



ESPAÑA

COMUNIDAD AUTÓNOMA DE VASCOS
26 ENERO 1977

NUMERO	458.836
FECHA DE PRESENTACION	16-5-1977

(19) A 1

PATENTE DE INVENCIÓN

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
76/2920	17-5-76	Africa del Sur

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J/A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS 17 β -ESTERES DE ESTRADIOL"

(71) SOLICITANTE (S)

AKZO N.V. (3.012. CA/
7323-934)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

IJssellaan, 82, Arnhem, Holanda

(72) INVENTOR (ES)

Johannes VAN DER VIES

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.927)

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos 17β -ésteres de estradiol.

Los 17β -ésteres de estradiol son conocidos. En medicina, estos compuestos se usan predominantemente para el
5 tratamiento de mujeres tras ovariectomía, para quejas climáticas, para desórdenes menstruales y también tras la menopausia para evitar manifestaciones de privación. En tales casos, los estrógenos sirven para compensar la falta de estrógeno endógeno (terapia de sustitución). Los estrógenos se
10 usan además en el tratamiento de ciertos tipos de carcinoma mamario no operable en mujeres pasada la menopausia, y en el tratamiento de carcinoma prostático en hombres. La acción de los ésteres de 17β -estradiol se puede atribuir a la del estradiol, que se forma en el cuerpo por hidrólisis del éster.

15 Los 17β -ésteres de estradiol se administran usualmente por vía parenteral. De esta manera se consigue un buen efecto con dosis relativamente baja. Además, el uso de 17β -ésteres tiene como resultado un efecto de depósito, de manera que con una inyección intramuscular se puede obtener un
20 nivel eficaz de estrógeno en el plasma, que persiste durante varias semanas.

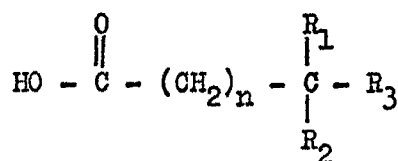
Sin embargo, los efectos estrógenos de la forma de administración parenteral no se pueden conseguir por administración de 17β -ésteres de estradiol conocidos por vía oral,
25 cuando se usan las mismas cantidades de sustancias activas; se necesitan cantidades mucho mayores, a veces de 5-20 veces mayores.

La mayor parte del 17β -éster de estradiol conocido que se administra oralmente es desactivada rápidamente por
30 el hígado, y excretada como metabolito. Para el efecto desea-

1 do final solo se dispone de una fracción de la dosis adminis-
trada. Es evidente que por administración frecuente de esta
forma se fuerza más al hígado y otros órganos, tales como
5 los riñones, como resultado de lo cual pueden aparecer efec-
tos secundarios indeseados.

Sorprendentemente, se ha hallado ahora que los nue-
vos 17β -ésteres de estradiol derivados de cierto ácido mono-
carboxílico alifático o cicloalifático de cadena ramificada,
con 8-20 átomos de carbono, poseen propiedades estrógenas in-
10 teresantes, en particular por aplicación oral en presencia
de un lipóide farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, la presente invención se refiere a un
procedimiento para preparar nuevos 17β -ésteres de estradiol,
haciendo reaccionar estradiol ($\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -
15 -diol), según un método conocido por sí mismo, con un ácido
monocarboxílico alifático que tiene la fórmula:



20 donde $n = 0, 1$ o 2 , preferiblemente 0 o 1 ; $\text{R}_1 =$ alcoholo
($1-10$ C), preferiblemente ($1-4$ C); $\text{R}_2 = \text{H}$ o alcoholo ($1-10$ C),
preferiblemente H; $\text{R}_3 =$ un grupo alifático que tiene $1-18$
átomos de C, preferiblemente $3-12$ átomos de C, o un grupo
cicloalifático que tiene $5-12$ átomos de C, preferiblemente
25 $5-7$ átomos de C, o R_1 y R_3 forman junto con el átomo de C al
que están unidos un grupo cicloalifático que tiene $7-12$ áto-
mos de C, preferiblemente $7-10$ átomos de C, estando dichos
grupos cicloalifáticos opcionalmente sustituidos con un gru-
po alifático que tiene $1-6$ átomos de C, con la salvedad de
30 que el número total de átomos de C en el grupo éster esté

1 comprendido entre 8-20 átomos de C, preferiblemente 8-14 átomos de C.

