

269111

PATENTE DE INVENCION

13 JUN



269111

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN METODO PARA PRODUCIR NUEVOS Y TERAPEUTICAMENTE UTILIZABLES  
DERIVADOS DE 19-NOR-TESTOSTERONA".-

-----

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad  
danesa, domiciliada en 11 Ballerup Byvej,  
BALLERUP (Dinamarca).-

Inventor: D. Poul BORREVANG, de nacionalidad danesa, residente  
en 98 Taebvej, Vanløse, COPENHAGUE.-

-----

2691

Lovens Kemiske  
Caso 269

- 1 -



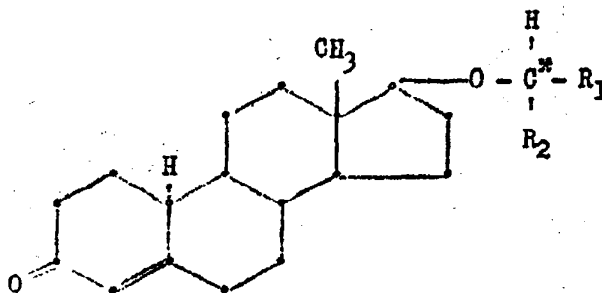
13 JUL 1961

269111

La presente invención se relaciona con un método para producir nuevos y terapéuticamente utilizables derivados de 19-nor-testosterona.

Más específicamente, la presente invención provee un método para producir 17-hemiacetales y ésteres de 17-hemiacetal de 19-nor-testosterona;

5. teniendo estos derivados la fórmula estructural general:



10.

donde  $R_1$  es un grupo alifático que puede contener, como sustituyentes, uno  
3251 o más átomos de halógeno, grupos aromáticos que incluyen un grupo fenoxilo,  
MA/EM o grupos heterocíclicos, y  $R_2$  es un grupo hidroxilo o un grupo éster.



13

- 2 -

269111

En la fórmula precedentes, el asterisco que subraya el átomo de carbono del grupo hemiacetal, indica la falta de simetría en dicho grupo, por lo cual los compuestos producidos mediante el método de la presente invención puede existir en dos formas estereoisoméricas.

5. En algunos casos, ambas formas se producen con rendimientos substanciales y se las puede separar y purificar individualmente. En otros casos, se produce una de las dos formas estereoisoméricas posibles, con un rendimiento substancial, obteniéndola como producto único.

10. Dichas formas estereoisoméricas de un hemiacetal o éster de hemiacetal, producidas por el método de la presente invención, son distinguibles por sus puntos de fusión y, cuando se describan ambas formas de un derivado en la descripción que sigue, se denominarán la forma de "punto de fusión más alto" y forma de "punto de fusión más bajo", respectivamente.

15. Los 17-hemiacetales de 19-nor-testosterona y los ésteres de 17-hemiacetal de la misma, tienen propiedades androgénicas y anabólicas, y en lo que se refiere a ambas formas estereoisoméricas de los derivados, han demostrado ejercer iguales actividades biológicas, aunque su potencia puede diferir un poco.

20. Particularmente con respecto a su uso en terapia clínica, la actividad anabólica de los compuestos resulta interesante. Para fines terapéuticos, se puede administrar estos compuestos peroralmente, o de preferencia se los administra como inyecciones, por ejemplo de un aceite apropiado que contiene el hemiacetal libre o uno de sus ésteres, ya sea en la forma disuelta o en la forma dispersada, o se los puede administrar como inyecciones de una suspensión acuosa del derivado cristalino, para lo cual se
- 25.



269111

usa preferentemente los ésteres de hemiacetal como componente terapéuticamente activo, puesto que son más estables en presencia de agua que los mismos hemiacetales libres.

- De acuerdo con ensayos llevados a cabo con referencia a la presente invención, se ha comprobado que cuando se transforma el grupo 17-hidroxilo de 19-nor-testosterona a un grupo hemiacetal o a un grupo éster de hemiacetal, ciertos derivados, así obtenidos, son capaces de ejercer un efecto más prolongado que por ejemplo el fenil propionato de 19-nor-testosterona u otros ésteres de 19-nor-testosterona, cuando se los administra como inyecciones en una de las formas mencionadas más arriba.

