

22 SE



261190

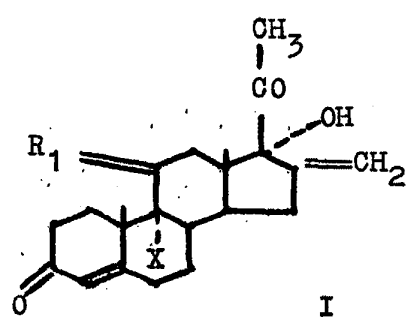
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 16-METILEN-ESTEROIDES", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT., domiciliada en DARMSTADT (Alemania) Frankfurterstrasse, 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que una serie de 16-metilen-esteroides presenta un efecto antiinflamatorio muy bueno que supera con mucho por ejemplo el efecto de la hidrocortisona. Estos compuestos tienen la fórmula general I



en la que R_1 = alfa-H, beta-OH,
u = 0
X = H o F, y que
pueden contener
en posición 1,2
un enlace doble
ulterior.



22 SEP 1961

261190

Se ha encontrado que se puede preparar estos esteroides, partiendo de la 16-metilen-17-alfa-hidroxi-progesterona.

5. Por lo tanto, constituye objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de 16-metilen-esteroides que consiste en tratar 16-metilen-17-alfa-hidroxi-progesterona (I), o el 1-dehidro-derivado (II) de la misma con microorganismos de efecto 11-hidroxilador, a cuyo efecto se origina la 16-metilen-11,17-alfa-dihidroxi-progesterona (III), o bien el 1-dehidro-derivado (IV) de la misma.
10. En tanto que se parte del compuesto I, puede ser obtenido, antes o después de esta hidroxilación, en virtud de la acción de medios que en posición 1,2 surten efecto deshidrogenador, el correspondiente 1-dehidro-derivado (II o IV). Para la preparación de los correspondientes 9-alfa-fluocompuestos se trata la 16-metilen-11,17-alfa-dihidroxi-progesterona (III) o su 1-dehidroderivado (IV) con un medio de deshidratación usual y, acto seguido, eventualmente después de esterificación del grupo 17-alfa-hidroxilo, sucesivamente con ácido hipobromoso o hipocloroso, un medio que disocia haluro de hidrógeno, y ácido fluorhídrico. El grupo 17-aci-
15. loxi puede ser otra vez saponificado en cualquier fase reaccional.
- 20.

25. Además, puede ser introducido en una fase reaccional cualquiera, con un medio usual de efecto deshidrogenador en posición 1,2, un enlace doble-1,2. En los productos intermedios o finales respectivos, el grupo 11-hidroxilo puede ser transformado, con arreglo a procedimientos de oxidación de por sí conocidos, en un grupo 11-ceto. De esta manera se originan los compuestos de fórmula general I.

30. En el adjunto esquema reaccional está ilustrada una

22 SEP



261190

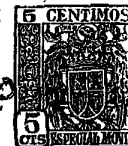
forma de realización preferida del procedimiento según la invención.

5. La hidroxilación microbiológica de los compuestos I, o bien II, en los 11-hidroxi-esteroides III, o bien IV, puede ser llevada a cabo con los microorganismos usuales para esta transposición, por ejemplo con microorganismos de las especies *Curvularia*, *Mucor*, *Streptomyces*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Rhizopus* y *Bacillus*, así como con otras especies del orden de *Mucorales*.
10. En los compuestos saturados en posición 1,2 puede ser introducido en cualquier fase reaccional, por tratamiento con medios de efecto deshidrogenador, un enlace doble-1,2. La deshidrogenación puede tener lugar por la vía química o microbiológica. Como medio de deshidrogenación químico es apropiada por ejemplo la 2,3-dicloro-5,6-dician-p-benzoquinona. La deshidrogenación es llevada a cabo, ventajosamente en presencia de un disolvente apropiado, como por ejemplo dioxano, benceno, éster acético, t-butanol, etc. Los tiempos reaccionales están situados en esta transposición entre 4 y
15. 20 horas, siendo calentada la mezcla reaccional bajo reflujo.
20. Para la incorporación del enlace doble-1,2 por la vía microbiológica pueden utilizarse todos los microorganismos usuales para este efecto. Resultan particularmente apropiados *Bacillus sphaericus* var. *fusiformis*, y *Corynebacterium simplex*. Según el microorganismo tienen lugar las transposiciones dentro de unas 4 a 24 horas. Convenientemente, se opera a temperaturas de alrededor de 24 a 40°. Los productos de deshidrogenación-1,2 pueden ser obtenidos del medio de fermentación mediante extracción con cloroformo. Después
25. de la elaboración usual ulterior, las sustancias son aisladas del extracto de cloroformo en forma cristalina.
- 30.



