

MG.



286338

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

a favor de

D. Jean JACQUES - de nacionalidad francesa - domiciliado en
PARIS (Francia) 9 Rue Soufflot.

por:

"Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles
2-hidrocarbonosubstituidos 17-oxigenados".

-----:oOo:-----

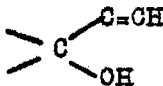
M e m o r i a D e s c r i p t i v a

El invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbon-
substituidos-17-oxigenados, y a sus derivados.



286338

Los citados compuestos pueden representarse por la fórmula de estructura indicada por Fórmula 1 en la adjunta hoja de fórmulas, donde uno de los radicales R e Y representa un hidrocarburo alifático ligero o un radical cloroetinilo, y el otro, un radical hidroxilo o aciloxilo; X puede ser un radical hidroximetileno o aciloximetileno con el oxígeno en la posición β , o un radical oxo. Entre los hidrocarburos alifáticos ligeros que R o Y pueden representar se cuentan los radicales levialquinilos tales como etinilo, propinilo y butinilo y sus productos de hidrogenación, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, etilo, propilo y butilo, con preferenciales dos radicales carbono. Los radicales aciloxilo de los grupos R, X e Y pueden ser grupos levialcanoilos, como acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, y grupos aroilo, como benzoilo; X puede ser también



El compuesto inicial preferido para la preparación de los compuestos de este invento es 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona. Los grupos alquino y haloalquinos se substituyen en la posición 2 por reacción del compuesto de partida con un alquino organometálico o halogenado. El compuesto organometálico se forma con preferencia in situ.

Un grupo acetilénico se puede substituir en la posición 2 por reacción entre un acetiluro alcalimetálico y el substrato esteroide en un disolvente orgánico inerte, como éter. En un procedimiento preferido, el acetiluro alcalimetálico, por ejemplo, el de potasio, se forma por reacción de acetileno con un alcoholato alcalimetálico obtenido haciendo reaccionar el metal alcalino con un alcohol ligero



286338

en un disolvente orgánico inerte. El substrato esteroide, en un disolvente orgánico inerte, como éter, se añade a la mezcla de acetiluro alcalimetálico. La reacción se efectúa a una temperatura aproximada de 20° a 30°C. El tiempo de reacción no es riguroso, pero se obtienen muy buenos rendimientos con una duración de cuatro a ocho horas. A menudo es posible mejorar el rendimiento haciendo pasar acetileno a través de la mezcla durante la reacción, aunque esto no es esencial.

10 La reacción del compuesto inicial con un haloalquino organometálico da el correspondiente 2-haloalquino. Se forma un cloroetino organometálico, por ejemplo, añadiendo 1,2-dicloroetileno en un disolvente orgánico inerte, como éter, a una mezcla de amida de metal alcalino en amoniaco líquido. La mezcla se mantiene al principio a baja temperatura, por ejemplo, entre 40 y 50°C bajo cero, y luego se somete un rato a reflujo, por ejemplo, de 15 a 45 minutos. Se añade una solución del substrato esteroide en un disolvente orgánico inerte, como éter, manteniendo el reflujo, que se prolonga 15 a 30 minutos más. Puede emplearse una atmosfera inerte que contribuya a reducir al mínimo las citadas reacciones, pero esto no es esencial.

25 Se introduce un grupo butinilo en la posición 2 por reacción del compuesto inicial con litio-butino -1, que se forma mediante reacción de butino-1 con butil-litio. En una variante preferida, el litio metálico se hace reaccionar con bromuro de butilo en un disolvente orgánico inerte a baja temperatura, por ejemplo, a -10°C. Luego se añade el butino-1 en éter u otro disolvente orgánico inerte, y se agita la mezcla una a dos horas entre -5 y 5°C. Al

30



286338

final de este periodo, se añade el substrato esteroide en un disolvente orgánico inerte, como tetrahidrofurano, y se calienta la mezcla entre 40 y 60°C durante dos a seis horas.

5 Las precitadas reacciones con compuestos organometálicos producen epimeros alfa y beta, que pueden separarse y aislarse, por ejemplo, mediante cromatografía.

10 La oxidación del grupo 17β-hidroxilo de los compuestos preparados de la manera indicada forma los correspondientes 17-cetoderivados. La oxidación se realiza mejor con óxido crómico en un ácido alcanoico ligero, como el acético o el propiónico, o en piridina, a temperatura ambiente, o sea entre unos 20 y 30°C, y se obtienen muy buenos rendimientos manteniendo la mezcla reaccionante a esta temperatura unas cuatro a diez horas.

