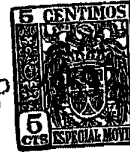


JE.

252184

-2 SEP



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

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para la obtención de enolacilatos de esteroides."

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a la preparación de enolacilatos de esteroides, y más concretamente, a un método perfeccionado para preparar enolacilatos de 16-alquil-20-cetosteroides por acilación de los correspondientes acila-

- 2 SEP.



252184

tos metálicos.

Se ha comprobado recientemente que los 16 α -alquil-
esteroides tales como 16 α -metil-9 α -fluoro-prednisolona,
16 α -metil-prednisolona y 16 α -metil-prednisona poseen una ac-
5 tividad antiflogística superior a la de otros esteroides
como cortisona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona,
y además, están dotados de la propiedad muy provechosa de
no retener sales.

Un problema suscitado en la preparación de esos
10 16 α -metil-esteroides ha sido la introducción del 17 α -hi-
droxisustituto en compuestos esteroides con un sustituto
16 α -metilo. La presencia de este sustituto en la posi-
ción 16 estorba y hace difícil introducir el grupo 17 α -hi-
droxilo por intermedio de los enolacilatos. Así, por ejem-
15 plo al acilar 16 α -metil-3 α -hidroxipregnan-11,20-diona, es
necesario hacerlo mediante reacción con acilantes en pre-
sencia de catalizadores ácidos enérgicos, a fin de obtener
el enolacetato deseado. En estas condiciones, el rendi-
miento del enolacilato es escaso, y se forman subproductos
20 molestos, difíciles de separar del enolacilato buscado.

En consecuencia, se han investigado otros métodos
de preparación de estos enolacilatos, que no presenten
las dificultades mencionadas.

De conformidad con el presente invento, se logra
25 esta finalidad mediante acilación directa de enolatos metá-
licos de 16-alquil-20-cetosteroides.

Por tanto, un objeto del presente invento es pro-
porcionar un método perfeccionado de preparar los enola-
cilatos de 16 α -alquil-20-cetosteroides. Otros objetos del
30 mismo se apreciarán por la siguiente descripción detallada



252184

del invento.

Según el presente invento, se ha comprobado que los enolacilatos de 16α -alquil-20-cetosteroides se pueden preparar de un modo cómodo y conveniente acilando el eno-
5 lato metálico obtenido por reacción de un compuesto alquil-organometálico con un Δ^{16} -20-cetosteroides. Esta sucesión de reacciones se representa por la fórmula de la hoja de fórmulas anexa a la presente memoria, en la cual, R designa un grupo alquilo.

10 La acilación se efectúa de modo adecuado poniendo en contacto el enolato metálico producido por la reacción de un compuesto alquil-organometálico con un Δ^{16} -20-cetosteroide. Los enolatos metálicos se obtienen mediante reac-
15 ción de Δ^{16} -20-cetosteroides con alquilantes organometálicos adecuados, tales como haluro de alquilmagnesio, un cadmio dialquílico o un cinc dialquílico. Los enolatos metálicos intermedios que proporciona esta reacción pueden ponerse inmediatamente en contacto con el acilante, sin
20 aislar el compuesto del medio en que se obtiene. Con este objeto se pueden utilizar diversos acilantes, aunque ha resultado muy conveniente emplear un acilante alcanilo ligero. Son acilantes apropiados y dignos de mención haluros de acilo tales como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo y sus análogos, o anhídridos
25 de ácido, como an-hídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico y sus similares.

Sin embargo, se prefiere generalmente utilizar un acilante acético, por tratarse de reactivos baratos y fáciles de adquirir.

3P La acilación se efectúa con facilidad poniendo en



5 íntimo contacto con el acilante la mezcla de reacción que contiene el enolato metálico por un lapso suficiente para que termine de formarse el enolacilato deseado. Así, es posible acilar a temperatura ordinaria o algo más elevada, en término de una a dos horas aproximadamente.