5 Los nuevos ésteres se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar estradiol con el ácido monocarboxílico alifático o cicloalifático de cadena ramificada, o con un derivado funcional del mismo, tal como el cloruro de ácido o anhídrido de ácido.

10 Dado que el estradiol tiene dos grupos hidroxilo que se pueden hacer reaccionar para formar un éster, se han de usar métodos especiales para obtener 17β -ésteres con un grupo 3-hidroxilo libre.

15 Un método es preparar el $3,17\beta$ -diéster de estradiol, y hacer uso luego de la diferencia de actividad del grupo 3-éster y grupo 17β -éster en la saponificación. Con una solución alcalina diluida (NaBH_4 o KOH en un alcohol o en dioxano) el grupo 3-éster se hidroliza, dando el 17β -éster de estradiol.

20 Otro método es partir del 3-éter de estradiol, que se ha obtenido por eterificación de estrona en posición 3 y reducción del grupo 17-oxo, por ejemplo con NaBH_4 en metanol. El 3-éter de estradiol se esterifica en posición 17 de la manera usual, tras lo cual se hidroliza el grupo 3-éter con ácido diluido.

25 La reacción de estradiol con el ácido monocarboxílico como tal se puede efectuar, por ejemplo, fundiendo los dos reaccionantes entre sí, o haciendo reaccionar los dos reaccionantes en un disolvente, tal como acetonitrilo, con ayuda de un agente de captación de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida.

30 La reacción del estradiol con el cloruro de ácido

1 carboxílico se efectúa usualmente en un disolvente tal como acetona, hexano, tolueno, piridina, y en presencia de una base, tal como piridina o dimetilaminilina.

5 La reacción del estradiol con el anhídrido de ácido carboxílico se efectúa usualmente en un disolvente tal como hexano, pentano, tolueno, y en presencia de una base tal como piridina, o un catalizador ácido tal como ácido p-toluensulfónico, ácido dinitrobenzenosulfónico, ácido sulfosalicílico.

10 Son ejemplos específicos de los ácidos monocarboxílicos alifáticos y cicloalifáticos de cadena ramificada que se pueden usar en el procedimiento según la invención el ácido α -metil-caprílico, ácido β -metil-caprílico, ácido α -metil-pelargónico, ácido β -metil-pelargónico, ácido α -metil-cáprico, ácido α, α -dimetil-cáprico, ácido β -metil-cáprico, ácido β, β -dimetil-pelargónico, ácido α, α -dimetil-lactárico, ácido α -metil-palmitico, ácido cicloodecil-acético, ácido β -(cicloheptil)-propiónico, ácido ciclooctil-acético, ácido α -metil- β -ciclohexil-propiónico, ácido β -ciclohexil-butírico, ácido ciclooctil-carboxílico, ácido cicloodecilcarboxílico, ácido β -propil-caprónico, ácido γ, γ -dietil-caprónico, ácido α -octil-láurico, ácido α -etil-enántico, ácido α -etil-caprónico, ácido β -butil-enántico, ácido α -propil-valérico, ácido α -butil-caprónico.

25 Como se ha dicho antes, también se pueden usar los anhídridos o cloruros de ácido de estos ácidos.

30 Los nuevos ésteres de estradiol obtenidos según el procedimiento de la invención se pueden administrar en la forma de dosificación usual para administración enteral o parenteral, tal como tabletas, polvos, cápsulas, granos, píl

1 doras, bolas, grageas, granulados, microcápsulas, supositorios, soluciones, dispersiones.

Los nuevos ésteres de estradiol son particularmente útiles como sustancias estrógenas para administración oral, y son particularmente eficaces cuando se administran oralmente en presencia de una sustancia lipóide, preferiblemente un lipóide no esteroideo, farmacéuticamente aceptable.

