

9 AED 1965

316281

P - 29.804

Nº 68804

U.S. Serial Nº 389.484



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY entidad norteamericana, establecida en 740 South Alabama Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN 3-CETO  $\Delta^{4(5)}$ -19-NOR-10-ISO ESTEROIDE"

---

Este invento se refiere a un grupo de 19-nor-10 iso esteroides, que tienen una nueva configuración especial y a los métodos para su preparación.

Uno de los problemas que ha interesado a los químicos en esteroides, durante los últimos años, ha sido el logro de compuestos que tengan los mismos grupos funcionales que las hormonas esteroides que se encuentran en la naturaleza, pero en los cuales, está invertida la orientación de un substituyente en uno o más de los átomos de carbono de unión. Por ejemplo, en la testosterona,

10



una hormona del sexo masculino, que se encuentra en la naturaleza, los substituyentes en los átomos de carbono de unión, comunes a los anillos A-B y B-C, tienen las orientaciones  $10^{\beta}$ ,  $9^{\alpha}$  y  $8^{\beta}$ . Ya que la testosterona tiene un grupo metilo en la posición 10, no es posible preparar un compuesto con la configuración inversa en 10, de una forma sencilla a causa de la estabilidad química y térmica del grupo metilo. Por el contrario, los compuestos que tienen una inversión de configuración en 9 ó en 10, se preparan más fácilmente ya que los substituyentes en los átomos de carbono de unión, en cuestión, son átomos de hidrógeno. En la serie del 19-nor-esteroide, sin embargo, hay un hidrógeno en vez de un grupo metilo en la posición 10. Por ello, un 19-nor esteroide, que tiene una inversión de configuración en cualquiera de los carbonos de cabeza de puente (8,9,10), debe ser teóricamente más apto para la síntesis que lo serían los esteroides que se encuentran en la naturaleza, que tienen un grupo metilo en C<sub>10</sub>. Además, varios de los compuestos del tipo 19-nor mismos, que tienen una orientación normal  $10^{\beta}$ ,  $9^{\alpha}$ ,  $8^{\beta}$ , para los substituyentes de cabeza de puente, tienen una actividad hormonal extremadamente alta. Como por ejemplo, la 19-norprogesterona, 19-nor-17 $\alpha$ -etinil testosterona (norlutin) y semejantes. Esta actividad hormonal elevada, ha impulsado una investigación considerable, para encontrar los métodos de preparar hormonas de 19-nor-3-ceto- $\Delta^4$  esteroide, que contienen configuraciones especiales diferentes en los átomos de carbono de unión A-B y B-C, aunque estas confi-

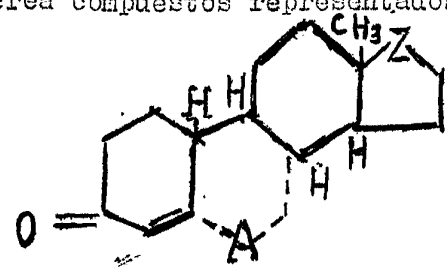


5 guraciones son en sí menos estables que la configuración  $10\beta, 9\alpha, 8\beta$ , de las hormonas 3-ceto- $\Delta^4$  esteroides que se encuentran en la naturaleza, es de esperar, por consiguiente, de los empeñados en tal investigación, que la actividad hormonal de los compuestos, estará muy au-  
mentada, para compensar las desventajas en cuanto a la estabilidad.

10 Hay cuatro orientaciones posibles para los sustituyentes de los átomos de carbono en 9 y 10 en un 19-nor-3-ceto- $\Delta^4$  esteroide. Son la  $10\beta, 9\alpha$ ; la  $10\alpha, 9\alpha$ ; y la  $10\alpha, 9\beta$ . De éstas como se mencionó anteriormente, la  $10\beta, 9\beta$  es la configuración que se encuentra en la naturaleza y la orientación  $10\beta, 9\alpha$ , llamada retro con-  
15 figuración, ha sido preparado recientemente por Rappoldt y otros Helv. Chim. Acta, 79, 795 (1.960), y Edwards y otros., J. Am. Chem. Soc., 85, 3,314, (1.963) (ver tam-  
bién patente de los E.U.A. 3.138.617, publicada el 23 de Junio, 1.964). Las otras dos configuraciones para los  
20 19-nor esteroides, no han sido aún descritas en la biblio-  
grafia.

25 Es un objeto de este invento crear un grupo de 19-nor esteroides, que tengan configuraciones espaciales diferentes de las de los esteroides que se encuentran en la naturaleza, y también crear un procedimiento que pueda usarse para preparar tales esteroides "no naturales".

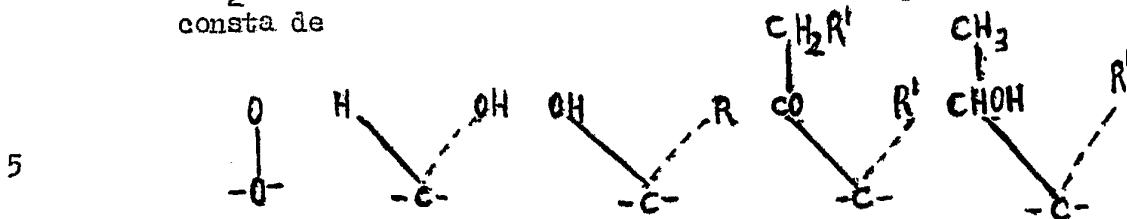
Para cumplir lo anterior y otros objetos, este invento crea compuestos representados por la fórmula