Este método perfeccionado de preparar enolacilatos de 16α -alquil-20-cetosteroides es particularmente útil, como se ha indicado, para preparar 16α -alquil-20-cetocompuestos de las series del pregnano o del alopregnano. Estos 16α -alquil-20-cetopregnanos y alopregnanos pueden tener otros enlaces no saturados y/o otros substitutos tales como grupos hidroxilo, aciloxilo, halógeno, alquilo, etc. en los anillos A, B y C. Ejemplos de materias primas adecuadas, que pueden alquilarse para formar los correspondientes 16α -Alquilocompuestos, los cuales se acilan a su vez para obtener los enolacilatos buscados, son, entre otros, 3-aciloxi-16-pregnen-11,20-diona, 3-aciloxi-16-alopregnen-11,20-diona, 3-aciloxi-9(11),16-pregnadien-20-ona, 3-aciloxi-9(11),16-alopregnadien-20-ona, 3-aciloxi-16-pregnen-20-ona, 3-aciloxi-16-alopregnen-20-ona, 3-aciloxi-11 β -hidroxi-16-pregnen-20-ona, 3-aciloxi-11 β -hidroxi-16-alopregnen-20-ona, 2-alquil-3-aciloxi-16-alopregnen-20-ona, 3-aciloxi-6-alquil-16-pregnen-11,20-diona, 16-pregnen-3,11,20-triona, 16-alopregnen-3,11,20-triona, 3,21-diaciloxi-16-pregnen-11,20-diona, 3,21-diaciloxi-16-alopregnen-11,20-diona, 3,21-diaciloxi-9(11),16-pregnadien-20-ona, 3,21-diaciloxi-9(11),16-alopregnadien-20-ona, 3-aciloxi-5,16-pregnadien-20-ona, 3-aciloxi-5,6-dihalo-16-pregnen-20-ona, y sus análogos.

30 Los siguientes ejemplos ilustran métodos de rea-

252184



lización del presente invento.

5 EJEMPLO 1º Preparación de 16 α -metil-3 α ,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona por acetilación del producto de reacción de 3 α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona y yoduro de metilmagnesio.

10 A la solución que contiene el enolato metálico obtenido poniendo en íntimo contacto 3 α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona con yoduro de metilmagnesio en éter etílico, según se describe más adelante, se añadieron 31,4 g. de cloruro de acetilo. La mezcla reaccionante se agitó luego durante una hora, a 25-30°C, y se enfrió a 0°C. Para moderar la reacción, se agregó lentamente agua, a fin de mantener la temperatura entre 0º y 5º, poco más o menos. Se separó a continuación la capa etérea, se desecó sobre 15 sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida, para obtener 16,5 g. de producto oleoso. Este producto se sometió a cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, empleando una mezcla de éter de petróleo y éter etílico para revelar y eluir la columna. Con una concen- 20 tración de ambos éteres a 50:50 se separaron 3 g. del enolacetato, que concordaba con el enolacetato buscado, 16 α -metil-3 α ,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona. La valoración con ácido perbenzoico puso de manifiesto un doble enlace.

25 La estructura del enolacetato preparado como queda descrito se confirmó mediante conversión del producto en 16 α -metil-3 α ,17 α -dihidroxi-pregnan-11,20-diona, como sigue:

39 Se disolvieron 2 g. del enolacetato en 16 cc. de solución de ácido perbenzoico en benceno (0,45m), y se



dejaron reposar 18 horas. Al día siguiente, la solución se lavó con KOH acuosa (0,25n), para eliminar el exceso de ácido, y finalmente con agua, para suprimir bases. La capa orgánica se desecó sobre sulfato sódico anhidro, se
5 filtró y se concentró en vacío. A fin de hidrolizar el epóxido, se disolvió en 50 ml. de metanol y 30 c.c. de NaOH acuosa 0,75n. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se diluyó luego con agua, y se
10 extractó con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se desecaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta consistencia de aceite. Este aceite se disolvió en una cantidad mínima de éter, se cebó, y se dejó reposar a temperatura ambiente. Se separaron
15 cristales de 16 α -metil-3 α ,17 α -dihidroxi-pregnan-11,20-diona, que se fundieron a 178-186°C. Una mezcla con material auténtico de punto de fusión 189-192°C fundió a 178-188°C. El especto infrarrojo era idéntico al del producto conocido.