261190 SEP 6

- Los 11-hidroxi-esteroides III, o bien IV, pueden ser transformados, mediante tratamiento con un medio de efecto deshidratador, en los correspondientes derivados V, o bien VI, insaturados en posición 9,11. Según, si se parte de un
5. 11-alfa- o 11-beta-hidroxi-esteroide, se aplica uno de los métodos usuales de cis- o trans-deshidratación. En la cis-deshidratación, el grupo 11-alfa-hidroxilo puede ser por ejemplo esterificado y, ser disociado el ácido correspondiente sucesivamente de modo térmico, o por medios básicos.
10. Si se parte de un 11-beta-hidroxi-esteroide, entonces tiene lugar con empleo de oxiclورو de fósforo, o cloruro de tionilo en piridina, una fácil trans-deshidratación.
- El grupo 17-hidroxilo, convenientemente, antes de la acumulación de ácido hipobromoso, o bien hipocloroso, al
15. enlace doble-9,11 de los 16-metilen-9,11-dehidroesteroides (V, o bien VI) así obtenidos es esterificado. De este modo se puede evitar reacciones secundarias, vg. una acumulación del ácido hipohalogenoso al grupo 16-metileno oxocíclico. La acilación se efectúa bajo las condiciones usuales. Preferentemente se utiliza como medio de acilación ácidos alcancarboxí-
20. licos inferiores, o bien sus derivados apropiados para la esterificación. Rendimientos particularmente buenos pueden ser logrados con empleo de anhídrido acético y ácido acético en presencia de reducidas cantidades de ácido p-toluensulfónico. La 16-metilen-17-alfa-aciloxi-9,11-dehidro-progesterona
25. (VII), así obtenida o bien su 1-dehidroderivado (VIII), pueden ser transformados mediante tratamiento con ácido hipocloroso o hipobromoso, o bien con medios que suministran ácido hipobromoso, o bien hipocloroso, como por ejemplo
30. N-bromo-acetamida, N-bromo-succinimida, N-cloroacetamida,



22 SEP 1952

261

- N-cloro-succinimida, en el correspondiente 9-alfa-bromo-, o bien 9-alfa-cloro-11-beta-hidroxi-esteroide (IX, o bien X). Convenientemente, se añade en esta reacción una cantidad reducida de un ácido fuerte, preferentemente ácido perclórico. Si se aplica un exceso en ácido hipohalogenoso, entonces los 9-alfa-halogeno-11-beta-hidroxi-esteroides, primariamente formados, pueden ser transformados en los 9-alfa-halógeno-11-ceto-compuestos correspondientes.
- 5.
- Los 9-alfa-halógeno-11-beta-hidroxi-esteroides (IX, o bien X) pueden ser transformados según la invención mediante tratamiento con medios alcalinos, según métodos de por sí conocidos, en los 9-beta-11-beta-oxido-esteroides correspondientes (XI, o bien XII). Como medios alcalinos pueden ser utilizados acetato alcalino o, eventualmente, piridina.
- 10.
- La disociación de los 9-beta, 11-beta-oxido-esteroides XI, o bien XII, en los 9-alfa-fluo-11-beta-hidroxi-esteroides XIII, o bien XIV, es lograda mediante tratamiento con ácido fluorhídrico, preferiblemente a bajas temperaturas, así como en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, o cloroformo, u otro hidrocarburo clorado.
- 15.
- La saponificación del grupo 17-alfa-aciloxi puede llevarse a cabo, antes o después de la disociación del 9-beta, 11-beta-epóxido, con ácido fluorhídrico. Como medios de saponificación son apropiadas las sustancias alcalinas usuales, utilizadas para tales saponificaciones, como vg. hidróxido sódico, o carbonato sódico.
- 20.
- Los 11-hidroxi-esteroides obtenidos según la invención, pueden ser transformados mediante tratamiento de por sí usual con un oxidante moderado en los 11-ceto-esteroides correspondientes. Como oxidantes son apropiados por ejemplo,
- 25.
- 30.



26 32 SEP 5

una mezcla de anhídrido crómico en piridina, ácido cromosulfúrico en acetona o ácido hipohalogenoso.

Todos los compuestos relacionados en el esquema reaccional, hasta el presente no han sido descritos en la literatura.

5.

La 16-metilen-17-alfa-hidroxi-progesterona (I) necesitada como sustancia de partida, puede ser preparada a base de acetato de 16-metil-pregnadienolona. Este compuesto puede ser transformado mediante tratamiento con peróxido de hidrógeno en medio alcalino y subsiguiente oxidación según Oppenauer en la 16-alfa,17-alfa-oxido-16-beta-metil-pregnen-3,20-diona. Por escisión del anillo epoxídico con un ácido fuerte en un disolvente inerte, vg. con ácido p-toluensulfónico en benceno, de ella es obtenida la 16-metilen-17-alfa-hidroxi-progesterona.