- Este defecto ha sido demostrado sobre ratas macho castradas en un experimento en el cual cada animal de un cierto grupo de ratas recibió una sola inyección de 3 mg de furanato de 19-nor-testosterona-cloral-hemiacetal (forma de punto más bajo de fusión) disuelto en aceite, cada animal de otro grupo una sola inyección de 3 mg de la misma substancia bajo la forma de una suspensión acuosa de cristales, y cada animal del grupo testigo una sola inyección de 3 mg de fenil propionato de 19-nor-testosterona disuelto en aceite.

- Se mató 10 animales de cada grupo a 1, 2, 3, 4 y 8 semanas después de haber recibido la inyección, y se usó el peso medio de los levator ani, obtenidos de los animales disecados del grupo, como medida de la actividad anabólica del compuesto esteroide en cuestión.

- Los valores indicados en la siguiente tabla muestran dicho peso en miligramos, demostrando el efecto más prolongado del furanato de 19-nor-testosterona-cloral-hemiacetal (forma de punto más bajo de fusión) en com-



269111

paración con el efecto del fenil propionato de 19-nor-testosterona.

TABLA

		Peso del levator ani (mg) después de			
		<u>1 semana</u>	<u>2 semanas</u>	<u>4 semanas</u>	<u>8 semanas</u>
5.	Fenil propionato de 19-nor-testosterona 3 mg en aceite	27,7	35,5	19,7	18,1
10.	Furanato de 19-nor-testosterona-cloral-hemiacetal (forma de punto más bajo de fusión), 3 mg en aceite	26,9	43,9	49,9	31,5
	La misma substancia, 3 mg en s suspensión acuosa partículas de 10 $\mu$	29,3	40,2	29,2	25,4

Además, se demostró, mediante experimentos con animales, que la relación entre las potencias anabólica y androgénica de la 19-nor-testosterona, contenida en ciertos hemiacetales y ésteres de hemiacetales, cambia en un sentido muy deseable.

Así, por ejemplo, la potencia anabólica del acetato de 19-nor-testosterona-cloral-hemiacetal (forma de punto más alto de fusión) es igual a la del fenil propionato de 19-nor-testosterona, mientras que la potencia androgénica de dicho acetato de hemiacetal alcanza solamente a 60 % de la de la substancia de referencia, de modo que el acetato de 19-nor-testosterona-cloral-hemiacetal resulta particularmente apropiado para el tratamiento de pacientes quirúrgicos con la intención de abreviar su período de convalecencia, para lo cual es deseable una baja potencia androgénica de la droga utilizada.

En el método de la presente invención, se hace reaccionar 19-nor-testosterona con un aldehído alifático que puede contener, como sustitu-



- yentes, uno o más átomos de halógeno, grupos aromáticos que incluyen un grupo fenoxilo, o grupos heterocíclicos, o con un derivado reactivo del aldehído, después de lo cual se aísla y se purifica el hemiacetal así obtenido, o una o ambas de sus formas estereoisoméricas o, si se desea ésteres, se hace
5. reaccionar adicionalmente el hemiacetal, obtenido mediante la precedente reacción, con un agente acilante que contiene el grupo acilo que corresponde al ácido con el cual debe esterificarse dicho hemiacetal, después de lo cual se aísla y se purifica el éster de hemiacetal así obtenido, o una o ambas de sus formas estereoisoméricas, o se puede esterificar individualmente las
10. formas separadas estereoisoméricas del hemiacetal libre.

- Se puede llevar a cabo la reacción en una solución diluida de los componentes, por ejemplo disolviendo la 19-nor-testosterona en un solvente apropiado y agregando el aldehído o se puede usar el aldehído mismo como solvente, después de lo cual se deja reposar la mezcla a una temperatura
15. apropiada durante el período de tiempo necesario para producir la reacción deseada. Si la temperatura es aproximadamente 20 °C, se podrá completar la reacción dentro de unas pocas horas, o bien dejando reposar durante la noche.

- Como solventes apropiados se puede mencionar, por ejemplo, el benceno, tolueno, éter, dioxano, piridina o solventes similares.
- 20.

- Según se sabe, se puede hacer reaccionar los aldehídos y alcoholes bajo condiciones apropiadas, de manera de producir acetales o hemiacetales con altos rendimientos, y se puede usar muchos aldehídos en el método de la presente invención. Se sabe además que, mediante reacción con agua, se trans
25. forma algunos aldehídos a hidratos, siendo ésta reacción análoga a la for-

13 JUN 1951



- 6 -

mación de acetales o hemiacetales, de manera que los aldehidos, capaces de formar hidratos, suelen también ser capaces de formar acetales o hemiacetales.