La solución del enolato metálico empleado como
20 material de partida en el ejemplo precedente se preparó como sigue:

En un frasco de un litro, provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de adición, se cargaron 9,7 g. de virutas de magnesio y 120 cc. de éter; a ello
25 se agregaron lentamente 60 g. de yoduro de metilo. La reacción fué fácil. Después de añadir todo el yoduro de metilo, la mezcla reaccionante se calentó a reflujo 40 minutos, o hasta disolver todo el magnesio. A esta solución se agregó 0,18 g. de cloruro cuproso, y la mezcla se
30 agitó durante diez minutos. Una solución de 18,6 g. de



3-acetoxi-16-pregnen-11,20-diona en 600 cc. de éter se
añadió despacio a la solución de Grignard en término de 30
minutos, agitando. La mezcla se tuvo a reflujo otras dos
horas, y luego se trató con cloruro de acetilo, del modo
ya descrito.

5
EJEMPLO 2º. Preparación de 16 α -metil-3 α ,20-diacetoxi-17
(20)-pregnen-11-ona mediante acetilación del
enolato metálico obtenido por reacción de 3 α -
acetoxi-16-pregnen-11,20-diona con cadmio di-
metálico.

10
A la solución etérea del enolato metálico prepara-
do mediante reacción de 3 α -acetoxi-16-pregnen-11,20-dio-
na con dimetilcadmio, según se describe más adelante, se
añadieron 75,0 ml. de anhídrido acético a gotas, a tem-
peratura ordinaria. La mezcla se calentó a reflujo por
espacio de una hora, y se enfrió a 10°C. Se añadió a 10-
20°C una solución de 32,0 ml. de ácido clorhídrico concen-
trado en 140 ml. de agua, y la mezcla se agitó durante
diez minutos. Luego se pasó por tierra de diatomáceas,
y se extractó con bicarbonato sódico acuoso saturado, has-
ta reacción neutra. La capa etérea se desecó sobre sul-
fato sódico anhidro, y se concentró hasta sequedad en va-
cío, para obtener 16 α -metil-3 α ,20-diacetoxi-17(20)-preg-
nen-11-ona, en forma de una goma con $\frac{1}{D}$ (1% de CHCl₃)
+ 56,4º.

20
La estructura del enolacetato preparado como que-
da descrito se confirmó mediante conversión del producto
en 16 α -metil-3 α ,17 α -dihidroxi-pregnan-11,20-diona, como
sigue:

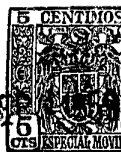
30 El enolacetato disuelto en 62,0 ml. de benceno



seco y 160,0 ml. de una solución bencénica de 6,7 g. de ácido perbenzoico se agitó durante 20 horas a temperatura ordinaria. Al cabo de este tiempo, había reaccionado 96% de la cantidad calculada de ácido perbenzoico. El sistema se refrigeró a 10°C, y el exceso de ácido perbenzoico se descompuso añadiendo bisulfito sódico acuoso al 5%. Se separaron las capas, y la solución bencénica se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado, hasta neutralidad. La capa bencénica se desecó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta sequedad en vacío. El residuo se disolvió en 125 ml. de metanol, y se añadieron a gotas 27,3 ml. de hidróxido sódico acuoso al 25%, a 25°C. La mezcla se dejó reposar dos horas a temperatura ambiente: luego se enfrió a 10°C, y se añadieron a gotas 250 ml. de agua. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua hasta neutralidad, y se secó. La recristalización en acetato de etilo dió 16 α -metil-3 α ,17 α -dihidroxi-pregnan-11,20-diona, con punto de fusión 191-192°C.