Por lipóide no esteroideo farmacéuticamente aceptable se quiere decir aceites y grasas vegetales y animales consistentes en los mono-, di- triglicéridos de diversos ácidos grasos, o que los contienen como constituyentes principales; ésteres de ácido graso de alcoholes; alcoholes alifáticos superiores; ácidos grasos saturados e insaturados; los aceites de mono-, di- y triglicérido sintéticos y semi-sintéticos, y éteres de glicerina, disponibles comercialmente; ciertos tipos de cera, y mezclas de dos o más de las sustancias antes indicadas. La sustancia lipóide puede ser líquida a temperatura normal, es decir, una temperatura comprendida entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 35°C.

20 El éster de estradiol se disuelve luego en la sustancia lipóide, y la solución se incorpora en una preparación o, según los casos, se convierte a una forma farmacéutica. A temperatura normal una parte del éster puede estar presente en el lipóide líquido como suspensión, en cuyo caso las cantidades de éster y sustancia lipóide se ajustan mutuamente de tal manera que a la temperatura del cuerpo el éster esté completamente disuelto en la sustancia lipóide.

30 Son ejemplos de sustancias lipóides que se pueden usar en la preparación según la invención: aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de linaza,

1 aceite de soja, aceite de semilla de girasol, aceite de oli-
va, aceite de hígado de pescado, oleato de etilo, oleato de
olefio, trioleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, mono-
oleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol esteárico,
5 ácido cáprico, ácido undecenoico, ácido undecanoico, ácido
láurico, ácido oleico, glicéridos sintéticos de ácidos gra-
sos saturados con 8 a 10 ó 12 átomos de carbono, tal como
los productos comerciales Syndermin GTC y Miglyol 812, deri-
vados de polioxietileno de la glicerina, tal como el produc-
10 to comercial Labrafil 1944, cera de abejas, y mezclas de dos
o más de esas sustancias.

La combinación de un nuevo 17β -éster de estradiol
y un lipóide, cuando es líquida o semilíquida, se puede tra-
tar también a formulaciones orales sólidas tales como píldo-
15 ras o tabletas. Para ese fin, "la solución aceitosa del 17β -
-éster de estradiol se absorbe, por ejemplo, sobre fosfato
cálcico, lactosa o derivados de celulosa, y luego se trata
a tabletas o píldoras de la manera usual. Las combinaciones
de 17β -ésteres de estradiol con lipoides, tales como mono-
20 oleato de glicerilo o ácido caprílico, que son sólidas o se-
misólidas a temperatura ambiente, pero son líquidas a la tem-
peratura del cuerpo, se pueden granular y tratar a píldoras
o tabletas revestidas.

Las formas de dosificación enteral y parenteral
25 pueden contener uno o más de los excipientes usuales, por
ejemplo alcohol bencílico, para aumentar la solubilidad de
la sustancia activa en el componente de aceite, agua, agen-
tes espesantes tales como gelatina o agar, polietilenglico-
les, lactosa, almidón, talco o estearato de magnesio. Otros
30 agentes, tales como conservadores, agentes emulgentes, agen-

1 tes estabilizantes, agentes humectantes, sabores, colorantes,
cargas, agentes adhesivos y/o agentes encapsuladores, también
pueden estar opcionalmente presentes.

5 Como se ha indicado antes, los ésteres de estradiol según la invención se pueden administrar disueltos en sustancias lipoides líquidas a la temperatura normal.

La forma de administración oral más adecuada para esta forma líquida de la preparación según la invención es la cápsula o microcápsula de gelatina blanda. Según un método usual en la técnica, la solución aceitosa que contiene el componente activo, y opcionalmente otros ingredientes, se encapsula en cápsulas o microcápsulas de gelatina blanda con las dimensiones deseadas, y que contienen la(s) cantidad(es) deseada(s) de sustancias activas. La microcápsulas se pueden tratar también a tabletas o píldoras según métodos de formulación farmacéutica bien conocidos.

15 La concentración de 17β -éster(es) de estradiol en las formas de dosificación que contienen un lipóide puede variar entre límites considerables, en el entendimiento de que la cantidad de 17β -éster(es) de estradiol, en peso, no exceda de la cantidad en peso de sustancia lipóide, o bien, en otras palabras, que la concentración de 17β -éster(es) de estradiol en la preparación sea 50% en peso o menos, y usualmente está comprendida entre 0,01-10% en peso.

