

19 ABR 1953



287190

P.- 24.296

722 F/E

287190

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

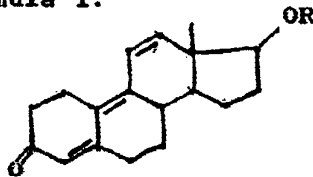
por VEINTE años

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

por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
ESTEROIDES "

La presente invención tiene por objeto un
procedimiento de preparación de nuevos esteroides no satu-
rados, de fórmula I:



en la cual R representa hidrógeno o el radical acilo de un
ácido orgánico carboxílico inferior.

10

Los nuevos compuestos obtenidos según el



procedimiento objeto de la invención, poseen una actividad fisiológica interesante y, especialmente, una actividad andrógena y anabólizante.

Entre los compuestos de fórmula general I, los compuestos siguientes presentan un interés muy particular:

- el 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9,11}-estratrieno (I, con R = H)
- el 3-oxo 17beta-acetoxi delta^{4,9,11}-estratrieno (I, con R = COCH₃).
- 10 - el 3-oxo 17beta-benzoiloxi delta^{4,9,11}-estratrieno (I, con R = COC₆H₅).

El procedimiento objeto de la invención se caracteriza esencialmente porque se transforma por medio de un derivado funcional del ácido acético y en presencia de un catalizador ácido, el 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno, II, (representando Ac aquí y en lo que sigue el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico inferior) en 3-cloro 5-acetoxi 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,5(10) 9(11)}-estratrieno, III, se somete éste a la acción de un agente de bromuración que actúa de preferencia en presencia de una base terciaria, se efectúa la desbromhidratación del 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 11-bromo 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno, IV, resultante, lo que conduce al 3-cloro 5-oxo 17beta-AUc 4,5-seco delta^{2,9,11}-estratrieno correspondiente, V, que se somete a la hidrólisis ácida, se cicla el 3,5-dioxo 17 beta-OAc 4,5-seco delta^{9,11}-estradieno, VI, formado en medio alcalino, se saponifica el 3-oxo 17beta-OAc delta^{4,9,11}-estratrieno, VII, obtenido por medio de un agente alcalino en 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9,11}-estratrieno (I), con R = H), que transforma, llega-

30

287190



do el caso, en esteres tales como: los de los ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos saturados o no saturados, o los de ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo ácidos fórmico, acético, propiónico, 5 butírico, isobutírico, valeriánico, isovaleriánico, trimetilacético, caproico, beta-trimetilpropiónico, enántico, caprílico, pelargínico, cáprico, undecilíco, undecilénico, laúrico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, ciclo- 10 pentilcarbónico, ciclopropilcarbónico, ciclobutilcarbónico y ciclohexilcarbónico, del ácido ciclopropilmetilcarbónico, ciclobutilmetilcarbónico, ciclopentiletilcarbónico, ciclohexiletilcarbónico, ácidos ciclopentilciclohexil- o fenilacético o propiónico, ácido benzoico; ácidos fenoxi- 15 alcanicos, como los ácidos fenoxiacético, p-clorofenoxiacético, 2,4-diclorofenoxiacético, 4-ter-butil fenoxiacético, 3-fenoxipropiónico, 4-fenoxibutírico, ácidos furano 2-carboxílico, 5-ter-butilfurano 2-carboxílico, 5-bromo furano 2-carboxílico, ácidos nicotínicos, ácidos beta-ce- 20 to carboxílicos, por ejemplo ácidos acetilacético, propionilacético, butirilacético, aminoácidos como el ácido dietilaminoacético, ácido aspártico.

En sus modos de ejecución, el procedimiento arriba indicado, puede estar caracterizado todavía por los puntos siguientes:

- 25 - se elige de preferencia el 3-cloro 5-oxo 17beta-benzoxi 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno, (II, con Ac = -COC₆H₅) como compuesto de partida.
- la transformación del 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno, II, en acetato enólico correspondiente, se efectúa por medio de anhídrido acético, en 30



tolueno y en presencia de ácido p-toluenosulfónico.