20 La solución del enolato metálico empleado como material de partida en el ejemplo precedente se preparó como sigue:

A una dispersión de 40,4 g. de cloruro de cadmio anhidro y 2,5 g. de cloruro cuproso en 200 ml. de éter etílico anhidro se añadieron 132 ml. de bromuro de metilmagnesio (3,0m en éter etílico), a 25°C, en atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. En este punto, una prueba de Gilman indicó ausencia de reactivo de Grignard. Se añadió a la dispersión de dime-



tilcadmio otra de 18,6 g. de 3α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona en 250 ml. de éter etílico anhidro, y la mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas.

5 EJEMPLO 3^o. Preparación de 16α -metil- 3α ,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona mediante acetilación del producto de reacción de 3α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona con cinc dimetílico.

10 A una solución que contenía el enolato metálico obtenido poniendo en íntimo contacto 3α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona con dimetilato de cinc en éter etílico, según se describe más adelante, se añadieron unos 20 ml. de anhídrido acético a temperatura ambiente. La mezcla de reacción así obtenida se calentó a reflujo durante unas dos horas. A la mezcla de reacción resultante enfriada 15 se agregó una solución de 8 ml. de ácido clorhídrico en 35 ml. de agua, y la mezcla se mantuvo en agitación 15 minutos. Luego se paso por tierra de diatomáceas, y se extractó con bicarbonato sódico acuoso saturado, hasta neutralidad. La capa etérea se desecó sobre sulfato sódico 20 anhidro, y se concentró a presión reducida, para producir 16α -metil- 3α ,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona.

La solución del enolato metálico empleado como material de partida en el ejemplo anterior se prepara como sigue:

25 Se mezclaron 7 g. de $ZnCl_2$ fundido (y pulverizado) y 0,5 g. de cloruro cuproso con 50 ml. de éter seco, y se agregaron 34 ml. de solución etérea 3m de bromuro de metilmagnesio, agitando; la mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante una hora (reacción de Gilman débilmente 30 positiva). A la suspensión, de color pardo rojizo, se



añadió una solución de 4,65 g. de 3α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona en 200 ml. de éter seco, en tres minutos, a $30-34^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $26-27^{\circ}\text{C}$ durante 66 horas.

5 EJEMPLO 4^o. Preparación de diacetato de 16α -metil-9(11), 17(20)-pregnadien- 3α ,20-diol mediante acetilación del producto de reacción de 3α -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona con dimetilato de cadmio.

10 A una solución que contenía el enolato metálico obtenido mediante contacto íntimo de 3α -acetoxi-9(11),16-pregnadieno con cadmio dimetílico en éter etílico, según se describe más adelante, se añadieron unos 5 ml. de anhídrido acético. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante unas dos horas. A la mezcla de reac-

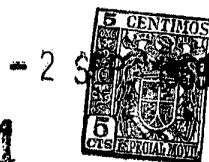
15 ción enfriada se añadió una solución de 2 ml. de ácido clorhídrico en 8 ml. de agua, y la mezcla se agitó por espacio de 15 minutos. Luego se pasó por tierra de diatomeas, y se extractó con bicarbonato sódico acuoso saturado, hasta neutralidad. Después de desecar la capa eté-

20 rea sobre sulfato sódico, se evaporó a presión reducida, y dió diacetato de 16α -metil-9(11),17(20)-pregnadien- 3α ,20-diol.

La solución del enolato metálico empleada como material de partida en este ejemplo se prepara como sigue:

25 A una suspensión de 2,17 g. de cloruro de cadmio y 0,11 g. de cloruro cuproso en 11 ml. de éter, se añaden 7,3 ml. de yoduro de metilmagnesio 3m en éter. La mezcla se hierve a reflujo en nitrógeno durante hora y media. A la mezcla se añade una solución de 1 g. de 3 -acetoxi-9(11),

30 16-pregnadien-20-ona en 43 ml. de éter, y la mezcla se ca-



lienta a reflujo durante 16 horas, agitando.