25 Como se ha indicado antes, la cantidad en peso de lipóide en la preparación según la invención es igual a o mayor que la cantidad en peso de 17β -éster de estradiol. Dependiendo de los otros constituyentes presentes en la preparación (excipientes, vaina de cápsula, revestimiento), la cantidad de sustancia lipóide por unidad de dosificación va-

30

1 riará de 5 a 95% en peso, y usualmente está comprendida entre 25-80% en peso. La cantidad de 17 β -éster(es) de estradiol por unidad de dosificación, por ejemplo una cápsula o
 5 tableta, también puede variar dentro de amplios límites, por ejemplo de 0,001 mg a 2 mg, y preferiblemente es entre 0,005 mg y 1 mg.

Para terapia del síndrome de deficiencia de estrógeno (SDE) en mujeres climatéricas y post-climatéricas, la dosis diaria está comprendida entre 0,05-2 mg, usualmente entre 0,1-1 mg. El mismo intervalo de dosis es aplicable al
 10 uso de los nuevos 17 β -ésteres de estradiol como componente estrógeno en píldoras anticonceptivas del tipo de tratamiento combinado (gestágeno + estrógeno) y del tipo de tratamiento secuencial.

15 Las excepcionales propiedades estrógenas de los nuevos 17 β -ésteres de estradiol se han demostrado usando el conocido ensayo de Allen-Doisy (J.A.M.A. (1923), 81, páginas 819-821) en ratas hembra castradas. Los 17 β -ésteres de estradiol se administraron oralmente, disueltos en aceite de
 20 cacahuete. Los resultados se dan en la tabla A. Para comparación, también se indican los resultados de ensayo de algunos 17 β -ésteres de estradiol sin ramificar conocidos.

Tabla A

17 β -éster de estradiol	Dosis			
	4 μ g	8 μ g	16 μ g	32 μ g
-pentanoato	0/8	0/8	0/8	0/8
-octanoato	0/8	0/8	1/8	2/8
- α -metil-decanoato	3/8	8/8	8/8	8/8
-decanoato	0/8	1/8	6/8	7/8
30 -- α -metil-decanoato (65% forma 1)	5/8	8/8	8/8	8/8

1	17 β -éster de estradiol	Dosis			
		4 μ g	8 μ g	16 μ g	32 μ g
	- β -metil-decanoato	0/8	6/8	8/8	8/8
5	- α -metil- β -ciclohexil-propionato	1/8	7/8	8/8	8/8
	- β -ciclohexil-butirato	0/8	5/8	8/8	8/8
	- α -etil-capronato	4/8	8/8	8/8	8/8
	-ciclooctil-acetato	4/8	8/8	8/8	8/8
10	-undecanoato	0/8	2/8	7/8	8/8
	-tetradecanoato	0/8	1/8	6/8	6/8
	-hexadecanoato	0/8	0/8	0/8	6/8
	-octadecanoato	0/8	0/8	0/8	2/8

15 De estos datos se sigue que los nuevos 17 β -ésteres son 2-4 veces más activos que los 17 β -ésteres conocidos más activos.

20 Los ensayos clínicos en mujeres sometidas a ovariectomía y menopáusicas, a las que se da una dosis diaria de 0,1-0,5 mg de 17 β -éster de estradiol, administrado en una preparación oral según la invención, revelaron efectos estrógenos favorables, que sugieren la potencia de la preparación en terapia del SDE.

La invención se ilustra más mediante los siguientes ejemplos.