5. Sin embargo, los aldehidos preferidos como materias primas en el método de la presente invención, son el cloral, bromal, fluoral u otros aldehidos alifáticos halogenados, por ejemplo el butil cloral ( $\alpha,\alpha,\beta$ -triclorobutiraldehido), y aldehidos alifáticos heterocíclicos substituidos, por ejemplo fenoxiacetaldehido y piridinaldehido.

10. En el método de la presente invención, se puede agregar el aldehido en cantidades equivalentes a la 19-nor-testosterona, o se puede agregar un exceso del aldehido. Además, se puede usar el aldehido bajo la forma de uno de sus derivados reactivos, para lo cual son particularmente apropiados los hidratos. Por ejemplo, se puede substituir el cloral, bromal o fluoral por hidrato de cloral, hidrato de bromal o hidrato de fluoral, respectivamente.

15. Si se lleva a cabo la reacción en la manera descripta más arriba, la 19-nor-testosterona se disolverá por lo general en la mezcla de reacción después de sacudir durante un instante. Durante la reacción, el hemiacetal puede precipitarse o se lo puede precipitar después del término de la reacción agregando a la mezcla un componente que reduce la solubilidad del producto de reacción.

20. Cuando se produce una de las dos formas estereoisométricas posibles del hemiacetal con un rendimiento predominante, la cantidad menor de la otra forma se perderá por lo general en la mezcla de reacción a partir de la cual se precipita el hemiacetal, y el hemiacetal crudo así obtenido

25.



se purifica fácilmente por simple cristalización.

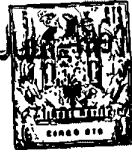
5. En cambio, si dicha reacción da por resultado rendimientos substanciales de ambas formas estereoisométricas, se las puede separar, por ejemplo exponiendo el hemiacetal crudo a varias subsiguientes cristalizaciones, usando para ello solventes apropiados o mezclas de solventes, con lo cual se obtiene por lo menos una de ambas formas y, si así fuera conveniente, se aísla la otra forma evaporando los licores madre y purificando el residuo.

10. En algunos casos, la purificación de los derivados o el proceso de separar ambas formas, se ve facilitado al esterificar los grupos hidroxilo libre contenidos en el grupo hemiacetal antes del proceso de cristalización, siendo los ésteres capaces en muchos casos de cristalizar con mayor facilidad que los correspondientes homiacetales libres.

15. Además, algunos ésteres tienen propiedades que son útiles para fines terapéuticos particulares, dependiendo en muchos casos la utilización de la actividad fisiológica del compuesto esteroide, de la forma de administración que se usa.

20. Por ejemplo, por esterificación del grupo hidroxilo libre del grupo hemiacetal, se puede formar ésteres levemente solubles en agua que tienen propiedades particularmente favorables con respecto a efecto prolongado, según se mencionó más arriba.

25. Por otra parte, por esterificación del grupo hidroxilo libre del grupo hemiacetal con, por ejemplo, aminoácidos o uno de los grupos carboxilo del ácido succínico, se produce ésteres cuyas sales con ácidos o bases, respectivamente, son fácilmente solubles en agua.



- Los grupos ácidos preferidos como constituyentes de ésteres de hemiacetales producidos de acuerdo con el método de la presente invención, son por ejemplo los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ciclopentil-propionilo, fenil-propionilo, furoilo, enantilo, glicilo, succinilo y glutarilo, o grupos similares.
- 5.

Se ilustrará ahora la presente invención mediante los siguientes ejemplos.

13 JUL



EJEMPLO I

19-Nor-testosterona-17-cloral hemiacetal (forma de punto de fusión más alto)

- Se agrega 2,7 g de 19-nor-testosterona a una solución de 1,7 g de cloral anhidro en 10 ml de benceno seco. Después de un par de minuto se obtiene una solución clara, y después de aproximadamente 10 min la solución
5. se solidifica completamente. Después de reposar durante aproximadamente otros 10 min, se filtra la sustancia sólida y se lava con un poco de benceno y éter de petróleo. Después de secar a la temperatura ambiente, se obtiene 3,6 g de la sustancia deseada. Por recristalización a partir de acetato de etilo la sustancia tiene p.f. = 184-186 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 mμ (en etanol),  $\epsilon = 17.400$ .
- 10.