- la bromuración del 3-cloro 5-acetoxi 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,5(10) 9(11)}-estratrieno, III, se efectúa por medio de una solución de bromo en ácido acético, siendo la base terciaria una colidina.
- la desbromhidratación del 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 11-bromo 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno, IV, se efectúa por la acción del par bromuro de litio - carbonato de litio en dimetilformamida.
- la hidrólisis del 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,9,11}-estratrieno, V, se efectúa por acción de ácido sulfúrico.
- la ciclación del 3,5-dioxo 17beta-OAc 4,5-seco delta^{9,11}-estradieno, VI, se efectúa por acción de t-amilato sódico en tolueno.
- la saponificación del 3-oxo 17beta-OAc delta^{4,9,11}-estratrieno (VII, con Ac = -COC₆H₅) se efectúa por medio de potasa metanólica en presencia de hidroquinona

El producto de partida en el presente procedimiento, el 3-cloro 5-oxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno, II (Ac = -COC₆H₅), puede ser preparado según el método descrito en la patente española número 261.668 del 19 de Octubre de 1960.

El ejemplo siguiente, ilustrado por el esquema adjunto, hará comprender mejor la invención.

EJEMPLO: Preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9,11}-estratrieno, (I, con R=H)

ETAPA A: 3-cloro 5-acetoxi 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{2,5(10) 9(11)}-estratrieno (III, con Ac = -COC₆H₅)

287190



Se disuelven 4 g de 3-cloro 5-oxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno (II, Ac = -COC₆H₅) en 100 cm³ de tolueno. Se añaden 160 mg de ácido p-tolueno sulfónico y 16 cm³ de anhídrido acético, y se lleva a reflujo durante 5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno, de manera que se consiga una temperatura interior de 111-112°C.

Se lava el producto de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y con agua. Se extrae con tolueno, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo atmósfera de nitrógeno.

Se obtienen 4,913 g de producto bruto. Se añaden 5 cm³ de hexano y se deja una noche a 0°C. Se recuperan así 4,46 g de producto cristalizado, el cual recogido en 25 cm³ de éter isopropílico, se lleva a 0°C durante 6 horas.

Se obtienen 4,13 g de 3-cloro 5-acetoxi 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{2,5(10) 9(11)}-estratrieno (III, con Ac = -COC₆H₅) cristalizado, P.F. = 124°C. $\left[\frac{\alpha}{D} \right]_D^{20} = + 93^\circ + 1$ (c = 0,5%, en dioxano).

Rendimiento: 94%.

El producto no está descrito en la bibliografía.

Se presenta en forma de agujas solubles en alcohol, éter, acetona, benceno, cloroformo, solubles en caliente en éter isopropílico y hexano, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos.

Análisis :	C ₂₇ H ₃₁ O ₄ Cl = 454,98		
Calculado :	C% 71,27	H% 6,87	Cl 7,79
Encontrado:	71	6,7	7,9

30



Se añaden 50 cm³ de éter, y se elimina la fase acuosa por decantación.

Se lavan las soluciones etéreas con agua, y se evapora a sequedad bajo vacío.

Se recogen 2,4 g de producto bruto que se disuelven en cloruro de metileno al 1 o/oo de piridina y se hace pasar la solución por una columna de 23 g de silicato magnésico. Se eluye con cloruro de metileno al 1 o/oo de piridina, y se obtienen 2,06 g de 3-cloro 5-oxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{2,9,11}-estratrieno (V, con Ac = -COC₆H₅).

Rendimiento: 91% (con relación al compuesto III, con Ac = -COC₆H₅).

El producto no está descrito en la bibliografía.

Se presenta en forma de resina muy soluble en los disolventes usuales.

Espectro U.v. λ máx. 289 m μ E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ = 389

λ máx. 230 m μ E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ = 412

Etapa C: 3,5-dioxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{9,11}-estradieno (VI, con Ac = -COC₆H₅).

Se trituran 1,82 g de 3-cloro 5-oxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{2,9,11}-estratrieno (V, Ac = -COC₆H₅) obtenidos en la etapa precedente, en 12 cm³ de ácido sulfúrico, hasta disolución total, y se vierte la solución obtenida en una solución acuosa de bicarbonato sódico.

Se extrae con éter etílico, se lava con bicarbonato sódico en solución acuosa saturada, y con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad ba-

287190



jo vacío. Se obtienen así 1,72 g de resina que se disuelven en cloruro de metileno, y se hace pasar la solución por una columna de 193 g de silicato magnésico.

5 Se eluye con cloruro de metileno, después con cloruro de metileno al 0,5% de acetona, y se recogen 0,921 g de producto que se disuelve en caliente en éter isopropílico. Se hiela durante dos horas y se obtienen 0,885 g de 3,5-dioxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{9,11}-estradieno (VI, con Ac = -COC₆H₅) cristalizado
10 P. F. = 138-139°C.