10.

15.

Los nuevos compuestos según la invención pueden ser utilizados como medicamentos en la medicina humana. Se prestan particularmente para la aplicación externa local, pudiendo ser elaborados como polvos, pomadas, soluciones, emulsiones o lociones, a cuyo efecto pueden ser añadidas las sustancias auxiliares usuales.

20.

E J E M P L O 1.

a) 11-beta-hidroxilación de I.

En un pequeño recipiente de fermentación son inoculados 15 l de una solución nutritiva a base de 5% extracto de malta, 1% de sacarosa, 0,2% de nitrato sódico, 0,1% de fosfato dipotásico, 0,05% de sulfato de magnesio, 0,05% de cloruro potásico y 0,005% de sulfato de hierro bivalente (pH ajustado a 7,0) con 800 ml de un cultivo de suspensión de *Curvularia lunata* (Wakker) Boadijn, y bajo fuerte aireación

25.

30.



22 SEP

261190

y agitación, incubados a 28°. Después de un crecimiento de 24 horas son edicionados 5,1 g de 16-metilen-4-pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona (I) en 40 ml de dimetilformamida. Después de terminada la transposición el cultivo es extraído a fondo con cloroformo. Los extractos son concentrados y pasados por una columna a base de gel silícico activado. De las fracciones de cromatografía intermedias es obtenida la 16-metilen-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona pura (III, 11-beta-OH). Punto de fusión: 216 - 217°. λ_{max} . 241, $\mu E_1^{1\%}$ cm 454; $(\alpha)_D = 42^\circ$ (cloroformo).

5.
10.

b) 1,2-deshidrogenación de III

En un pequeño recipiente de fermentación son inoculados 15 l de solución nutritiva a base de 1% de extracto de levadura (pH 6,8) con 0,5 l de cultivo de suspensión de Bacillus sphaericus (Colección E. Merck Nr. 1001). El cultivo obtiene bajo continua agitación y aireación a 28° al cabo de unas 11 horas una adición de 7,5 g de 16-metilen-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (III) en 280 ml de metanol. Después de aproximadamente 28 - 33 horas queda terminada la deshidrogenación que es observada mediante cromatografía de papel. El caldo de fermentación es sacudido tres veces con cloroformo y los extractos reunidos son evaporados, a cuyo efecto cristaliza la 16-metilen-1,4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (IV). Punto de fusión 238 - 241°, $(\alpha)_D -37,5^\circ$ (cloroformo); λ_{max} . 243,5 $\mu E_1^{1\%}$ cm 433.

15.
20.
25.

E J E M P L O 2.

a) 11-alfa-hidroxilación microbiológica de I

En un recipiente pequeño de fermentación son inoculados 15 l de una solución nutritiva a base de 5% de glucosa, 0,1% de extracto de levadura, 0,05% de harina de soja,

30.



261190 22 SEP

- 0,3% de nitrato sódico, 0,5% de sulfato de magnesio, 0,001% de sulfato de hierro (II), 1/30 m de tampón de fosfato según Sörensen (pH 5,6), con 800 ml de cultivo de suspensión de *Fusarium* sp. (Colección de E. Merck N° 2083), e incubados
5. bajo fuerte aireación y agitación a 28°. Después de un crecimiento de 24 horas son adicionados 5 g de 16-metilen-4-pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona (I) en 40 ml de dimetilformamida. Al cabo de 48 horas de incubación ulterior bajo las mismas condiciones el cultivo es sacudido tres veces con cloro-
10. formo. Los extractos reunidos son secados y evaporados. Del residuo cristaliza la 16-metilen-4-pregnen-11-alfa,17-alfa-diol-3,20-diona (III, 11-alfa-OH) que puede ser recristalizada de acetona. Punto de fusión: 208 - 210°. λ_{max} 241 m μ ; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 462. $(\alpha)_D - 8,4^\circ$ (cloroformo).
15. b) Deshidratación de III
- 9,2 g de 16-metilen-4-pregnen-11-alfa,17-alfa-diol-3,20-diona (III, 11-alfa-OH) son disueltas en 40 ml de cloroformo y 55 ml de piridina y mezclados bajo enfriamiento con hielo y sacudidas con 11,2 g de cloruro de ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccional queda en reposo durante la noche entonces es vertida en agua, extraída con cloro-
20. formo y elaborada ulteriormente de modo usual. El 11-tosilato cristaliza de la lejía de cloroformo y es recristalizado de metanol. Punto de fusión: 162°; $(\alpha)_D - 2^\circ$ (cloroformo); λ_{max} 229,5 m μ ; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 496. Once g del tosilato son calentados en 125 ml de ácido acético glacial, juntamente con 10,3 g de acetato sódico anhidro, durante 30 minutos bajo reflujo. La mezcla reaccional es vertida en agua, la 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17-alfa-ol-3,20-diona (V) segregada es filtrada
25. por aspiración y recristalizada de ácido acético glacial.
- 30.