15 Alternativamente, el grupo hidroxilo de la 17β-hidroxi-4-nor-5α-androstan-3-ona puede oxidarse al principio para producir el 2,17-dicetoderivado, y éste se hace reaccionar a su vez con un compuesto organometálico, según el procedimiento descrito, para preparar los compuestos disubstituidos dentro del marco del invento. Naturalmente, hay que emplear cantidades mayores en proporción, es decir, no menos de dos equivalentes molares del compuesto organometálico.

20

25 La reducción para obtener alquénil- o alquil-compuestos de este invento se hace por hidrogenación catalítica con un metal noble. Por ejemplo, puede agregarse el alquino del esteroide a una suspensión de paladio sobre carbono en un disolvente orgánico inerte, como alcohol ligero, o más concretamente, metanol, etanol o propanol. Luego se hace pasar hidrógeno a través de la mezcla, a temperatura

30

286338



ambiente, hasta que se absorba la cantidad deseada; un equivalente molar en la preparación de alquenilderivador, y dos en la de alquilderivados.

5 Los ésteres se prepararn por reacción entre el
substrato esteroide y el acilante elegido, por ejemplo un
anhídrido alcanico o haluro de alcanico, en presencia de
una amina terciaria, como piridina. Es conveniente reco-
ger el esteroide y el acilante en piridina u otra amina
terciaria líquida, para que repose la mezcla a temperatura
10 ambiente un largo rato, por ejemplo, de 16 a 24 horas apro-
ximadamente. Tambien se puede aumentar la rapidez de la
reacción teniendo la muestra a reflujo unas tres a ocho
horas. La temperatura y el tiempo de reacción no son rigu-
rosos.

15 Los compuestos obtenidos según este invento
poseen propiedades farmacológicas valiosas. Son inhibido-
res potentes de la progesterona, como lo demuestra la re-
presión del efecto de esta substancia sobre el endometrio
de coneja. Su efecto antiestrogénico es mucho más débil.

20 Los siguientes ejemplos describen con detalle
la obtención de los citados compuestos mediante el procedi-
miento del presente invento. Sin embargo, no se ha de en-
tender el invento limitado a tales compuestos en espíritu
ni en alcance, pues los entendidos en síntesis orgánica
25 comprenderán que son posibles muchas modificaciones, tanto
de materiales como de método, sin apartarse del propósito
y la intención de esta memoria. En todos los ejemplos que
siguen, las cantidades relativas de materiales expresan
partes en peso, salvo indicación contraria.

30

EJEMPLO 1º

286338



A una solución de t-amilato potásico, preparada con 15 partes de potasio y 200 partes de t-pentanol, se añaden 500 partes de éter anhidro. En el transcurso de 30 minutos, esta solución se agita y se trata con acetileno anhidro. Luego se añaden en porciones 20,4 parte-s de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona en 270 partes de benceno. Se continua desecando y pasando acetileno durante seis horas. Despues, se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de cloruro amónico, se lava rápida y repetidamente con agua, y se evaporan los disolventes. El producto crudo resultante se recrystaliza varias veces en etanol, y da 2 α -etinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol, que, despues de eliminar el disolvente por desecación en vacio, funde a unos 180-182°C; $[\alpha]_D = +23^\circ$. El compuesto, tiene la fórmula de estructura indicada por Fórmula 2 en la hoja de fórmulas.

EJEMPLO 2º

Una mezcla de 10 partes del producto crudo de etinilación del ejemplo anterior, 55 partes de anhídrido acético y 50 partes de piridina, se calienta una hora a reflujo, y, despues de ocho horas de reposo, se lava con agua y se seca. El diacetato crudo así obtenido funde a unos 187-193°C. Por cristalización en 200 partes de etanol, se recoge 2,17 β -diacetoxi-2 α -etinil-A-nor-5 α -androstan-2, que funde a unos 219-220°C; rotación $[\alpha]_D = +14^\circ$.

Evaporando las aguas madres, se obtiene una mezcla de diacetatos, que se cromatografía sobre una columna de alúmina. Durante el revelado inicial de la columna con benceno, se obtiene, previa evaporación del eluato y recrystalización en etanol, 2,17 β -diacetoxi-2 β -etinil-A-nor-5 α -

286338



androstano, que funde a unos 172-175°C; $(\alpha)_D = -8^\circ$.

EJEMPLO 3º

5 A la saponificación de 3 partes de 2,17 β -diacetoxi-2 β -etinil-A-nor-5 α -androstano, que funde a unos 172-174°C, calentado una hora a reflujo en 80 partes de etanol que contiene 10 partes de hidróxido sódico 10n, sigue el lavado con agua y la desecación. Recristalizando en etanol acuoso, se obtiene 2 β -etinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol, que funde a unos 210°C; $(\alpha)_D = -4^\circ$.