El producto no está descrito en la bibliografía.

Se presenta en forma de prismas solubles en alcohol, éter, acetona, solubles en caliente en éter isopropílico, insolubles en agua, los ácidos y álcalis diluidos acuosos.
15

El espectro U.V. está de acuerdo con la estructura propuesta.

20 Etapa D: 3-oxo 17beta-benzoiloxi delta^{4,9,11}-estratrieno (VII, con Ac = -COC₆H₅)

Se disuelven 0,400 g de 3,5-dioxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta^{9,11}-estradieno, (VI, Ac = -COC₆H₅) en 4 cm³ de tolueno, bajo atmósfera inerte. Se enfría hasta 3°C, se añaden 0,48 cm³ de una solución de t-amilado sódico (cuyo modo de preparación se describe a continuación) diluida en 4,8 cm³ de tolueno anhidro.
25

Se mantiene la mezcla de reacción entre 0 y + 5°C durante seis horas, bajo agitación y bajo atmósfera inerte, y se añaden 5 cm³ de una solución 0,2 N de ácido acético en tolueno.
30

287190



Se extrae con tolueno, se lava con agua, se evapora a sequedad, se recoge el residuo en acetato de etilo, y se evapora a sequedad bajo vacío.

5 Se obtiene una resina que se disuelve en cloruro de metileno y se hace pasar la solución por una columna de 40 g de silicato magnésico.

Se eluye con cloruro de metileno, después con cloruro de metileno al 0,5% de acetona, y se recogen, así, 0,361 g de producto bruto, que se disuelven en 1,5 cm³ de éter isopropílico. Se añade metanol en caliente y se deja a 0^o durante una noche. Se recogen 0,324 g de 3-oxo 17beta-benzoiloxi delta^{4,9,11}-estratrieno (VII, con Ac = -COC₆H₅). P. F. = 154^oC, $[\alpha]_D^{20} = + 117^{\circ}$ (c = 0,47%, en etanol) Rendimiento = 85%.

15 El producto no está descrito en la bibliografía.

Se presenta en forma de agujas solubles en benceno y solubles en caliente en metanol, acetona y ciclohexano, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos.

Analisis : C₂₅H₂₆O₃ = 374,46

Calculado: C% 80,18 H% 7,00 C% 12,81

Encontrado: 80,3 7,1 12,8

25 El t-amilato sódico ha sido preparado de la forma siguiente:

Se llevan a reflujo durante 15 horas, en atmósfera inerte, 20 cm³ de tolueno, 6,26 cm³ de alcohol teramílico y 1,4 g de sodio.

30 Etapa E: 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9,11}-estratrieno (I, con R = H)

287190

19 AB

5 Se disuelven 3 g de 3-oxo 17beta-benzoilo-
xi delta^{4,9,11}-estratrieno (VII, Ac = -COC₆H₅) en 15 cm³
de metanol. Se añaden 0,030 g de hidroquinona y se lle-
va a reflujo haciendo burbujear nitrógeno. Se añaden se-
guidamente 1,2 cm³ de potasa metanólica al 11%, se mantie-
ne el reflujo durante 3 horas, y después se acidifica con
0,36 cm³ de ácido acético.

10 Se elimina el benzoato de metilo formado,
por arrastre con vapor de agua. Se obtienen 2,140 g de produc-
to bruto, que se disuelven en 20 cm³ de cloruro de meti-
leno.

15 Se hace pasar la solución por 10 partes de
silicato magnésico, se eluye con 250 cm³ de cloruro de
metileno al 5% de acetona. Peso después de evaporación
de los disolventes: 2,050 g que se cristalizan en éter
isopropílico.

20 Se obtiene así el 3-oxo 17beta-hidroxi del-
ta^{4,9,11}-estratrieno, (I, con R = H). Peso: 1,930 g.
Rendimiento = 89%. P.F. = 186°C, $[\alpha]_D^{20} = +192$ (c:0,45%,
en etanol).

El producto no está descrito en la biblio-
grafía.

25 Se presenta en forma de cristales solubles
en éter, acetona y metanol en caliente, insoluble en agua,
ácidos y álcalis diluidos acuosos.

Análisis :	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	=	270,36		
Calculado:	C% 79,96	H% 8,20	O% 11,83		
Encontrado:	80	8,2	12		

30 Este compuesto puede ser fácilmente trans-
formado en el acetato correspondiente. Se produce como
sigue:

287190



Se disuelven 0,300 g de 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9,11}-estratrieno (I, con R = H) en 3 cm³ de piridina a la temperatura ambiente, se añaden 1,5 cm³ de anhídrido acético y se agita durante 4 horas bajo nitrógeno.

