

P.- 23.382

691F/E

97 FNE 1963

22



281945

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINIE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida  
en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia.

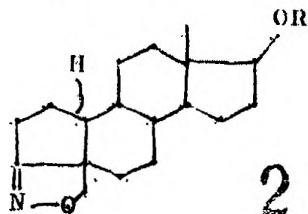
por:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS 17 BETA-OR  
A-NOR B-HOMO ISOXAZOLO (3,5,6-c,d)  $\triangle$ <sup>5</sup>-10 xi-  
ESTRENOS "

---

La presente invención tiene por objeto un  
procedimiento de preparación de derivados esteroides con  
ciclos modificados y sustituyentes heterocíclicos y, mas  
en particular, de derivados esteroides A-nor D-homo sobre  
5 los carbonos 3 y 6 en los cuales está injertado un ciclo  
isoxazol.

Estos nuevos compuestos pueden estar re-  
presentados por la fórmula I, considerada en el terreno -  
teórico como la mas plausible en cuanto a la posición res  
10 pectiva del nitrógeno y del oxígeno del heterociclo:



281 945

I

5

En esta fórmula R representa hidrógeno o un radical acilo inferior. Los compuestos así aludidos serán denominados 17beta-OR isoxazolo-/3,5,6-c,d/A-nor B-homo  $\Delta^5$ -10 xi-estrenos.

10

Los productos obtenidos por el procedimiento según la invención, poseen propiedades útiles y están dotados especialmente de una actividad testosterónica y, particularmente, anabolizante.

15

El procedimiento de preparación de estos compuestos está resumido por el esquema de reacción adjunto.

20

Está caracterizado esencialmente por que se hace reaccionar la hidroxilamina sobre un 17beta-OR 3,6-dioxo A-nor B-homo 5xi, 10 xi-estrano, II, se cicla el 17beta-OR 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano resultante, III, con ayuda de un agente deshidratante, y se obtiene un 17beta-OR A-nor B-homo isoxazolo/3,5,6-c,d/  $\Delta^5$ -10xi-estrano, I.

25

La preparación de los 17beta-OR 3,6-dioxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano puede ser realizada a partir de un 17beta-OR 5-oxo  $\Delta^{5(10)}$ -estrano como se describe, a título puramente indicativo, más adelante.

30

Se efectúa la condensación de la hidroxilamina con un 17beta-OR 3,6-dioxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-



estrano, II, calentando éste con, por lo menos, un equi-  
valente molecular de hidroxilamina, o de una de sus sa-  
les, en un disolvente inerte, a una temperatura compren-  
dida entre alrededor de 50 y 150°C.- El disolvente iner-  
5 te es de preferencia un alcohol inferior, tal como meta-  
nol o etanol, un ácido orgánico inferior, por ejemplo, -  
ácido acético o ácido propiónico, o una mezcla de un al-  
cohol y un ácido.

La condensación con hidroxilamina condu-  
10 ce a uno de los isómeros syn o anti posibles del 17be-  
ta-OR 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano --  
(compuestos de la fórmula IIIA y IIIB) sin que sea po-  
sible determinar actualmente las estructuras respectivas  
de estos dos compuestos.

15 El 17beta-OR 3-oximino 6-oxo A-nor B-ho-  
mo 5xi, 10xi-estrano obtenido por condensación con hidro-  
xilamina, puede ser ciclado directamente en isoxazolo de-  
rivado I, pero es ventajoso isomerizar al nivel del ni-  
trógeno antes de esta ciclación.- La isomerización se -  
20 obtiene por medio de ácidos orgánicos en frío, tales co-  
mo ácido fórmico, piválico, etc.

Por otra parte, el ácido fórmico a tem-  
peratura más elevada puede jugar el papel de un agente -  
de ciclación, de tal manera que basta calentar la mezcla  
25 de isomerización para obtener el compuesto I.

Sin embargo, los mejores rendimientos -  
se obtienen por ciclación, después de la isomerización,-  
por medio de oxicloruro de fósforo.- Se opera de prefe-  
rencia en piridina, y se conduce la reacción a temperatu-  
30 ras situadas entre menos 10 y + 10°C.