22 SEP



261190

Punto de fusión: 227° ; $(\alpha)_D - 23^{\circ}$ (cloroformo); max.
238 m μ ; $E_1^{1\%}$ cm 530.

c) Acetilación de V.

5. A la solución de 20 g de 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17-alfa-ol-3,20-diona (V) en 200 ml de ácido acético glacial son añadidos 40 ml de anhídrido acético y 2 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla queda en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente y es vertida entonces bajo
10. enérgica agitación paulatinamente en agua. La 16-metilen-17-alfa-acetoxi-4,9(11)-pregnadien-3,20-diona (VII), al efecto se precipita en forma cristalina, es filtrada por aspiración y obtenida pura por recristalización de mezcla de éter y acetona. Punto de fusión: $232 - 235^{\circ}$; $(\alpha)_D - 64,0^{\circ}$ (dioxano); λ_{max} 238,5 m μ ; $E_1^{1\%}$ cm 465.

15. d) Acumulación de ácido hipobromoso a VII.

- 5 g de 16-metilen-17-alfa-acetoxi-4,9(11)-pregnadien-3,20-diona (VII) son disueltos en 155 ml de dioxano y 30 ml de agua. La mezcla es mezclada con 2,9 g de N-bromosuccinimida y 1,1 ml de ácido perclórico al 70%, quedando en reposo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Es vertida bajo
20. agitación en agua y el residuo precipitado es filtrado por aspiración. El acetato de 16-metilen-9-alfa-bromo-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona-17 (IX) bruto, así obtenido es ulteriormente elaborado sin purificación.

25. e) Preparación del 9,11-epóxido XI

- El acetato de 16-metilen-9-alfa-bromo-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona-17 bruto (IX) es disuelto en 250 ml de alcohol. La solución es mezclada con 12 g de acetato potásico seco y hervida durante 2 horas bajo reflujo.
30. Bajo agitación se vierte la mezcla en agua y se sacude la



261190

emulsión que se va formando repetidas veces con cloroformo.

La solución de cloroformo es secada y evaporada. El acetato de 16-metilen-9-beta,11-beta-oxido-4-pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona-17 (XI) bruto es obtenido puro mediante recristalización de éter. Punto de fusión 194-196°; $(\alpha)_D - 142,6^\circ$ (dioxano); λ_{\max} 242 m μ ; $E_1^{1\%}$ cm 397.

5.

f) Saponificación de XI

1 g de acetato de 16-metilen-9-alfa,11-beta-oxido-4-pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona-17 (XI) es disuelto en 25 ml de metanol. Por ebullición, bajo simultánea incorporación de nitrógeno, la solución es liberada de oxígeno. Se adiciona una solución, igualmente exenta de oxígeno, de 0,101 g de hidróxido sódico en 2,4 ml de agua, y la mezcla es hervida durante 5 minutos bajo reflujo. La solución es incorporada bajo agitación en agua, acidulada con ácido sulfúrico, y el precipitado segregado es filtrado por aspiración. La 16-metilen-9-beta,11-beta-óxido-4-pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona (XIII) bruta es obtenida pura por recristalización de éter. Punto de fusión 172 - 175°, $(\alpha)_D - 122,6$ grados (cloroformo). λ_{\max} 243 m μ ; $E_1^{1\%}$ cm 398.

10.

15.

20.

g) Escisión de XIII con ácido fluorhídrico

6,8 g de 16-metilen-9-beta,11-beta-oxido-4-pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona (XIII) son disueltos en 68 ml de cloroformo absoluto y enfriados a -60°. La solución es mezclada con 41,4 ml de una mezcla a base de 40 ml de tetrahidrofurano, 15 ml de cloroformo y 36 g de ácido fluorhídrico, dejada reposar durante 4 horas a -30°, y entonces vertida en solución de carbonato sódico hidrogenado. La mezcla es extraída repetidas veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo unidos son secados y evaporados. El residuo, consis-

25.

30.



261190

tente en 9-alfa-fluo-16-metilen-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (XV) bruta es purificado por recristalización de éter. Punto de fusión: $247 - 250^{\circ}$ (alfa)_D + $52,6^{\circ}$ (etanol); λ_{max} . 238,5 m μ ; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 480.