Calculado: C, 56,95 ; H, 6,45 ; Cl, 25,22

Hallado: C, 57,19 ; H, 6,52 ; Cl, 25,22

EJEMPLO II

19-nor-testosterona-17-cloral hemiacetal (forma de punto de fusión más alto)

- Se disuelve 6,5 g de 19-nor-testosterona en 26 ml de cloral anhidro, y se sacude la mezcla. Después de 2 min una sustancia comienza a precipitarse, y después de sacudir durante otros 15 min la sustancia así precipitada se aísla por filtración. Se lava la torta de filtro con benceno y luego se seca. El producto así obtenido es idéntico que el preparado en el
- 15.
20. Ejemplo I.

EJEMPLO III

Acetato de 19-nor-testosterona-17-cloral hemiacetal (forma de punto de fusión más alto)

- Se disuelve 2,0 g de 19-nor-testosterona-17-cloral hemiacetal en
- 25.

43



20 3 1 1 2

- una mezcla de 6 ml de piridina seca y 6 ml de anhídrido acético. Después de reposar durante 17 hr a la temperatura ambiente, se evapora la solución bajo presión reducida sobre un baño de vapor hasta la consistencia de un jarabe. Se disuelve el residuo por calentamiento en etanol al 96 % y después de reposar en una heladera se filtra los cristales precipitados, se lava con un poco de etanol al 96 % y se seca a la temperatura ambiente. Se obtiene así 1,1 g de la substancia deseada. Por recristalización a partir de etanol al 96 % la substancia tiene p.f. = 150-151 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 239 mμ (en etanol),  $\epsilon = 17.400$ .
- 5.
10.           Calculado: C, 56,97 ; H, 6,30 ; Cl, 22,93  
               Hallado:    C, 56,96 ; H, 6,56 ; Cl, 22,68
- Substituyendo anhídrido acético por anhídrido propiónico, se prepara el propionato de 19-nor-testosterona-17-cloral hemiacetal, siguiendo el método descrito más arriba, teniendo el propionato así obtenido p.f. = 102-104 °C y un máximo a 239 mμ en el espectro ultravioleta ( $\epsilon = 16.800$ ).
- 15.

EJEMPLO IV

Isobutirato de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal

- Se disuelve 6,3 g de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal, preparado tal como se describió en el Ejemplo I, en 15 ml de piridina. Se enfría la solución a una temperatura de -20 °C, después de lo cual, en una atmósfera de nitrógeno, se agrega por gotas 3 g de cloruro de ácido isobutírico. Se agita la mezcla de reacción durante 15 min a -20 °C y luego se coloca en un refrigerador que tiene una temperatura de + 2 °C, en el cual se deja reposar durante 2 días.
- 20.
25.           Se agrega luego a la mezcla de reacción una mezcla de 100 ml de



269111

5. éter y 100 ml de acetato de etilo, y se extracta la fase orgánica dos veces con 50 ml de ácido sulfúrico 2N, una vez con agua, dos veces con 50 ml de hidróxido de sodio, 2N y finalmente con agua. Después de secar la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evapora bajo presión reducida hasta sequedad y se recristaliza el residuo aceitoso a partir de metanol al 80 %. La substancia cristalina contiene 1 mol de metanol cristalino y tiene p.f. = 85-87 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 239 m $\mu$  ( $\epsilon = 16.900$ ).

Calculado: C, 57,31 ; H, 7,12 ; Cl, 20,30

Hallado: C, 57,39 ; H, 7,03 ; Cl, 21,19

10.

EJEMPLO V

Furanato de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal (forma de punto de fusión más bajo)

15. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, pero substituyendo cloruro de ácido isobutírico por cloruro de furoilo, se obtiene un furanato que tiene p.f. = 121-122 °C después de recristalización a partir de etanol al 96 %. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 246 m $\mu$ . ( $\epsilon = 26.800$ ).

Calculado: C, 58,20 ; H, 5,67 ; Cl, 20,62

Hallado: C, 57,97 ; H, 5,71 ; Cl, 20,54

20.

EJEMPLO VI

Formiato de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal

25. Se disuelve 3 g de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal, preparado como se describe en el Ejemplo I, en 15 ml de piridina, después de lo cual se agrega una mezcla de 7,5 ml de anhídrido acético y 2,8 ml de ácido fórmico que se dejó reposar durante 24 hr. Se deja reposar la mezcla de





269111

fenoxiacetaldehído hemiacetal, se produce el formiato que tiene p.f. = 173-175 °C.