281945



La materia prima utilizada en el Ejemplo 1, el 17beta-acetoxi 3,6-dioxo A-nor B-homo 5-xi, 10xi-estrano, se prepara como se describe a continuación, a título puramente indicativo.

5 Preparación del 17beta-acetoxi 3,6-dioxo A-nor B-homo 5xi, 10xi estrano (II con R=COCH<sub>3</sub>)

Etapa A: Ozonización

10 Se disuelven 4,2 gramos de 17beta-acetoxi 3-oxo  $\Delta^{5(10)}$ -estreno en una mezcla de 17 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 20 cm<sup>3</sup> de metanol, se enfría a -70<sup>o</sup> y se hace burbujear ozono en la solución durante una hora y -- veinte minutos.- Se expulsa el exceso de ozono por una -- corriente de nitrógeno, se añaden después, gota a gota, -- 2,1 cm<sup>3</sup> de fosfito de trimetilo.- Seguidamente, se deja\_ 15 que aumente la temperatura hasta 0<sup>o</sup>, se añade agua oxigenada para destruir el exceso de fosfito de trimetilo, después 100 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad bajo vacío.- El residuo -- 20 cristaliza en éter isopropílico y proporciona 3,670 gramos de 17beta-acetoxi 5,10-seco 3,5,10-trioxo - extrano, P.F. = 142<sup>o</sup>C,  $\alpha_D^{20} = -352$  (c = 0,5%, en cloroformo)- El producto se presenta en forma de prismas incoloros, --- muy solubles en cloroformo, solubles en acetona y alcohol, 25 menos solubles en éter e insolubles en agua.

ANALISIS

Calculado:	C%	68,9	H%	8,1	O%	22,9
Encontrado:		69,0		8,1		22,8

30 El espectro I.R. muestra la presencia de tres carbonilos por medio de las bandas a 1739, 1723 y -



281945

1.711 cm<sup>-1</sup>.

Etapa B: Ciclación

Se introducen bajo nitrógeno, 3 gramos -  
de 17beta-acetoxi 5,10 seco 3,5,10-trioxo estrano, en 12  
5 cm<sup>3</sup> de ácido acético del 98%, y se lleva a reflujo duran  
te quince minutos.

Seguidamente, se vierte sobre una mezcla  
de agua y hielo y se extrae con cloruro de metileno.- Se  
lavan los extractos con agua, se seca, se trata con ne-  
10 gro animal, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo -  
vacío.- El residuo cristaliza en éter y proporciona 1,3  
gramos (o sea 46%) de 17beta-acetoxi 3,6-dioxo A-nor --  
B-homo  $\Delta^{5(10)}$ -estreno, P.F. = 162 y después 174°C,  $100/D^{20}$   
= + 19 $\mu$  ( $c = 0,5\%$ , en cloroformo).- El producto se pre-  
15 senta en forma de prismas hexagonales muy solubles en al  
cohol, acetona y cloroformo, muy poco solubles en éter e  
insolubles en agua.

Análisis: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> = 330,41

Calculado: C% 72,7 H% 7,9

20 Encontrado: 72,6 7,9

Espectro U.V. (en etanol)

a 236 m $\mu$ ,  $\epsilon = 12\ 600$

$\lambda$  max.

Etapa C: Reducción

25 Se introducen en una pequeña ampollita  
cónica, 2 gramos de 17beta-acetoxi 3,6-dioxo A-nor B-homo  
 $\Delta^{5(10)}$ -estreno, después 20 cm<sup>3</sup> de metanol y 2 cm<sup>3</sup> de áci  
do acético.- A esta suspensión se le añade, agitando y  
manteniendo la temperatura en la vecindad de + 10°C, 1 -  
30 gramo de borohidruro de potasio, en quince minutos.- Se