La 3α -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona empleada como materia prima en este ejemplo se puede preparar a partir del compuesto conocido, 3α -acetoxi-11 β -hidroxi-pregnan-20-ona, como sigue: El compuesto inicial se hace reaccionar con bromo en cloroformo a 0-5°C, para formar el correspondiente 17,21-dibromocompuesto. Tratando la solución clorofórmica que contiene el 17,21-dibromocompuesto con bromuro de hidrógeno gaseoso, a una temperatura aproximada de 40-45°C, se obtiene 3α -acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona. La reacción de este producto en acetona con yoduro sódico da 3α -acetoxi-17-bromo-21-yodo-9(11)-pregnen-20-ona, que, tratada con bisulfito sódico, se convierte en 3α -acetoxi-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona. Este compuesto, calentado a reflujo con piridina durante unas seis horas, produce 3α -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona.

EJEMPLO 5º. Preparación de 16α -n-propil-3,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona por acetilación del producto de reacción de 3α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona con di-n-propilato de cadmio.

A una solución que contiene el enolato metálico obtenido mediante contacto íntimo de 3α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona con di-n-propilato de cadmio en éter etílico, según se describe más adelante, se añaden unos 20 ml. de anhídrido acético a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción así producida se calienta a reflujo durante unas dos horas. La mezcla resultante se trata con ácido clorhídrico, y el producto de reacción se recupera por el procedimiento descrito en el ejemplo 3º, para obtener 16α -n-propil-3,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona.



252184

El material de partida se prepara como sigue:

Se obtiene bromuro de n-propilmagnesio a partir de 12,3 g. de bromuro de n-propilo y 2,4 g. de magnesio en 40 ml. de éter. El reactivo de Grignard se añade a una

5 suspensión de 10,12 g. de cloruro de cadmio y 0,5 g. de cloruro cuproso en 50 ml. de éter, y la mezcla se calienta a reflujo en nitrógeno durante hora y media. A la mezcla se añade una solución de 4,65 g. de 3 α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona en 200 ml. de éter, y la mezcla resultante se

10 agita a 32°C durante 48 horas.

Los 16 α -levialquilcompuestos preparados en concordancia con los métodos de este invento son productos intermedios útiles para preparar compuestos tales como

15 16 α -metil-9 α -fluoroprednisolona, 16 α -metilprednisona, 16 α -metil-prednisolona y sus análogos. Estos compuestos tienen actividad de cortisona, y son agentes antiflogísticos útiles, especialmente eficaces en el tratamiento de la artritis y otras enfermedades similares. Así, como muestran los ejemplos 1 $^{\circ}$ y 2 $^{\circ}$, el enolato metálico se convierte

20 en 16 α -metil-3 α ,17- dihidroxi-pregnan-11,20-diona, que puede transformarse en 16 α -metil-9 α fluoroprednisolona, 16 α -metilprednisona y 16 α -metilprednisolona por métodos conocidos en la especialidad.

El diacetato de 16 α -metil-9(11),17(20)-pregnadien-

25 -3 α ,20-diol preparado según se expone en el ejemplo 4 es análogamente útil como producto intermedio en la síntesis de 16 α -metilprednisolona y otros compuestos afines. Es decir, que por los mismos procedimiento descritos en los ejemplos 1 $^{\circ}$ y 2 $^{\circ}$, este compuesto se convierte en 16 α -metil

30 3 α ,17 α -dihidroxi-9(11)-pregnen-20-ona. Haciendo reaccio-



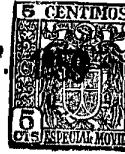
nar este compuesto con ácido hipobromoso, se obtiene 16 α -metil-3 α -acetoxi-9 α -bromo-11,17 α -dihidroxi-pregnan-20-ona, que, por reacción con acetato potásico en etanol, da el correspondiente 9,11-oxidocompuesto. El tratamiento de este último con fluoruro de hidrógeno produce 16 α -metil-3 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-pregnan-20-ona. Este compuesto se trata luego microbiológicamente, para introducir un hidroxilo en la posición 21 y obtener 16 α -metil-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrahidroxi-9 α -fluoropregnan-20-ona, que se somete a otro tratamiento microbiológico poniéndolo en contacto con un cultivo vegetante de Nocardia blackwellii, a fin de oxidar el 3-hidroxilo a 3-cetona e introducir dobles enlaces en las posiciones 1,2 y 4,5 del anillo A, produciendo así 16 α -metil-9 α -fluoroprednisolona.