10

EJEMPLO 4º

15 Una mezcla de 1 parte de 2 α -etinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol, 11 partes de anhídrido propiónico y 10 partes de piridina, se calienta seis horas a temperatura de reflujo, se trata con agua, y se seca. El residuo se disuelve en benceno anhidro, y se hace pasar a través de una pequeña columna de alúmina. La solución resultante se evapora, y da un producto incoloro que, recristalizado en metanol, funde a unos 159-160°C; $(\alpha)_D = +11,5^\circ$. El compuesto es 2,17 β -dipropionoxi-2 α -etinil-A-nor-5 α -androstanol

20

EJEMPLO 5º

25 Una mezcla de 1 parte de 2 α -etinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol, 2 partes de cloruro de benzoilo y 10 partes de piridina, se mantiene 24 horas a temperatura ambiente, y se trata con agua. El precipitado resultante se recristaliza en metoxietanol. El 2 β ,17 β -dibenzoiloxi-2-etinil-A-nor-5 α -androstano así obtenido funde a unos 194-195°C; $(\alpha)_D = +26,5^\circ$.

EJEMPLO 6º

30 Una solución de 1 parte del producto crudo de etinilación del ejemplo 1º, consistente en una mezcla de los



286335

2-etinil-A-nor-5 α -androstan-2,17-dioles isómeros, en 10 partes de piridina, se oxida con 1 parte de óxido crómico disuelto en 10 partes de piridina. Tras diez horas de reposo, la mezcla reaccionante se trata con 2 partes de 2-propanol y 1 parte de harina fósil. Se retira el precipitado en un filtro, y se lava con dioxano caliente; el filtrado se diluye con mucha agua. Se recoge el precipitado, y las aguas madres se extractan con éter. El producto reunido se somete a cromatografía sobre alúmina. La columna se revela con benceno, y luego con una mezcla de benceno y 10% de éter, para obtener 2 α -etinil-2 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-17-ona, que, recristalizada, en metanol acuoso, funde a unos 208-210°C; $(\alpha)_D = +98^\circ$.

En la cromatografía precedente, eluyendo más con una solución de éter al 50% en benceno, se obtiene 2 β -etinil-2 α -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-17-ona, que, recristalizada en metanol acuoso, funde a unos 236-238°C; $(\alpha)_D = +58^\circ$.

EJEMPLO 7º

A una solución de 16 partes de amida sódica en 280 partes de amoniaco líquido se añade, agitando, a temperaturas del orden de -50°C y en atmósfera de nitrógeno, durante 15 minutos, una solución de 22 partes de trans-1,2-dicloroetileno en 35 partes de éter. Se calienta la mezcla resultante hasta el punto de ebullición, y se mantiene en éste a reflujo una hora, agitando, e introduciendo durante los terceros 15 minutos del reflujo una solución de alrededor de 27 partes de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona en 105 partes de éter. Se deja evaporar amoniaco en reposo, se añaden sucesivamente al residuo a 5-10°C, agitando, 425 partes

236338

74 MAR



de ácido clorhídrico al 10% y 450 partes de acetato de etilo. Los sólidos insolubles se retiran por filtración; la fase de acetato se separa del filtrado, se lava con agua, se añade bicarbonato potásico acuoso al 10%, y se deseca sobre sulfato sódico anhidro, por este orden. La destilación del disolvente da una mezcla de 2 α - y 2 β -isómeros de 2-cloroetil-
5 A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol. La fórmula de estructura del compuesto es la indicada por la Fórmula 3. Una mezcla analítica se recrystalizó en metanol y se secó a 150°C,
10 para eliminar el disolvente. Así se obtiene 2 α -cloroetil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol, que funde a unos 168°C;
(a)_D = +36°.

EJEMPLO 8°

A una solución de 8 partes de 17 β -hidroxi-A-nor-
15 5 α -androstan-2-ona en 95 partes de ácido acético glacial se añaden despacio 2,3 partes de óxido crómico en 7 partes de agua y 7 partes de ácido acético glacial. Después de cinco horas de reposo a temperatura ambiente, se añade agua, y la A-nor-5 α -androstan-2,17-diona precipitada se recrystaliza
20 en ácido acético acuoso; punto de fusión, hacia 171-173°;
(a)_D = +248°.