5. h₁) Deshidrogenación microbiológica de XV

De modo análogo al ejemplo 1 b) son deshidrogenados 7,8 g de 9-alfa-fluo-16-metilen-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (XV) con Bacillus sphaericus en la 9-alfa-fluo-16-metilen-1,4-pregnadien-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (XVI). Punto de fusión: $271 - 275^{\circ}$ (alfa)_D + $30,0^{\circ}$ (etanol);

10. λ_{max} . 238,5 m μ ; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 423.

h₂) Deshidrogenación química de XV

2,5 g de 9-alfa-fluo-16-metilen-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (XV) son disueltas juntamente con 2,5 gramos de 2,3-dicloro-5,6-dician-p-benzoquinona en 50 ml de dioxano. La mezcla es hervida bajo reflujo durante 8 horas, seguidamente diluida con cloroformo y sacudida sucesivamente con agua, 22 ml de lejía de sosa 1-n y otra vez con agua. Después de secado y evaporación de la solución es obtenida la 9-alfa-fluo-16-metilen-1,4-pregnadien-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (XVI), descrita en el ejemplo 2 h₁).

15. E J E M P L O 3.

a) 1,2-deshidrogenación microbiológica de I

De modo análogo al ejemplo 2 h₁) o 2 h₂) son deshidrogenados 8,0 g de 16-metilen-4-pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona (I) en la 16-metilen-1,4-pregnadien-17-alfa-ol-3,20-diona (II).

25. b) 11-beta-hidroxilación microbiológica de II

De modo análogo al ejemplo 1 a) se prepara, partiendo de 16-metilen-1,4-pregnadien-17-alfa-ol-3,20-diona (II), la 16-metilen-1,4-pregnadien-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona

30.

22 SEP



(IV, 11-beta-OH), idéntica al producto obtenido según 1 b).

E J E M P L O 4.

261130

a) Oxidación de III

5. 2,3 g de 16-metilen-4-pregnen-11-alfa,17-alfa-diol-3,20-diona (III, 11-alfa-OH) son disueltos en 23 ml de piridina absoluta y mezclados a 0° con una mezcla de 2,3 g de anhídrido crómico y 23 ml de piridina. Al cabo de 12 horas la mezcla reaccional es vertida en 250 ml de éster acético, el precipitado es filtrado por aspiración y bien lavado con éster acético. Las soluciones de éster acético reunidas son concentradas, a cuyo efecto cristaliza la 16-metilen-4-pregnen-17-alfa-ol-3,11,20-triona (XIX). λ_{max} . 238 mp.
- 10.

15. Igualmente se puede transformar por oxidación la 16-metilen-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (III, 11-beta-OH) en la 16-metilen-4-pregnen-17-alfa-ol-3,11,20-triona (XIX).

b) Oxidación de XV

20. 4,2 g de 9-alfa-fluo-16-metilen-4-pregnen-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (XV) son disueltos en 50 ml de piridina absoluta y mezclados a 0° con una mezcla de 4,2 g de anhídrido crómico y 42 ml de piridina. Al cabo de 12 horas la mezcla reaccional es vertida en 500 ml de éster acético, el precipitado es filtrado por aspiración y bien lavado con éster acético. Las soluciones de éster acético reunidas son concentradas, al efecto cristaliza la 9-alfa-fluo-16-metilen-4-pregnen-17-alfa-ol-3,11,20-triona (XVII).
- 25.