281945

27



agita todavía durante 15 minutos a la misma temperatura,  
y después se diluye con 100 cm<sup>3</sup> de agua.- Se agota la  
solución acuosa con cloruro de metileno y se decanta la  
fase clorometilénica que se lava con agua, se seca sobre  
5 sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad.- El re  
siduo seco se disuelve en 20 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico.--  
Por reposo cristaliza el 17beta-acetoxi 3,6-dioxo A-nor-  
B-homo 5xi, 10xixi-estrano.- Se obtienen así 1,372 gra-  
mos, o sea un rendimiento del 68% con relación a la teo-  
10 ría, de producto que funde a 166°C.- Una nueva cristali  
zación en éter isopropílico eleva el punto de fusión hasta  
168°C.

El 17beta-acetoxi 3,6-dioxo A-nor B-ho-  
mo 5xi, 10xi-estrano se presenta en forma de agujas prismá  
15 ticas muy solubles en acetona, benceno, cloroformo, y so  
lublés en alcohol y éter.

Presenta las constantes físicas siguien-  
tes: P.F. = 168°C,  $n_D^{20} = + 509$  ( $c = 0,5\%$ , en cloro-  
formo).

20 Espectro I. R.

- ausencia de hidróxilo alcohólico
- presencia de una banda de acetato a  
1.740 cm<sup>-1</sup>
- presencia de dos bandas de cetonas a  
25 1.649 cm<sup>-1</sup> y 1.610 cm<sup>-1</sup>

Espectro U.V.

$\lambda$  max.

en etanol = 290 m $\mu$

30 E 1%  
1 cm = 263



$\lambda_{max}$  281945

en etanol adicionado con sosa

N/10 - 310 m $\mu$

E 1 cm  $\frac{1\%}{1\text{ cm}} = 461$

5

el efecto batócrono es debido a una enolización de una de las funciones cetona.

Análisis:  $C_{20}H_{28}O_4 = 332,42$

Calculado: C% 72,26 H% 8,49 O% 19,25

10

Encontrado: 72,5 8,3 19,1

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo 1: Preparación del 17beta-acetoxi isoxazolo /3,5,6-c,d/ A-nor B-homo 10xi- $\Delta^5$ -estreno (I. R = COCH<sub>3</sub>)

15

Etapa A: Formación de la oxima.

Se introducen 4 gramos de 17beta-acetoxi 3,6-dioxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano, de P.F. 168°C,  $[\alpha]_D^{20} = + 502$  (cloroformo), en 45 cm<sup>3</sup> de metanol del 90%, que contiene 1,8 gramos de acetato de sodio, se añaden 0,92 gramos de clorhidrato de hidroxilamina, y se calienta hasta ebullición durante 30 minutos.- Se vierte en agua, se filtra con succión el producto formado, se lava con agua, se seca y se obtienen 3,5 gramos de 17beta-acetoxi 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi, estrano, P.F. 230°C,  $[\alpha]_D^{20} = + 1562$  (c = 0,5%, en cloroformo).

20

25

30

El producto se presenta en forma de cristales prismáticos muy solubles en acetona y en cloroformo, solubles en alcohol y benceno, y poco solubles en éter.

281945



Análisis:  $C_{20}H_{29}O_4N$  : 347,44  
Calculado: C% 69,1 H% 8,4 N% 4,0  
Encontrado: 68,9 8,2 4,1

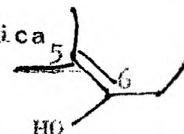
5 Este compuesto no está descrito en la --  
bibliografía.

Etapa B: Isomerización

Se disuelven en 2,7 gramos de 17beta-ace-  
toxi 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano en 5,5  
cm<sup>3</sup> de ácido fórmico, y se deja en reposo a la temperatu-  
10 ra ambiente durante dos horas.- Seguidamente, se vierte  
en agua, se filtra con succión el producto formado, se -  
lava con agua, y después se disuelve en cloruro de meti-  
leno.- Se decanta el agua, se evapora hasta sequedad --  
bajo vacío, y se obtiene un residuo que cristalizado en  
15 éter, proporciona 2,43 gramos de producto que funde a --  
210°C.  $\alpha_D^{20} = -35^\circ$  ( $c = 0,5\%$ , en cloroformo), consti-  
tuido por un isómero de la oxima de partida.- Este pro-  
ducto se presenta en forma de cristales hexagonales muy\_  
solubles en alcohol, acetona y cloroformo, y poco solu-  
20 bles en éter.