Siguiendo el método de etinilación del ejemplo 1°, se obtiene una mezcla de 2 α - y 2 β -etinilderivados de 17 α -etinil-A-nor-5 α -androstan-2,17-diol, Recrystalizando en una
25 mezcla de hexano y benceno, y secando, se obtiene 2 α ,17 α -dietinil-A-nor-5 α -androstan-2,17-diol, que funde a unos 169-170°C; (a)_D = -24°.

EJEMPLO 9°

Una solución de 1 parte de 2 α -etinil-A-nor-5 α -
30 androstan-2,17 β -diol en 20 partes de etanol se hidrogena egi-

286338



tando en presencia de 0,2 partes de paladio al 5% sobre carbón vegetal. La absorción de hidrógeno termina en cinco minutos, Despues de retirar el catalizador por filtración, se diluye el filtrado con agua, y precipitan agujas brillantes de dihidrato de 2 α -etil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol; $(\alpha)_D = +15^\circ$.

Puede efectuarse analogamente la misma reacción con el 2 -etinilisómero.

EJEMPLO 10

Una solución de 1 parte de 2,17 β -diacetoxi-2 α -etinil-A-nor-5 α -androstano en 21 partes de dioxano se hidrogena en presencia de 0,2 parte de paladio sobre carbón vegetal. La hidrogenación termina en diez minutos, y seguidamente se filtra la mezcla y se diluye el filtrado con agua. Despues de recristalizar en etanol y secar en vacío intenso, se obtiene 2,17 β -diacetoxi-2-etil-A-nor-5 α -androstano, que funde a unos 130 $^\circ$ C; $(\alpha)_D = -11^\circ$.

EJEMPLO 11

Una solución de 0,5 partes de 2 α -etinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol en 10 partes de piridina se hidrogena, agitando, en presencia de paladio al 5% sobre carbón vegetal, como catalizador, hasta que se haya absorbido un equivalente molecular de hidrógeno. Se retirar el catalizador por filtración, y el filtrado se diluye con agua. El 2 α -vinil-A-nor-5 α -androstan-2 β ,17 β -diol se recristaliza en ciclohexano y se seca en vacío intenso. Los cristales comienzan a ablandarse a unos 95 $^\circ$ C, y funden alrededor de 115 $^\circ$ C; $(\alpha)_D = +7^\circ$.

EJEMPLO 12

A una mezcla de 4,3 partes de alambre de litio



285338

y 70 partes de éter, bajo nitrógeno, se añade a gotas en 30 minutos una solución de 34,25 partes de bromuro de n-butilo en 35 partes de éter, manteniendo entretanto la temperatura a -10°C . Esta mezcla reaccionante se agita alrededor de una hora a $0-10^{\circ}\text{C}$, y se filtra bajo nitrógeno, para obtener 154 vols. de una solución etérea de butil-litio. Una mezcla de 51 vols. de dicha solución con 35 partes de éter se enfria a -10°C , y se trata en porciones, durante unos 30 minutos, con una solución de 6 partes de butino-1 en 35 partes de éter. La mezcla resultante se agita a 0°C durante alrededor de 1 1/2 horas. Se retira el baño refrigerante, y se añade luego en porciones a la mezcla una solución de 12 partes de 17β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona en 100 partes de tetrahidrofurano. Terminada la adición, se destila el disolvente, y se mantiene constante el volumen añadiendo tetrahidrofurano. Cuando la temperatura del destilado llega a 55°C , se suspende la destilación, y la mezcla se calienta a reflujo unas tres horas, se enfria, y se vierte despacio en agua de hielo. El producto formado se separa por decantación, y se disuelve en éter. La solución etérea se lava sucesivamente con agua y con cloruro sódico acuoso saturado, se sdeseca sobre sulfato sódico anhidro, y se concentra en vacío, para obtener una mezcla de 2α - y 2β -isómeros de 2-butenil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol.

Hidrogenando por el procedimiento del ejemplo precedente, resulta una mezcla de los isómeros 2α y 2β de 2-butenil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol.

La hidrogenación según el ejemplo 9 da los isómeros 2α y 2β de 2-butil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol.