5 Se precipita en agua, se hiela y se extrae la goma obtenida con cloruro de metileno. Después de varios lavados, se seca la fase orgánica y se concentra a sequedad bajo vacío.

10 Se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se hace pasar la solución por una columna de silicato magnésico. Después de elución con cloruro de metileno al 1% de acetona y de recristalización en éter isopropílico y hexano, se obtienen 0,297 g (78%) de 3-oxo 17beta-acetoxi delta^{4,9,11}-estratrieno (I, con R = -COCH₃). P.F. = 15 96-97°C, $[\alpha]_D^{20} = +362,8$ (c = 0,37%, en metanol).

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Se presenta en forma de laminillas incoloras, muy solubles en benceno y cloroformo, solubles en alcohol e insolubles en agua.

Los espectros U.V. e I.R. están de acuerdo con la estructura propuesta.

25 Análisis : C₂₀H₂₄O₃ = 312,39
Calculado: C% 76,89 H% 7,74
Encontrado: 76,7 7,6

30 Tal y como ha sido indicado más arriba, los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, están dotados de propiedades farmacológicas interesantes. Poseen, especialmente, una notable acción anabólica y anabolizante.

287190



Pueden ser utilizados para el tratamiento de los trastornos de la edificación celular y del anabolismo protéico y más especialmente para el tratamiento de los retardos del crecimiento estatura-ponderal, de las delgadeces sintomáticas o esenciales y de las enfermedades de la senectud o de la pausia genital masculina o femenina.

Poseen, por otra parte, la particularidad de no presentar en las dosis más débiles, más que un efecto andrógeno muy atenuado, mientras que la acción anabolizante permanece intacto, conque, el empleo de estos productos para sujetos jóvenes o para enfermas del sexo femenino, puede ser considerado sin temor de fenómenos secundarios de virilización.

El 17beta-hidroxi 3-oxo delta^{4,9,11}-estratrieno y sus esterés, se utilizan por vía bucal, perlingual, transcutánea o por vía rectal.

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

La posología útil se escalona entre 5 y 50 mg por toma y por día para el adulto, en función de la vía de administración.

Las formas farmacéuticas, tales como soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, glosetas o supositorios, se preparan según los procedimientos usuales.

Estudio farmacológico del 17beta-benzoiloxi 3-oxo delta^{4,9,11}-estratrieno.

Determinación de la actividad andrógena y anabolizante.

287190



Los ensayos han sido efectuados según la técnica de HERSHBERGER (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1953,83, 175) ligeramente modificada. Consiste en una administración cotidiana por vía subcutánea del compuesto estudiado a ratas macho castradas con edad de 3 semanas y media. Las ratas son tratadas a partir del día siguiente de la castración durante 10 días, y después se sacrifican el 11º día, de veintidós a veintiseis horas después de la última inyección. Se autopsia a los animales luego del sacrificio, y se separan y pesan los órganos interesados, especialmente los riñones, el músculo elevador del ano (Levator ani) para el estudio miotrófico y anabolizante, así como la próstata ventral y las vesículas seminales para el estudio de un efecto andrógeno simultáneo.

El 17beta-benzoiloxi 3-oxo delta^{4,9,11}-estratrieno ha sido inyectado por vía subcutánea en dosis de 20 gammas, 50 gammas, 100 gammas, y 275 gammas por rata y por día.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla siguiente, que contiene a título comparativo los resultados obtenidos en un ensayo con la 17beta-benzoiloxi 19-nor testosterona.

Los símbolos indicados abajo representan:

$$Rf = \frac{\text{Peso del riñón fresco} \times 1.000}{\text{Peso del cuerpo}}$$

$$Rs = \frac{\text{Peso del riñón seco} \times 1.000}{\text{Peso del cuerpo}}$$

$$Lf = \frac{\text{Peso del Levator ani fresco} \times 1.000}{\text{Peso del cuerpo}}$$

$$Ls = \frac{\text{Peso del Levator ani seco} \times 1.000}{\text{Peso del cuerpo}}$$