Análisis:  $C_{20}H_{29}O_4N = 347,44$   
Calculado: C% 69,1 H% 8,4 C% 18,4 N% 4,0  
Encontrado 69,3 8,4 18,3 4,1

25 El espectro I.R. muestra absorciones di-  
ferentes en las regiones C=C y C=N con relación al pro-  
ducto de partida, tomado bajo su forma enólica



30 Este compuesto no está descrito en la --  
bibliografía.

281945



Etapa C: Ciclación

Se introducen 2,4 gramos de 17beta-acetoxi 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano,  $[\alpha]_D^{20} = -859$ , en una mezcla de 20 cm<sup>3</sup> de piridina y de 5 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo enfriado a 0°C, y se agita durante una hora y media.- Seguidamente, se vierte sobre hielo, se filtra con succión el producto formado, y se recoge en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.- Se lava con ácido clorhídrico diluido, después con agua, se seca y se evapora a sequedad bajo vacío.- El residuo cristaliza en éter isopropílico y proporciona 1,34 gramos de 17beta-acetoxi A-nor B-homo isoxazolo /3,5,6-c,d/ $\Delta^5$ -10xi-estreno, de P. F. 154°C,  $[\alpha]_D^{20} = +169$  ( $c = 0,5\%$ , en cloroforno).- El producto se presenta en forma de cristales hexagonales, muy solubles en alcohol, acetona y cloroforno, poco solubles en éter e insolubles en agua.

<u>Análisis:</u>	$C_{20}H_{27}O_3N$	=	329,42
Calculado:	C% 72,9	H% 8,3	N% 4,25
Encontrado:	73,0	8,3	4,5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

De manera semejante, tratando el producto no isomerizado,  $[\alpha]_D^{20} = +1569$ , con oxiclорuro de fósforo según el modo operatorio anterior, se obtiene, pero con rendimientos inferiores, el 17beta-acetoxi A-nor B-homo isoxazolo /3,5,6-c,d/ $\Delta^5$ -10xi-estreno idéntico al producto descrito más arriba.

Ejemplo 2: Ciclación por medio de ácido fórmico.

Se disuelven 2 gramos de 17beta-acetoxi 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano en 6 cm<sup>3</sup> -

281945 29



de ácido fórnico y se deja durante dos horas a 20°C, calentando después durante 10 minutos a reflujo.- Se recupera según el modo de operación habitual, y se obtiene el producto I, idéntico a la muestra obtenida según el ejemplo 1.

Ejemplo 3: Preparación del 17beta-hidroxi A-nor B-homo isoxazolo /3,5,6-c,d/ $\Delta^5$ -10xi-estreno (I, R = H)

Se ponen en suspensión 330 mg de 17beta acetoxi A-nor B-homo isoxazolo /3,5,6-c,d/ $\Delta^5$ -10xi-estreno en 3,3 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden 1,5 cm<sup>3</sup> de potasa metanólica 2 N y se deja en reposo a la temperatura de 28°C durante cuatro horas.- Seguidamente, se añade agua, se filtra con succión el producto formado, se lava con agua, se seca y se obtienen 256 mg de 17beta-hidroxi A-nor B-homo isoxazolo /3,5,6-c,d/ $\Delta^5$ -10xi-estreno, de P.F. 180°C,  $\alpha_D^{20} = +192$  (c = 0,5%, en cloroformo).- El producto es muy soluble en cloroformo, soluble en alcohol y acetona, y poco soluble en éter.