Calculado: C, 73,94 ; H, 7,82

Hallado: C, 73,91 ; H, 7,96

5.

EJEMPLO VIII

19-nor-testosterona-17-(piridina-4-aldehído) hemiacetal

Se disuelve 2,0 g de 19-nor-testosterona aproximadamente a 50 °C en 3,5 ml de piridina-4-aldehído. Después de reposar durante la noche, se filtra los cristales precipitados y se lava con un poco de éter. Después de secar al aire a la temperatura ambiente, se obtiene 1,1 g de la substancia deseada. Por recristalización a partir de acetona la substancia tiene p.f. = 135-138 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 mμ (en etanol),  $\epsilon = 19.000$ .

10.

Calculado: C, 75,56 ; H, 8,19 ; N, 3,67

15.

Hallado: C, 75,55 ; H, 8,27 ; N, 3,68

EJEMPLO IX

19-nor-testosterona-17-butilclorol hemiacetal

Se agrega 2,7 g de 19-nor-testosterona a una solución de 2,0 g de butilclorol ( $\alpha,\alpha,\beta$ -tricloro-butiraldehído) en 10 ml de benceno seco, con lo cual se obtiene inmediatamente una solución clara. Después de reposar durante 2 1/2 hr a la temperatura ambiente, se agrega 30 ml de éter y se vierte la solución en éter de petróleo. Después de reposar durante un rato la substancia se cristaliza, se filtra y se lava con una pequeña cantidad de éter de petróleo. Después de secar al aire a la temperatura ambiente, se obtiene 1,6 g de la substancia deseada. Por recristalización a partir de acetato

20.

25.



de etilo, se obtiene un punto de fusión de 154-156 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon = 17.400$ .

Calculado: C, 58,74 ; H, 6,96 ; Cl, 23,64

Hallado: C, 58,56 ; H, 7,09 ; Cl, 23,71

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo III, se prepara acetato de 19-nor-testosterona-butirilcloral hemiacetal que tiene p.f. = 133-136 °C y un máximo en el espectro ultravioleta a 240 m $\mu$  ( $\epsilon = 17.200$ ).

Calculado: C, 58,60 ; H, 6,76 ; Cl, 21,63

Hallado: C, 58,69 ; H, 6,88 ; Cl, 21,48

10.

EJEMPLO X

19-nor-testosterona-cloral hemiacetal (forma de punto de fusión más bajo)

- Se disuelve 6,5 g de 19-nor-testosterona en 10 ml de piridina, después de lo cual se agrega 10 ml de cloral anhidro. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hr, se agrega 80 ml de agua y se continúa la agitación durante otra 1/2 hr. Se decanta la fase acuosa a partir de la solución aceitosa que se precipita, y se recristaliza la sustancia luego a partir de 15 ml de acetona. Se filtra los cristales así obtenidos y se lava la torta de filtro con una mezcla de acetona y éter de petróleo (1:1) y se seca. El compuesto deseado así obtenido tiene p.f. = 169-172 °C y es un isómero igual al preparado en el Ejemplo I.

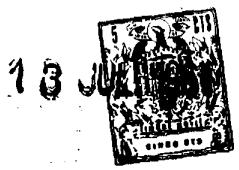
20.

EJEMPLO XI

Acetato de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal (forma de punto de fusión más bajo)

- Se esterifica la sustancia preparada en el Ejemplo X siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo III, con lo cual se obtiene la

25.



269111

substancia deseada que después de recristalización a partir de acetato de etilo tiene p.f. = 132-135 °C y un máximo en el espectro ultravioleta a 240 mμ ( $\epsilon = 16.600$ ),  $[\alpha]_D^{20} = + 27,3^\circ$  en  $\text{CHCl}_3$ .

Calculado: C, 56,96 ; H, 6,30 ; Cl, 22,95

5. Hallado: C, 56,88 ; H, 6,46 ; Cl, 22,78

Este compuesto es un isómero del descrito en el Ejemplo III.

EJEMPLO XII

Furanato de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal (forma de punto de fusión más alto)

10. La substancia preparada tal como se describió en el Ejemplo X, se esterifica como se describió en el Ejemplo V, obteniéndose el furanato deseado que tiene p.f. = 229-233 °C y un máximo en el espectro ultravioleta a 245 mμ ( $\epsilon = 26.400$ ).

Calculado: C, 58,20 ; H, 5,67 ; Cl, 20,62

15. Hallado: C, 58,16 ; H, 5,72 ; Cl, 20,54

La substancia así obtenida es un isómero de la descrita en el Ejemplo V.