287190

Tratamiento	Dosis cotidiana	Peso corporal (g) Inicial	Peso corporal final	Vesículas seminales (mg)	Próstata ventral (mg)	Riñón fresco (mg)	Riñón seco (mg)	Lavator ani seco (mg)	Lavator ani seco (mg)	Rf	Rs	Lf
Testigos		47	86	5,6	14,1	441	98	12,6	6,1	5,13	1,15	0,15
17beta-benzoloxi 3-oxo delta ^{4,9,11} -estratrieno	20	47	95	14,8	31,8	487	111	38,1	10,5	5,10	1,17	0,40
Testigos		47	99	40,7	52,1	428	104	57,0	14,7	4,32	1,07	0,57
Testigos		49	95	6,9	10,3	426	92	17,9	4,7	4,50	0,97	0,19
17beta-benzoloxi 3-oxo delta ^{4,9,11} -estratrieno	100	49	96	133,5	112	450	99	62,8	14,4	4,70	1,03	0,55
Testigos		49	96	203,3	130,3	470	107	90,6	20,7	5,00	1,11	0,95
Testigos		50	100	4,6	4,3	478	106	18	3,7	4,78	1,06	0,18
17beta-benzoloxi 19-nor testosterona	100	50	92	13,6	25,6	438	105	36,9	7,9	4,75	1,14	0,40
Testigos		50	89	36,3	36,0	430	96	56,2	12,2	4,92	1,08	0,65

287190



Así pues resulta de esto, que la actividad andrógena de dicho compuesto a dosis fuertes, medida sobre el peso de las vesículas seminales, es de alrededor de 5 veces la del benzoato de nor-testosterona a una dosis equimolecular y, determinada según el peso de la próstata ventral, de alrededor de 4 veces la del benzoato de nor-testosterona.

La acción anabolizante miotrófica y renótro-
pa es superior a la del benzoato de nor-testosterona.

10 A dosis débiles, la actividad andrógena es casi nula; la actividad anabolizante permanece intacta e igual a la de las dosis diez veces superiores de benzoato de nor-testosterona.

Un ensayo efectuado con el 17beta-acetoxi
15 3-oxo delta^{4,9,11}-estratrieno ha dado resultados sensiblemente análogos.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 20 de Abril de 1962, bajo el nº P. V. 895.239, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de ésta Patente de In-

30

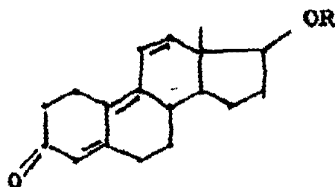
19 A



vención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación de esteroides de la fórmula general I:

5



10

15

20

25

en la cual R representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico inferior, caracterizado por que se transforma por medio de un derivado funcional del ácido acético y en presencia de un catalizador ácido, el 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno en 3-cloro 5-acetoxi 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,5(10)9(11)}-estratrieno, se somete éste a la acción de un agente de bromuración en presencia de una base terciaria, se efectúa la desbromhidratación del 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 11-bromo 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno resultante, lo que conduce al 3-cloro 5-oxo 17beta-OAc 4,5-seco delta^{2,9,11}-estratrieno correspondiente, que se somete a hidrólisis ácida, se cicla el 3,5-dioxo 17beta-OAc 4,5-seco delta^{9,11}-estradieno formado en medio alcalino, se saponifica el 3-oxo 17beta-OAc delta^{4,9,11}-estratrieno obtenido por medio de un agente alcalino en 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9,11}-estratrieno, que se transforma llegado el caso en cualquier otro éster deseado.

30

2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se elige el 3-cloro 5-oxo 17beta-benzoxi 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno como compuesto de partida.

3.- Procedimiento según el punto 1, carac-

287190



54 terizado porque la transformación del 3-cloro 5-oxo 17
beta-OAc 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno en el acetato anó-
lico correspondiente, se efectúa por medio de anhídrido
acético en tolueno y en presencia de ácido p-tolueno sul-
fónico.

10 4.- Procedimiento según el punto 1, caracte-
rizado porque la bromuración del 3-cloro 5-acetoxi 17be-
ta-OAc 4,5-seco delta^{2,5(10) 9(11)}-estratrieno se efectúa
por medio de una solución de bromo en ácido acético, sien-
do la base terciaria una colidina.

15 5.- Procedimiento según el punto 1, caracte-
rizado porque la desbromhidratación del 3-cloro 5-oxo
17beta-OAc 11-bromo 4,5-seco delta^{2,9}-estradieno se efec-
túa por la acción del par bromuro de litio-carbonato de
litio en dimetilformamida.