Análisis: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N = 287,39  
 Calculado: C% 75,2    H% 8,3    N% 11,1  
 Encontrado:    75,5            8,9            11,3

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El 17beta-hidroxi A-nor B-homo isoxazolo (3,5,6-c-d) $\Delta^5$ -10xi estreno así como sus ésteres, poseen especialmente una acción testosterónica notable.- Son sensiblemente más androgénicos que el acetato de nor-testosterona y más anabolizantes, siendo su índice terapéutico más favorable.- Pueden ser utilizados para el tra-

281945

2



5 tratamiento de las enfermedades de la edificación celular y del anabolismo proteico, y más particularmente, para el tratamiento de los retardos de crecimiento estatura-ponderal, delgadeces sintomáticas debidas a un trastorno de la nutrición o a una afección endocrina, astenias sintomáticas o esenciales, o enfermedades de la senectud o de la pausa genital masculina o femenina.

10 El 17beta-hidroxi A-nor B-homo isoxazolo (3,5,6,c-d) $\Delta^5$ -10xi-estreno, así como sus ésteres, cuyo acetato se describe en el ejemplo 1, son utilizados por vía bucal, perlingual, transcutánea, o por vía rectal.

15 Pueden presentarse en forma de soluciones o de suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en forma de implantes, de comprimidos, de glosetas y de supositorios.

20 La posología útil se escalona entre 5 y 10 mg. por toma, y 5 y 40 mg. por día para el adulto, en función de la vía de administración.- Las formas farmacéuticas tales como soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, glosetas, implantes o supositorios, se preparan según los procedimientos usuales.

Estudio farmacológico del 17beta-hidroxi A-nor B-homo isoxazolo /3,5,6,c-d/ $\Delta^5$ -10xi-estreno, y de sus esteres.

25 a) Determinación de la actividad andrógena y anabolizante.

30 Los ensayos han sido efectuados según la técnica de MERSHBERGER, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 83, 175, ligeramente modificada.- Consiste en una administración cotidiana por vía subcutánea del compuesto es

281945 ?



tudiado, a ratas macho, castradas a la edad de tres se-  
manas y media.- Las ratas se tratan a partir del día -  
siguiente de la castración, durante 10 días, y después\_  
se sacrifican el onceavo día, 22 a 26 horas después de\_  
5 la última inyección.- Se hace la autopsia a los anima-  
les a continuación del sacrificio, y los órganos intere-  
santes se separan, se pesan en particular los riñones,  
el músculo elevador del ano (levator ani), para el estu-  
dio de la acción miotrófica y anabolizante, así como la  
10 próstata ventral y las vesículas seminales, para el estu-  
dio de un efecto andrógeno simultáneo.

El 17beta-acetoxi A-nor B-homo isoxazolo  
/3,5,6,c-d/ $\Delta^5$ -10xi-estreno ha sido inyectado por vía --  
subcutánea en la dosis de 82 gamas por rata y por día, y  
15 los resultados obtenidos se resumen en la Tabla siguien-  
te en comparación con los obtenidos con el acetato de --  
testosterona y el acetato de 19-nor testosterona.

281945

Tratamiento	Dosis coti- diana	Duración del tratamiento	Peso corporal		Vesícul seminal mg
			inicial	final	
Testigo			46	87	5,7
Acetato de testosterona	82,5 R	10 j	48	79	198
Acetato de nor- testosterona	79 R	10 j	48	83	65
17beta-acetoxi A-nor B-homo isoxazolp (3,5, 6,c-d)A <sup>3</sup> -10xi- estreno	82 R	10 j	46	77	138

Rf = relación del peso del riñón fresco  $\times 10^3$   
al peso del cuerpo.

Rs = relación del peso del riñón seco  $\times 10^3$   
al peso del cuerpo.

lf = relación del peso del levator ani fresco  $\times 10^3$   
al peso del cuerpo.

ls = relación del peso del levator ani seco  $\times 10^3$   
al peso del cuerpo.