20. Por evaporación a sequedad de los licores madre obtenidos en dicho Ejemplo V, y recristalización del residuo a partir de éter, se puede obtener también la forma de punto de fusión más alto del furanato de 19-nor-testosterona-cloral hemiacetal que tiene un punto de fusión de 221-226 °C, que después de recristalización de la substancia a partir de etanol al 99 % sube a 229-233 °C.

EJEMPLO XIII

25. 19-nor-testosterona-bromal hemiacetal



269111 13

- 16 -

En atmósfera de nitrógeno, se mezcla 2,7 g de 19-nor-testosterona en 5 ml de benceno seco y 3,2 g de bromal. El compuesto esteroide se disuelve inmediatamente, pero después de 5 min la mezcla de reacción se vuelve parcialmente sólida debido a la precipitación del hemiacetal. Se filtra la  
5. substancia precipitada y se lava la torta de filtro con una pequeña cantidad de éter. Después de socar y recrystalizar la substancia a partir de acetona, se obtiene el hemiacetal desecado que tiene p.f. = 90-92 °C.

Calculado: C, 43,26 ; H, 4,90 ; Br, 43,19

Hallado: C, 43,03 ; H, 5,08 ; Br, 42,91

269111

NOTA

269111

13

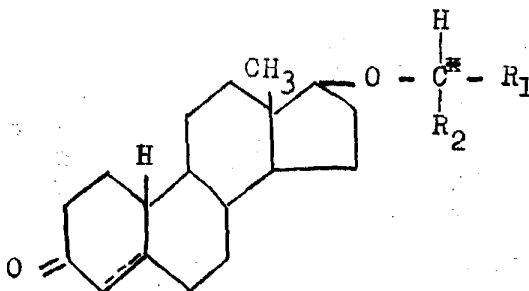


La Patente de Invención que se solicita en España por veinte años, según la vigente Legislación, con prioridad de la patente inglesa nº 24.462/1960 de 13 de Julio de 1960, a nombre de Knud Abildgaard, cuyo Nombre Comercial es LØVENS

- 5. KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED, deberá recaer sobre: "UN METODO PARA PRODUCIR NUEVOS Y TERAPEUTICAMENTE UTILIZABLES DERIVADOS DE 19-NOR-TESTOSTERONA", según las siguientes,

REIVINDICACIONES

- 10. 1ª.- Un método para producir nuevos y terapéuticamente utilizables derivados de 19-nor-testosterona hemiacetales y ésteres de los mismos que tienen la fórmula estructural:



- 15. donde R<sub>1</sub> es un grupo alifático que puede contener como sustituyentes uno o más átomos de halógeno, grupos aromáticos incluyendo un grupo fenoxilo o grupos heterocíclicos, y R<sub>2</sub> es un grupo hidroxilo o un grupo éster, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 19-nor-testosterona con un aldehido alifático
- 20. que puede contener como sustituyentes uno o más átomos de halógenos, grupos aromáticos que incluyen un grupo fenoxilo, o grupos heterocíclicos, o con un derivado reactivo del aldehido, después de lo cual se aísla y purifica el hemiacetal así obtenido o una o ambas de sus formas estereoisoméricas, o, si se desea ésteres,



269111

se hace reaccionar adicionalmente el hemiacetal, obtenido mediante la precedente reacción, con un agente acilante que contiene el grupo acilo que corresponde al ácido con el cual se debe esterificar dicho hemiacetal, después de lo cual se aísla y purifica el éster de hemiacetal así obtenido, o una o ambas de sus formas estereoisoméricas, o se puede esterificar individualmente las formas separadas estereoisoméricas del hemiacetal libre.

5. 2º.- "UN METODO PARA PRODUCIR NUEVOS Y TERAPEUTICAMENTE UTILIZABLES DERIVADOS DE 19-NOR-TESTOSTERONA", según 1ª reivindicación, en el cual se agrega el aldehído utilizado bajo la forma de su hidrato.

10. 3º.- "UN METODO PARA PRODUCIR NUEVOS Y TERAPEUTICAMENTE UTILIZABLES DERIVADOS DE 19-NOR-TESTOSTERONA".-

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de dieciocho hojas escritas a máquinas por una sola cara.

Madrid, a 13 de Julio 1961.-

LØVENS KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED,

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABREIZO

*F.F.*