temperaturas se indican en grados centígrados ( $^{\circ}$ C). El espectro de resonancia magnética nuclear se determinó en un instrumento de 60 megaherzios empleando tetrametilsilano como referencia interna y se indica en herzios (ciclos por segundo). La absorción de rayos infrarrojos se da en micras ( $\mu$ ).
- 25.
- 30.

EJEMPLO 1

Una suspensión de 10 partes del complejo, 30 % de acetiluro de litio-70 % de etilendiamina con 112 partes

383723



- de tetrahidrofurano, en atmósfera de nitrógeno, se refrigeró a 0°C en un baño de hielo. A dicha mezcla se añadió entonces, agitándola por espacio de unos 20 minutos, una solución de 2,8 partes de 3-ciclopentilhexil-11 $\beta$ -metiléstra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 54 partes de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se dispuso en atmósfera de acetileno y se agitó a una temperatura de aproximadamente 0°C por espacio de 3 horas. La descomposición de la mezcla de reacción añadiendo cuidadosamente agua produjo la precipitación de sales de litio como una masa gomosa. La solución se separó por decantación y las sales inorgánicas se lavaron con tetrahidrofurano reciente. Se combinaron y concentraron hasta la sequedad a presión reducida las soluciones de tetrahidrofurano. El residuo resultante se disolvió en éter y la solución eterea se lavó con agua hasta dejarla neutra, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró hasta la sequedad a presión reducida, obteniéndose de este modo éter-17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trienco-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo, como un polvo amorfo. Este producto tiene crestas de resonancia características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50, 57, 61, 157 y 283 herzios (ciclos por segundo).
- Cuando en el procedimiento anterior se sustituyó una cantidad equivalente de propiniluro de litio, se obtuvo éter 17 $\alpha$ -propinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trienco-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo. Dicho producto tenía crestas de resonancia magnética nuclear características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50, 58, 112,5 y 284 herzios (ciclos por segundo).
5. -11 $\beta$ -metiléstra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 54 partes de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se dispuso en atmósfera de acetileno y se agitó a una temperatura de aproximadamente 0°C por espacio de 3 horas. La descomposición de la mezcla de reacción añadiendo cuidadosamente agua produjo la precipitación de sales de litio como una masa gomosa. La solución se separó por decantación y las sales inorgánicas se lavaron con tetrahidrofurano reciente. Se combinaron y concentraron hasta la sequedad a presión reducida las soluciones de tetrahidrofurano. El residuo resultante se disolvió en éter y la solución eterea se lavó con agua hasta dejarla neutra, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró hasta la sequedad a presión reducida, obteniéndose de este modo éter-17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trienco-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo, como un polvo amorfo. Este producto tiene crestas de resonancia características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50, 57, 61, 157 y 283 herzios (ciclos por segundo).
10. como una masa gomosa. La solución se separó por decantación y las sales inorgánicas se lavaron con tetrahidrofurano reciente. Se combinaron y concentraron hasta la sequedad a presión reducida las soluciones de tetrahidrofurano. El residuo resultante se disolvió en éter y la solución eterea se lavó con agua hasta dejarla neutra, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró hasta la sequedad a presión reducida, obteniéndose de este modo éter-17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trienco-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo, como un polvo amorfo. Este producto tiene crestas de resonancia características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50, 57, 61, 157 y 283 herzios (ciclos por segundo).
15. El residuo resultante se disolvió en éter y la solución eterea se lavó con agua hasta dejarla neutra, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró hasta la sequedad a presión reducida, obteniéndose de este modo éter-17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trienco-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo, como un polvo amorfo. Este producto tiene crestas de resonancia características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50, 57, 61, 157 y 283 herzios (ciclos por segundo).
20. Este producto tiene crestas de resonancia características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50, 57, 61, 157 y 283 herzios (ciclos por segundo).
25. Cuando en el procedimiento anterior se sustituyó una cantidad equivalente de propiniluro de litio, se obtuvo éter 17 $\alpha$ -propinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trienco-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo. Dicho producto tenía crestas de resonancia magnética nuclear características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50, 58, 112,5 y 284 herzios (ciclos por segundo).
30. herzios (ciclos por segundo).

383723

- 14 -

17 SEP.



Sustituyendo una cantidad equivalente de 3-ciclohexiloxi-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y prosiguiendo de otro modo según el procedimiento del primer párrafo de este ejemplo, se produjo éter 17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclohexilo.

5. Dicho compuesto tenía crestas de resonancia magnética nuclear características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 50,5, 57,5 y 156 herzios (ciclos por segundo), y se caracterizaba además por tener un máximo de absorción de rayos infrarrojos, en cloroformo, a aproximadamente 2,75 $\mu$ .

10.

De un modo similar, la sustitución de una cantidad equivalente de 3-ciclopentiloxi-11 $\beta$ -etilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en el procedimiento detallado en el primer párrafo de este ejemplo, dió éter 17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -etilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo. Dicho compuesto tenía crestas de resonancia magnética nuclear características, en deuterocloroformo, a aproximadamente 156,5 y 283 herzios (ciclos por segundo) y se caracterizaba además por tener un máximo de absorción de rayos infrarrojos, en cloroformo, a aproximadamente 2,76 $\mu$ .

15.

20.

#### EJEMPLO 2

Se disolvieron 3.150 partes de etil celulosa con una viscosidad de aproximadamente 10 centipoises en 60.000 partes de metanol agitando la mezcla. A esta solución se añadió, con agitación, una solución de unas 54,4 partes de éter 17 $\alpha$ -etinil-11 $\beta$ -etilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 3-ciclopentilo en 12.000 partes aproximadamente de metanol. A la mezcla resultante se añadieron entonces lentamente unas 630 partes de zeina y 200

25.