20 6.- Procedimiento según el punto 1, caracte-
rizado porque la hidrólisis del 3-cloro 5-oxo 17beta-
OAc 4,5-seco delta^{2,9,11}-estratrieno se efectúa por la ac-
ción de ácido sulfúrico.

20 7.- Procedimiento según el punto 1, caracte-
rizado porque la ciclación del 3,5-dioxo 17beta-OAc 4,5-se-
co delta^{9,11}-estradieno se efectúa por la acción de t-ami-
lato de sodio en tolueno.

25 8.- Procedimiento según el punto 1, caracte-
rizado porque la saponificación del 3-oxo 17beta-OAc del-
ta^{4,9,11}-estratrieno se efectúa por medio de potasa meta-
nólica en presencia de hidroquinona.

287190



9.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
ESTEROIDES.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y con los fines que se han especificado.

5^o Esta Memoria consta de dieciocho hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 19 ABR. 1963

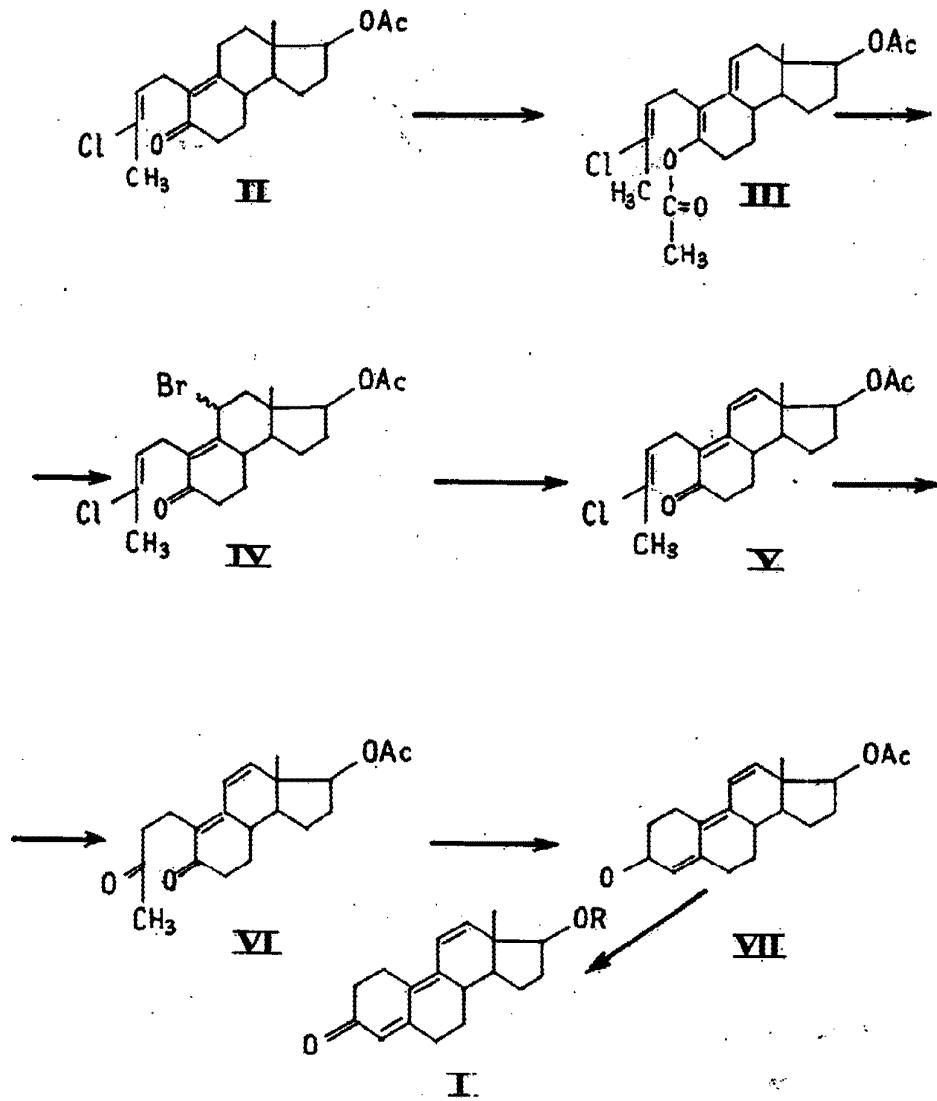
P. A.

Alberto de Embargo
Por Fidei

287190

287190

19



Albert H. E. ...
Handwritten signature and text at the bottom right of the page.