22 SEP

26 1 90

c) Oxidación de XVI

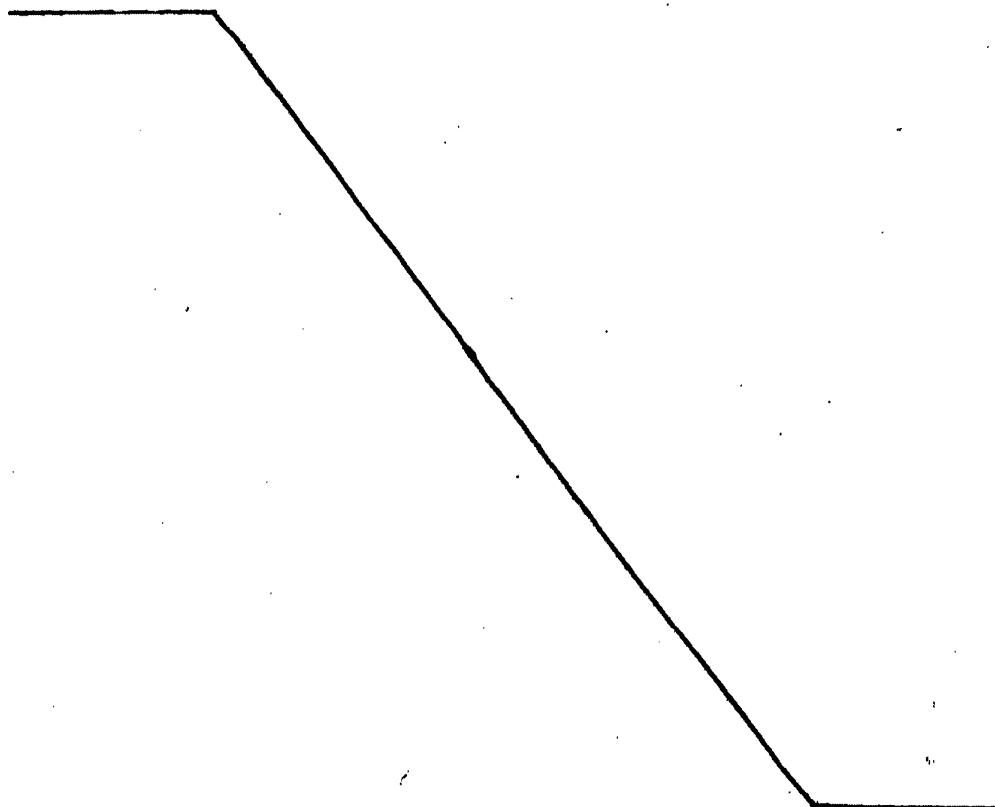
De modo análogo al ejemplo 4 b) puede ser preparada a base de 9-alfa-fluo-16-metilen-1,4-pregnadien-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona (XVI) la 9-alfa-fluo-16-metilen-1,4-pregnadien-19-alfa-ol-3,11,20-triona (XVIII).

5.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

10.

= . =





N O T A

261190

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridades alemanas núms M 42 831 del 23 de Septiembre de 1959 y M 44 703 del 18 de Marzo de 1960, existiendo en ambas unidad de invención:

5.

1. Procedimiento para la preparación de 16-metil-

len-esteroides, caracterizado porque se transforma la 16-

10.

metilen-17-alfa-hidroxi-progesterona (I) mediante tratamien-

to con un microorganismo de acción 11-hidroxiladora en la

16-metilen-11,17-alfa-dihidroxi-progesterona (III) y porque

15.

se transforma este compuesto (III) para la preparación del

pertinente 9-alfa-fluocompuesto mediante la acción de un

medio de deshidratación en la 16-metilen-17-alfa-hidro-

20.

xi-9(11)-dehidroprogesterona (V), y porque se trata este

compuesto (V) después de la acilación del grupo 17-alfa-

hidroxilo sucesivamente con ácido hipohalogenoso, con un

medio que disocia haluro de hidrógeno y ácido fluorhídri-

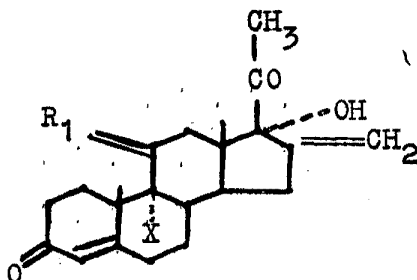
co, y porque se transforma por saponificación en cualquier

fase reaccional de modo conocido el grupo 17-aciloxi y/o

porque se introduce eventualmente un enlace doble-1,2

y/o porque se transforma un grupo 11-hidroxilo en un gru-

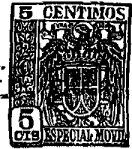
po 11-ceto, bajo formación de un compuesto de fórmula



en la que

R₁ = alfa-H, beta-OH, u = 0

X = H, o F



22 SE

261190

y puede estar presente un enlace doble en posición-1,2.

2. Procedimiento para la preparación de 16-metil-
len-esteroides.

5. Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria que consta de quince hojas foliadas y escritas a máquina
por una sola de sus caras, acompañadas de tres láminas de
dibujos.