286334



N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente de
Invención:

- 5 1.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -
androstan-2-oles 2-hidrocarbónsustituidos 17-oxigenados, espe-
cialmente de 2-alquinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -dioles, el
cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-
2-ona con un alquino organometálico en un disolvente orgánico
inerte.
- 10 2.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -
androstan-2-oles 2-hidrocarbónsustituidos 17-oxigenados, es-
pecialmente de 2-haloalquinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -dioles,
el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-
2-ona con un haloalquino organometálico en un disolvente or-
15 gánico inerte.
- 20 3.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -
androstan-2-oles 2-hidrocarbónsustituidos 17-oxigenados espe-
cialmente de 2,17 α -dialquinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -dioles,
el cual comprende la reacción de A-nor-5 α -androstan-2,17-diona
con un alquino organometálico en un disolvente orgánico inerte.
- 25 4.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -
androstan-2-oles 2-hidrocarbónsustituidos 17-oxigenados, es-
pecialmente de 2,17 α -dihaloalquinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -
dioles, el cual comprende la reacción de A-nor-5 α -androstan-
2,17-diona con un haloalquino organometálico en un disolven-
te orgánico inerte.
- 5.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -
androstan-2-oles 2-hidrocarbónsustituidos 17-oxigenados, es-
pecialmente de 2,17 α -dialquinil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -dioles,



286338

el cual comprende la oxidación de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona con óxido crómico y la reacción del compuesto resultante con un alquino organometálico en un disolvente orgánico inerte.

5 6.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2,17 α -dihaloalquil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -dioles, el cual comprende la oxidación de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona con óxido crómico y la reacción
10 del compuesto resultante con un haloalquino organometálico en un disolvente orgánico inerte.

 7.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2-alquil-2-hidroxi-A-nor-5 α -androstan-17-ona, el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona con un alquino organometálico en un disolvente orgánico inerte, y la oxidación del compuesto resultante con óxido crómico.
15

 8.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2-haloalquil-2-hidroxi-A-nor-5 α -androstan-17-ona, el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona con un haloalquino organometálico en un disolvente orgánico inerte, y la oxidación del compuesto resultante con óxido crómico.
20
25

 9.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2,17 β -diaciloxi-2-alquil-A-nor-5 α -androstano, el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -androstan-2-ona con un alquino organometálico en un di-
30



solvente orgánico inerte, y la reacción del compuesto así obtenido con un acilante.

5 10.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2-alquénil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol, el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -andros-
tan-2-ona con un alquino organometálico en un disolvente orgánico inerte, y la reducción del compuesto resultante con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.

10 11.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2-alquil-A-nor-5 α -androstan-2,17 β -diol, el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -andros-
tan-2-ona con un alquino organometálico en un disolvente orgánico inerte, y la reducción del compuesto resultante con
15 hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.

12.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2,17 β -diaciloxi-2-alquénil-A-nor-5 α -androstano, el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -
20 androstan-2-ona con un alquino organometálico en un disolvente orgánico inerte, la reducción del compuesto resultante con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, y la reacción del compuesto así obtenido con un acilante.

25 13.- Procedimiento de preparación de A-nor-5 α -androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados, especialmente de 2,17 β -diaciloxi-2-alquil-A-nor-5 α -androstano, el cual comprende la reacción de 17 β -hidroxi-A-nor-5 α -
androstan-2-ona con un alquino organometálico en un disolvente orgánico inerte; la reducción del compuesto resultante
30



con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble,
y la reacción del compuesto así obtenido con un acilante.

14.- Procedimiento de preparación de 4-nor-5 α -
androstan-2-oles 2-hidrocarbónsubstituidos 17-oxigenados.

5

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

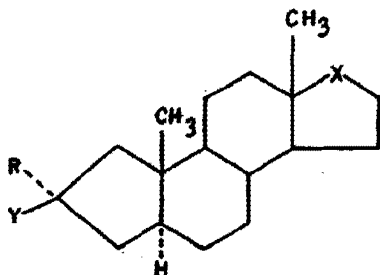
BARCELONA, 4 MAR 1963

P.A.

A large, stylized handwritten signature in dark ink is written over the 'P.A.' text. The signature consists of several overlapping, sweeping strokes that form a complex, abstract shape.

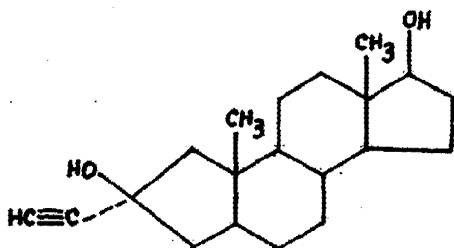


FORMULA. 1.

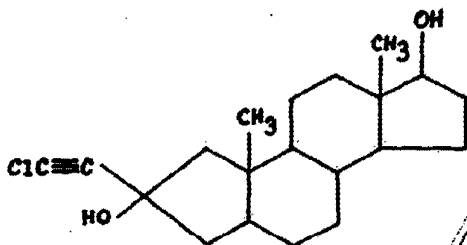


286338

FORMULA. 2.



FORMULA. 3.



Handwritten scribbles and a signature.