15

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 1) Procedimiento para la obtención de enolacilatos de esteroides, el cual comprende el contacto íntimo de un enolato metálico de esteroide con un acilante, para obtener el correspondiente enolacilato.
- 2) Procedimiento para la obtención de enolacilatos de esteroides, el cual comprende el contacto íntimo de un enolato metálico de 16 α -alquil-20-cetosteroide con un acilante, para obtener el correspondiente enolacilato.
- 3) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el acilante es cloruro de acetilo.
- 4) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el acilante es anhídrico acético.
- 5) Procedimiento según la reivindicación 2, en



el que el acilante es un alcanoililo ligero.

5 6) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el enolato metálico de 16α -alquil-20-cetosteroide es el producto conjugado de adición obtenido haciendo reaccionar un Δ^{16} -20-cetosteroide con un haluro de levialquil-

10 7) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el enolato metálico de 16α -alquil-20-cetosteroide es el producto conjugado de adición obtenido mediante reacción de un Δ^{16} -20-cetosteroide con un dilevialquilato de cadmio.

15 8) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el enolato metálico de 16α -alquil-20-cetosteroide es el producto conjugado de adición preparado mediante la reacción de un Δ^{16} -20-cetosteroide con un dilevialquilato de cinc.

20 9) Procedimiento para la obtención de enolacilatos de esteroides que comprende, poner en íntimo contacto el producto obtenido mediante reacción de un haluro de levialquilmagnesio y 3α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona, con un acilante, para producir 16α -levialquil-3,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona.

25 10) Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el haluro de levialquilmagnesio es bromuro de metilmagnesio.

30 11) Procedimiento para la obtención de enolacilatos de esteroides que comprende poner en íntimo contacto el producto obtenido por reacción de un compuesto dilevialquilmetálico, en el que el metal pertenece al grupo que comprende cinc y cadmio, y 3α -acetoxi-16-pregnen-11,



20-diona, con un acilante, para producir 16α -levialquil-3,20-diacetoxi-17(20)-pregnen-11-ona.

12) Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el dilevialquilmetal es cadmio dimetílico.

5 13) Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el dilevialquilato metálico es dimetilato de cinc.

10 14) Procedimiento para la obtención de enolacilatos de esteroides que comprende el contacto íntimo del producto obtenido mediante reacción de un compuesto dilevialquilmetalico, en el que el metal pertenece al grupo del cinc y el cadmio, y 3α -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona, con un acilante, para producir 16α -levialquil-3,20-diacetoxi-9(11),17(20)-pregnadieno.

15 15) Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el dilevialquilmetal es dimetilato de cadmio.

16) Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el dilevialquilmetal es dimetilato de cinc.

20 17) Procedimiento para la obtención de enolacilatos de esteroides.

Esta memoria consta de quince páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, - 2 SEP. 1959

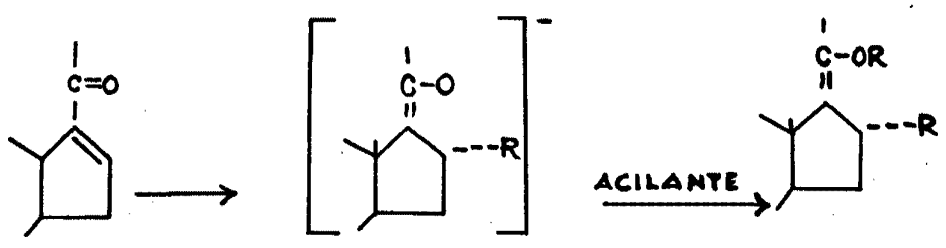
José P. A.

6823

252184



- 2 SEP 5



P.A.

[Handwritten signature]
JOSE M. ...