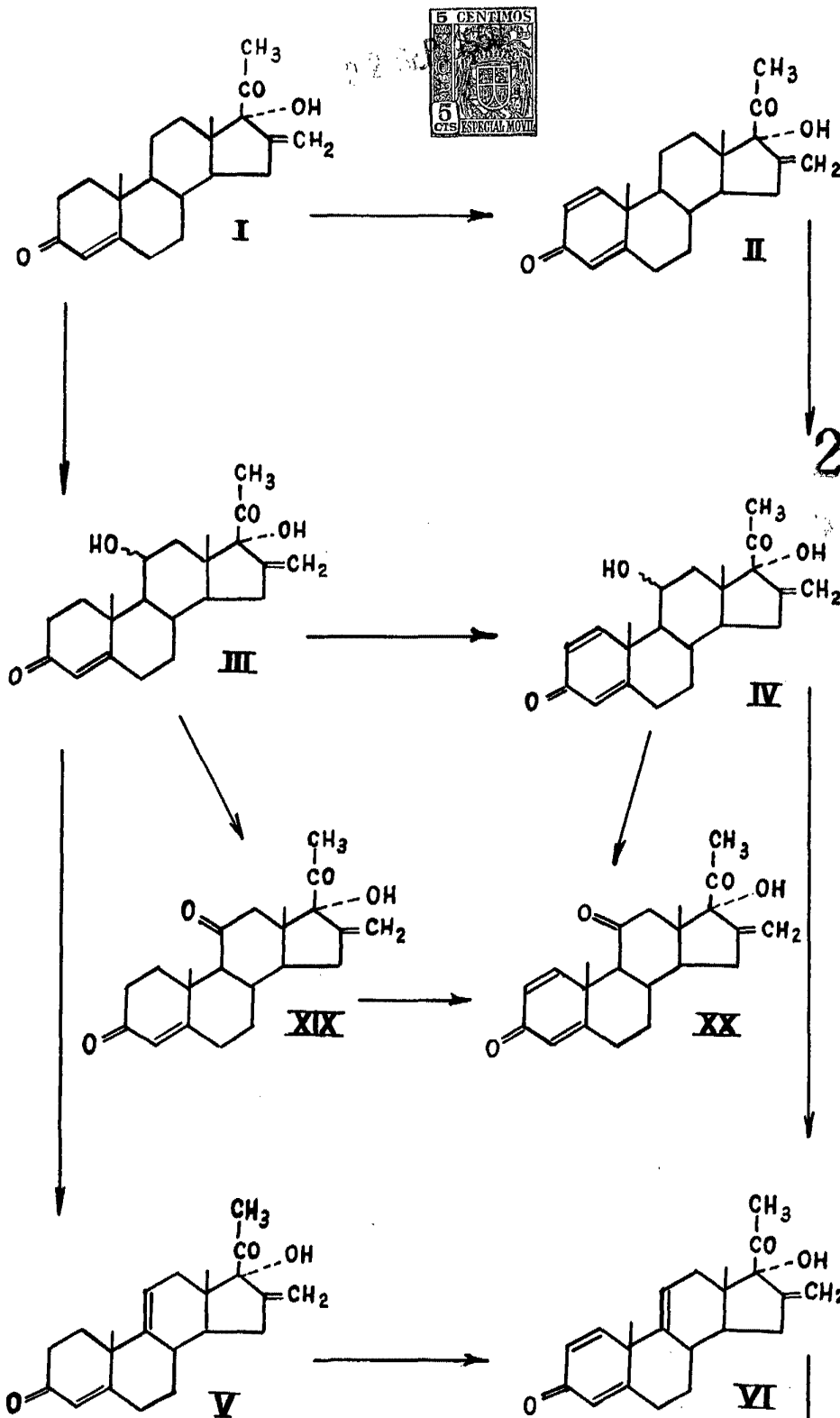
Madrid, a 22 de septiembre de 1960.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

10.