30.



partes de glicerol, seguido de 3.600 partes aproximadamente de metanol.

5. Unas 90.000 partes de la solución anterior se pulverizaron sobre 450.000 partes de maiz triturado. El maiz rociado se secó entonces totalmente en una bandeja de recubrir obteniéndose de este modo un cebo seco apropiado para controlar la población de animales perjudiciales como son los roedores.

- N O T A -

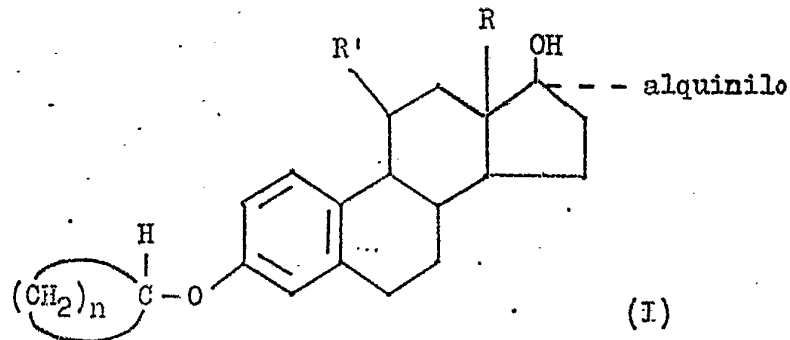
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También
15. se hace constar que el invento, corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, Ser. nº 833.810, de 16 de junio de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE  $17\alpha$ -ALQUINIL- $11\beta$ - $13\beta$ -DIALQUILGONA-1,3,5(10)-TRIENO-3,  $17\beta$ -DIOL-3-CICLOALQUIL ETÉRES, caracterizándose por lo siguiente:
- 20.

25.

1ª.- Procedimiento para la obtención de  $17\alpha$ -alquinil- $11\beta$ - $13\beta$ -dialquilgona-1,3,5(10)-trieno-3,  $17\beta$ -diol-3-cicloalquil éteres, de fórmula general

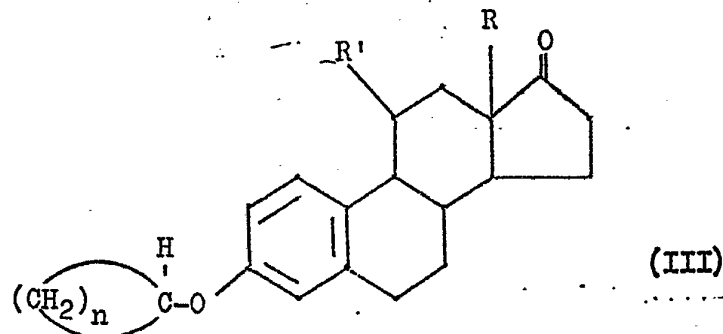


383723



en la que R y R' son radicales alquilo que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, n es el número entero positivo 4 o 5, y el radical alquinilo contiene de 2 a 7 átomos de carbono; caracterizado porque comprende la alquinilación de un compuesto de la fórmula general

5.

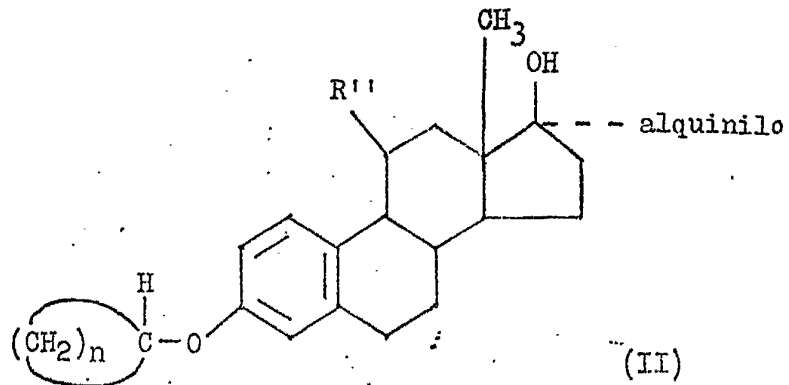


en la que R, R' y n se definen como anteriormente.

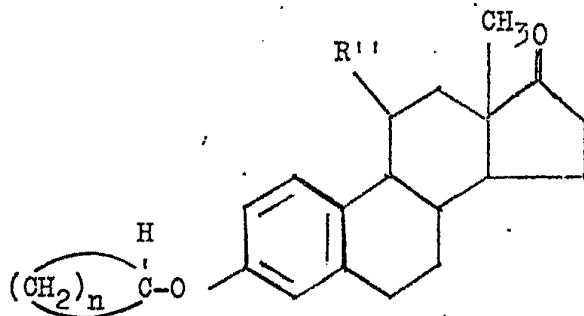
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuesto de la fórmula general



383723



en la que R'' es un radical metilo o etilo, n es el número entero positivo 4 o 5 y el radical alquinilo contiene de 2 a 7 átomos de carbono, caracterizado porque la alquinilación de un compuesto de la fórmula general



5. en la que R'' y n se definen como anteriormente.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la alquinilación se efectúa empleando un alquinilitio.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los materiales de partida son 3-ciclopentiloxi-11(β-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y acetiluro de litio en forma de su complejo de etilen-

10.



383723

diamina.

5ª.- Procedimiento para la obtención de 17 $\alpha$ -al-quinil-11 $\beta$ -13 $\beta$ -dialquilgona-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol-3-cicloalquil éteres, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 17 SEP. 1970

G.D. SEARLE & CO.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
c. E. Hernández E. Hernández E. Hernández E.