I th = peso del levator ani fresco de las ratas tratadas menos  
peso de la próstata de las ratas tratadas menos peso de

281945



is	Próstata ventral, mg.	Levator ani fres co, mg.	Rf	Rs	lf	ls	I th
	6,6	14,2	5,2	1,1	0,16	0,05	
146		39,1	5,4	1,2	0,49	0,10	0,10
98		49	5,4	1,3	0,59	0,13	0,38
99		62	6,1	1,3	0,80	0,19	0,51

peso del levator ani fresco de las ratas testigo.

la próstata de las ratas testigo.

281945 205



Tal como resulta, la actividad andrógena, medida sobre el peso de las vesículas seminales, es aproximadamente el doble de la del acetato de nor-testosterona para la dosis equimolecular, y casi igual a la del acetato de nor-testosterona, según el peso de la próstata ventral. Por otra parte, la acción anabolizante miotrófica y renotrópa del producto, es superior a la del acetato de nor-testosterona. El producto presente en definitiva, un índice terapéutico superior al del acetato de nor-testosterona.

b) Ensayo de la actividad estrógena

(Ensayo del peso del útero)

Este ensayo ha sido realizado según la técnica de LANSON y colegas (Hormone Assay editado por C.W. ENMEUS, 1950, p.408).

El 17beta-acetoxi A-nor B-homo isoxazolo (3,5,6,c-d) $\Delta^5$ -10xi-estreno ha sido administrado, por vía subcutánea, a ratas impúberes de 22 a 23 días, que pesaban 34 a 39 gramos, dos veces al día, durante 3 días.

Después del sacrificio de los animales practicado el cuarto día o sea de las 72 a las 75 horas después de la primera administración, el útero de las ratas es separado, escurrido y pesado.

La actividad del 17beta-acetoxi A-nor B-homo isoxazolo (3,5,6,c-d) $\Delta^5$  10xi-estreno ha sido comparada a la del acetato de nor-testosterona administrado a los animales en las mismas condiciones.

Los resultados de estos ensayos que figuran sobre la tabla a continuación, muestran que el producto objeto de la invención manifiesta en este ensayo

281945



una actividad estrógena más débil que la del acetato de nor-testosterona.

5	Tratamiento	Dosis totales administradas por rata	Peso del útero expresado en mg
	Testigos	0 γ	24
		57,6 γ	55
10	Acetato de nor-testosterona	230 γ	87
		2 300 γ	105
		60 γ	24
15	17beta-acetoxi A-nor B-homo isoxazolo (3,5,6,c-d) Δ <sup>5</sup> 10xi-estreno	260 γ	41
		2 400 γ	35

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 30 de Octubre de 1961, bajo el nº P.V. 877.425, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25 --- N O T A ---

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sea objeto de ésta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30 1.- Procedimiento de preparación de los

281945

22 EN



17beta-OR A-nor B-homo isoxazolo (3,5,6-c,d)  $\Delta^5$ -10xi-estrenos, representando R hidrógeno o un radical acilo inferior, caracterizado, principalmente, porque se hace -- reaccionar hidroxilamina sobre un 17beta-OR 3,6-dioxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano, se cicla el 17beta-OR 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano resultante con ayuda de un agente deshidratante, y se obtiene un 17beta-OR A-nor B-homo isoxazolo (3,5,6-c,d)  $\Delta^5$ -10xi-estreno.

10 2.- Procedimiento según el punto 1, en el cual, además, se isomeriza el producto de condensación, el 17beta-OR 3-oximino 6-oxo A-nor B-homo 5xi, 10xi-estrano, con ayuda de un agente ácido, antes de someterlo a ciclación.

15 3.- Procedimiento según los puntos 1 y 2 en el cual la isomerización se efectúa con ayuda de -- ácido fórmico en frío, y la ciclación se obtiene con ayuda de oxiclорuro de fósforo.

20 4.- Procedimiento según los puntos 1 y 2 en el cual la isomerización se efectúa con ayuda de ácido fórmico en frío, y la ciclación se obtiene por calentamiento del producto isomerizado en el medio de isomerización.

25 5.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS 17BETA-OR A-NOR B-HOMO ISOXAZOLO ( 3,5,6-c,d )  $\Delta^5$ -10xi-ESTRENOS.