25 Ejemplo I

30 A una solución de 2 g de estradiol en una mezcla de 8 ml de piridina y 8 ml de acetona, enfriada a -10°C , se añadió gota a gota una solución de 4 ml de cloruro de α -metil- β -ciclohexilpropionilo en 12 ml de acetona. La mezcla se agitó durante 16 horas a 0°C y 6 horas a temperatura ambiente. Tras enfriar hasta -10°C se añadió una solución de

1 1 ml de cloruro de α -metil- β -ciclohexilpropionilo en 5 ml de
 acetona, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatu-
 ra ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua de hie-
 lo (8 g) y se agitó durante algún tiempo para descomponer
 5 el exceso de cloruro de ácido. La mezcla se sometió a ex-
 tracción con cloruro de metileno. El extracto (4 g) que con-
 tenía 3,17 β -diéster de estradiol se evaporó a sequedad, y
 el residuo se disolvió en una mezcla de metanol (19 ml) y
 tetrahidrofurano (19 ml). La solución se enfrió, tras lo
 10 cual se añadió una solución de 350 mg de hidróxido potásico
 en una mezcla de 4,8 ml de metanol y 2 ml de tetrahidrofura-
 no. La agitación se efectuó durante 4 horas, mientras se
 aumentaba gradualmente la temperatura a 0°C. La mezcla de
 reacción se vertió en agua de hielo. La extracción con clo-
 15 ruro de metileno, cromatografía sobre gel de sílice con to-
 lueno/acetato de etilo 95/5, y cristalización con éter, die-
 ron 1,5 g de 17 β -(α -metil- β -ciclohexil-propionato) de es-
 tradiol, p.f. 154-156°C; $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ (en CH_2Cl_2).

De manera similar se prepararon los siguientes

20 17 β -ésteres de estradiol:
 α -metil-decanoato, aceite con $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (en CH_2Cl_2),
 β -metil-decanoato, p.f. 90-92°C; $[\alpha]_D^{20} = +39,7^\circ$ (en CH_2Cl_2),
 α,α -dimetil-decanoato, aceite con $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (en CH_2Cl_2),
 β -ciclohexil-butirato, p.f. 149-153°C; $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ (en CH_2Cl_2),
 25 ciclododecilcarboxilato, p.f. 167-173°C; $[\alpha]_D^{20} = +41,7^\circ$ (en
 CH_2Cl_2),
 β -propil-hexanoato,
 γ,γ -dietil-hexanoato,
 α -octil-dodecanoato, aceite con $[\alpha]_D^{20} = +28,3^\circ$ (en CH_2Cl_2),
 30 α,α -dimetil-octadecanoato,

1 α -etil-hexanoato, p.f. 161-165°C; $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (en CH_2Cl_2).

Ejemplo II

5 a) Se suspendió estrona (100 g) en 1300 ml de tetra-
hidrofurano seco, bajo nitrógeno y con agitación. A tempera-
tura ambiente se añadieron 310 ml de dihidropirano y 2 g de
ácido p-toluensulfónico. La agitación durante 3,5 horas a
temperatura ambiente efectuó la disolución de todo el mate-
rial sólido. La mezcla de reacción se neutralizó con solu-
ción de carbonato sódico, tras lo cual el disolvente se eva-
poró bajo vacío. El residuo (300 ml) se vertió en agua de
10 hielo. Los cristales obtenidos se filtraron con succión, se
lavarón con agua y se secaron. La recristalización con clo-
ruro de metileno/metanol dió 132,4 g de 3-tetrahidropiran-
-2'-il-éter de estrona.

15 b) El 3-tetrahidropiran-2'-il-éter de estrona (132,4
g) se suspendió en una mezcla de 950 ml de metanol y 950 ml
de tetrahidrofurano. Tras enfriar hasta -20°C se añadieron
en porciones 13,2 g de borohidruro sódico, y la mezcla se
agitó a -20°C durante 2,5 horas, dando como resultado una
20 solución transparente. La mezcla de reacción se vertió en 2
litros de agua. Los cristales obtenidos se filtraron con
succión, se lavarón con agua y se secaron. La recristaliza-
ción con cloruro de metileno/hexano dió 131,5 g de 3-tetra-
hidropiran-2'-il-éter de estradiol.