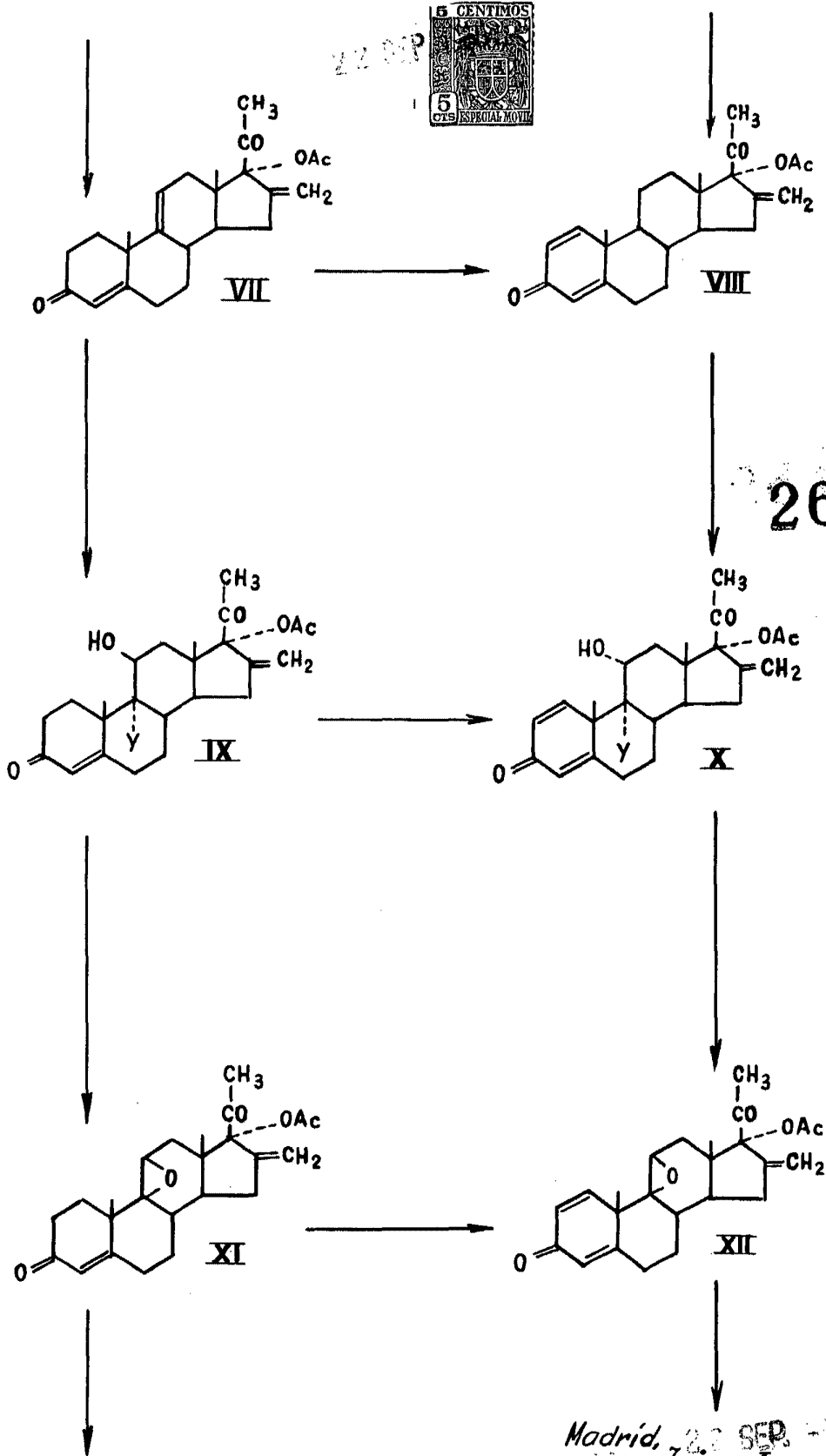
p. a.

RECEIVED SEP 22 1960

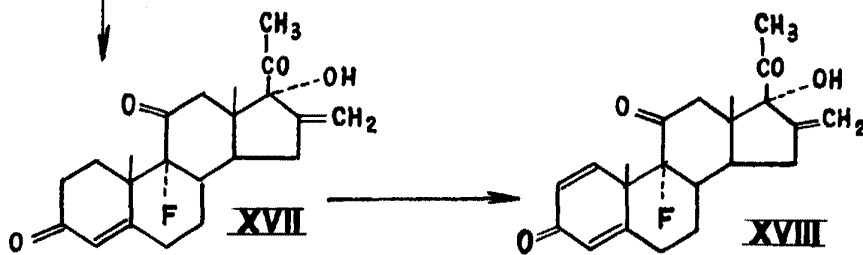
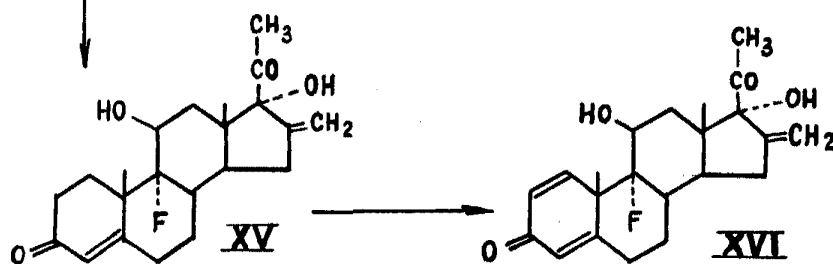
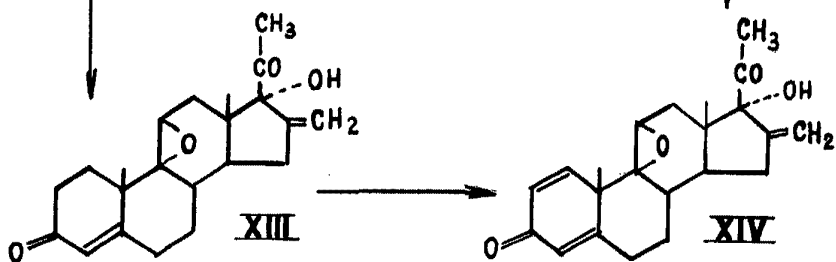


261190

Madrid, 22 SEP. 1960
p.p. Jaime Isern



Madrid, 22 SEP. 1960
p.p. Jaime Isern



261190

Y = CL, Bv

Madrid, 1960
p.p. Jaime Isern