281945



Tal y como se ha descrito en la Memoria -  
que antecede, representado en el dibujo que se acompaña, -  
y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas  
5 escritas a máquina por una sola de sus caras.

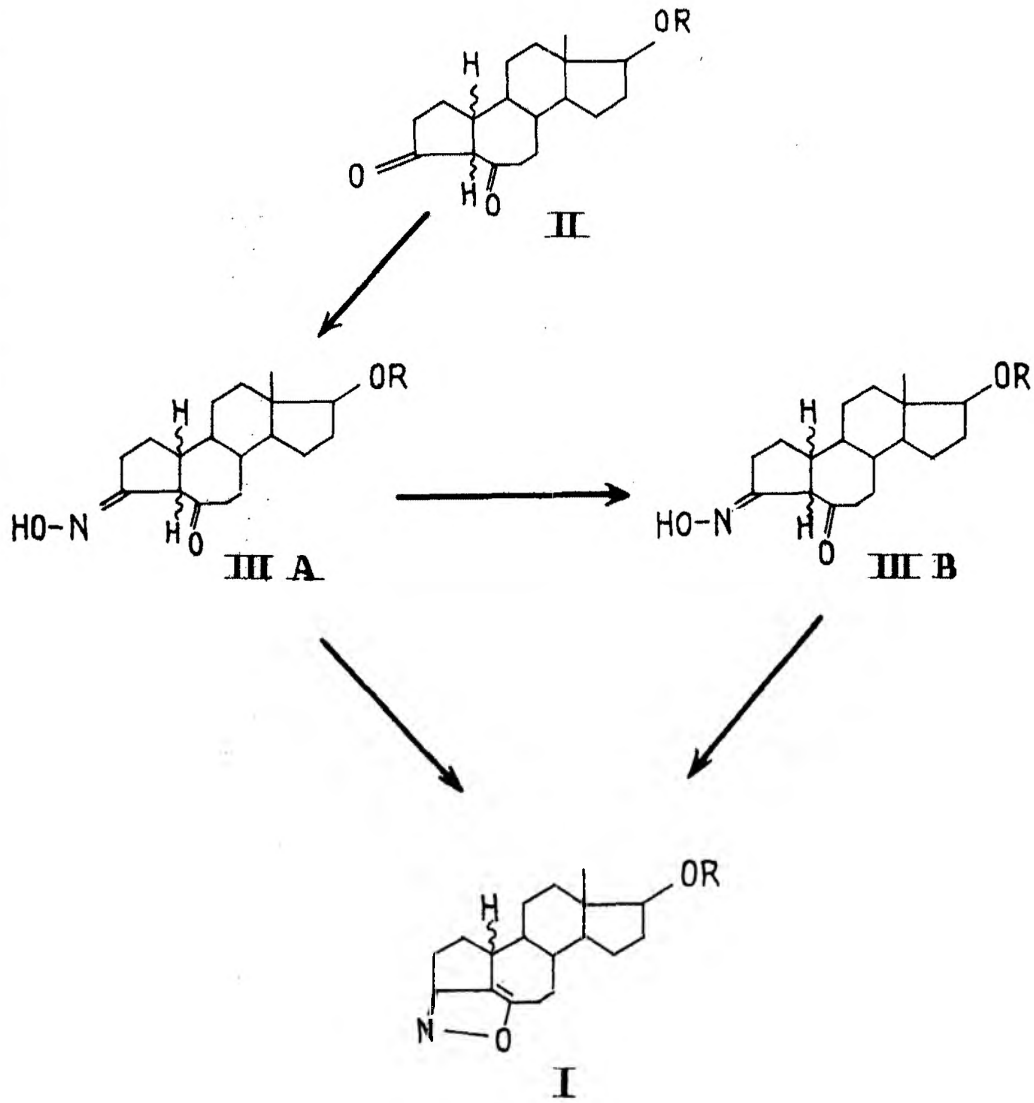
Madrid,

22 ENE 1963

P. A.

Alderto de Escalante  
Por Poder

281945



Alberic de...  
Paris-Podan