25 c) A una solución de 2 g de 3-tetrahidropiran-2'-il-
-éter de estradiol en 20 ml de piridina seca se añadieron
gota a gota 1,06 g de cloruro de ácido ciclooctilacético,
bajo nitrógeno y a -10°C. Tras la adición, la mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora,
30 tras lo cual se añadió agua y la mezcla se sometió a extrac

- 1 ción con cloruro de metileno. El extracto se lavó con ácido sulfúrico diluido (2N) helado para eliminar la piridina, y luego con agua hasta neutralidad. La evaporación del extracto neutro bajo vacío dió un residuo aceitoso, que se disolvió en 50 ml de ácido acético al 80%. La solución se trató a reflujo en un baño de aceite a 140°C durante 5 minutos, y luego se enfrió rápidamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se sometió a extracción con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, solución de bicarbonato sódico y de nuevo con agua. La evaporación del disolvente bajo vacío, cromatografía del residuo sobre 50 g de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 90/10, y cristalización con metanol, dieron 1,5 g de 17 β -ciclooctilacetato de estradiol, p.f. 123-124°C; $[\alpha]_D^{20} = +44,6^\circ$ (en CH₂Cl₂).
- 15 d) De manera similar se prepararon los siguientes 17 β -ésteres de estradiol:
- α -metil-decanoato (65% de forma 1), aceite con $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (en CH₂Cl₂),
- 20 cicloheptil-carboxilato, p.f. 170-172°C, $[\alpha]_D^{20} = +43,3^\circ$ (en CH₂Cl₂),
- ciclooctil-carboxilato, p.f. 155-157°C, $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ (en CH₂Cl₂),
- α, α -dimetil-heptanoato, aceite,
- 25 α -metil-hexadecanoato, p.f. 75-77°C, $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (en CH₂Cl₂),
- α -etil-tetradecanoato, p.f. 92-95°C, $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ (en CH₂Cl₂),
- β -butilheptanoato, p.f. 124-126°C, $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (en CH₂Cl₂),
- β, β -dimetil-nonanoato, p.f. 144-145°C, $[\alpha]_D^{20} = +43,6^\circ$ (en CH₂Cl₂),
- 30 ciclodecilacetato, p.f. 144-146°C, $[\alpha]_D^{20} = +40,6^\circ$ (en CH₂Cl₂),

- 1 α -propilpentanoato, p.f. 174-175°C, $[\alpha]_D^{20} = +43,6^\circ$ (en CH₂Cl₂),
 5 α -butil-hexanoato

REIVINDICACIONES

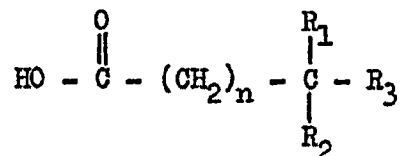
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para preparar nuevos 17β -ésteres de estradiol haciendo reaccionar estradiol ($\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrién-3,17 β -diol) con un ácido monocarboxílico alifático o un derivado funcional del mismo, según un método conocido por sí mismo, caracterizado porque el ácido monocarboxílico alifático tiene la fórmula:

20



25

donde $n = 0-2$; $\text{R}_1 =$ alcoholo (1-10 C); $\text{R}_2 = \text{H}$ o alcoholo (1-10 C); $\text{R}_3 =$ un grupo alifático que tiene 1-18 átomos de C, preferiblemente 3-12 átomos de C, o un grupo cicloalifático que tiene 5-12 átomos de C, preferiblemente 5-7 átomos de C; o R_1 y R_3 forman junto con el átomo de C al que están unidos un grupo cicloalifático que tiene 7-12 átomos de C, preferiblemente 7-10 átomos de C, estando dichos grupos ci-

30

1 cicloalifáticos opcionalmente sustituidos con un grupo alifá-
tico que tiene 1-6 átomos de C, con la salvedad de que el
número total de átomos de C en el grupo éster está compren-
5 dido entre 8-20 átomos de C, preferiblemente 8-14 átomos de
C.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque $n = 0-1$ y $R_2 = H$.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª,
caracterizado porque $R_1 =$ alcohol (1-4 C).

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª,
caracterizado porque R_1 y R_2 forman junto con el átomo de C
al que están unidos un grupo cicloalifático que tiene 7-10
átomos de C.

15 5ª.- Procedimiento para preparar nuevos 17 -éste
res de estradiol.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de QUINCE hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

20

Madrid, 28. JUN. 77

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

25

30

VAL.-