316281



en la cual A es un miembro del grupo que consta de  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ; y Z es un miembro del grupo que consta de



en las cuales R es un miembro del grupo que consta de hidrógeno, alifático inferior y alifático inferior halógeno-substituído; y R' es un miembro del grupo que consta de hidrógeno, hidroxilo y aciloxi. Estos compuestos, por contener la configuración  $10\alpha, 9\alpha, 8\alpha$ , se referirán en lo que sigue como "19-nor-10 iso" esteroides, según la nomenclatura propuesta por Jeger y otros; Helv. Chim. Acta, 45, 2425 (1962). Cuando R es un grupo alifático inferior, puede contener de 1 a 3 átomos de carbono y puede estar presente también en la cadena de carbono un grupo etilénico o acetilénico. Radicales característicos que entran dentro del alcance del término R, incluyen: metilo, etilo, isopropilo, vinilo, etinilo, alilo, propargilo y semejantes. Cuando R es un grupo alifático inferior halógeno-substituído, los substituyentes halógenos pueden ser fluor, cloro, bromo, o los grupos mencionados anteriormente que ilustran el término, "alifático inferior". Ejemplos de tales grupos, incluyen: cloroetinilo, bromoetilo, cloroalilo, dicloroetilo, yodometilo y semejantes.

10

15

20

25

En las fórmulas anteriores, cuando R' representa un grupo aciloxi, la porción acilo del radical puede contener o un grupo alifático o un grupo aromático, obteniéndose así grupos aciloxi, tales como: acetoxi,

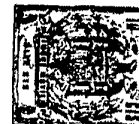
30



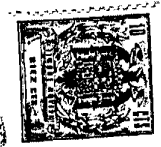
propionoxi, butiroxi, benzoxi, fenilacetoxi, naftoil, adamantanocarboxi, ciclopentilpropionoxi y semejantes. En general, los grupos aciloxi que R puede representar, incluyen todos los grupos ester normales, y estos grupos pueden contener a su vez, substituyentes tales como alquilo, nitro, cloro, alcoxi, etc.

Además de los esteroides representados específicamente por las fórmulas anteriores, este invento incluye también los derivados substituidos de esos compuestos, cuyos derivados son todos equivalentes bien conocidos de los esteroides representados específicamente, que incluyen obvias modificaciones como 6 $\alpha$ -fluor, 6 $\alpha$ -metilo, 16 $\alpha$ -hidroxi, 2 $\alpha$ -cloro y semejantes, así como también compuestos que contienen dobles enlaces en posiciones en el anillo esteroide distintas de 4(5) ó 6(7). Además este invento, incluye en su alcance los compuestos que contienen funciones oxígeno en C<sub>11</sub>, cuyas series de compuestos se conocen generalmente como glucocorticoides y mineralocorticoides.

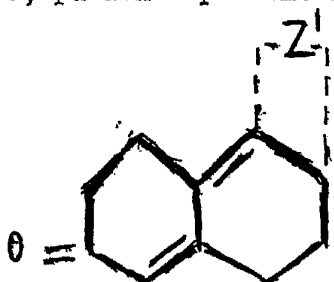
Los compuestos de este invento, se preparan por un nuevo procedimiento, cuyo procedimiento constituye un segundo aspecto de este invento. Según este nuevo procedimiento, se prepara un 3-ceto- $\Delta^{4(5)}$ -19-nor-10-iso esteroide, hidrogenando selectivamente el doble enlace del  $\Delta^{9(10)}$  con un  $\Delta^{4,9(10)}$  esteroide, en presencia de un catalizador de metal doble a una presión de hidrogeno de tres atmósferas o menos y a una temperatura inferior a 50°C. aproximadamente. Para llevar a cabo este procedimiento, se hidrogena un  $\Delta^{4,9(10)}$  esteroide preparado por el



procedimiento de la patente de los E.U.A. 3.086.027  
(16 de Abril, 1.963), en un aparato de hidrogenación  
normal que usa un catalizador de metal noble, y en  
forma más conveniente, a la presión atmosférica y a  
5 temperaturas ambiente, aunque las temperaturas en el  
intervalo de 0-50°C son plenamente satisfactorios. Pa -  
ra llevar a cabo la hidrogenación, es preferible em -  
plear un catalizador de metal noble que no sea dema -  
siado activo, como catalizador de hidrogenación, como  
10 por ejemplo, paladio, soportado en un material de so -  
porte inerte. Si se emplea un catalizador de metal no -  
ble más activo, tal como negro de paladio u óxido de  
rutenio, es necesario desactivar parcialmente este ca -  
talizador, según los métodos conocidos en la técnica,  
15 a fin de que se reduzca la cantidad y número de los  
subproductos formados en la hidrogenación, tales sub -  
productos incluyen particularmente el 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ ,  
9 $\alpha$ , 3 $\beta$ , esteroide saturado. Alternativamente, es  
posible usar solo un equivalente de hidrógeno diluyen -  
do el hidrógeno con un gas inerte tal como nitrógeno,  
20 y de esta forma, emplear un catalizador más activo.  
En general, sin embargo, es un procedimiento más prác -  
tico y más económico usar un catalizador menos activo,  
que conste de un metal noble soportado en un material  
de soporte inerte. Entre los metales nobles que pueden  
25 emplearse para este fin, estan todos los de la serie  
de transición, que incluyen el paladio, platino, iri -  
dio, rodio, rutenio y osmio. Entre los materiales de  
soporte que puedan emplearse, estan los materiales de  
soporte normales, tales como sulfato bórico, alúmina,  
30

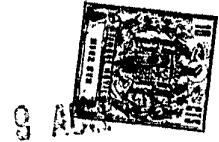


5 carbón y semejantes. La hidrogenación se lleva a cabo  
 usualmente en un disolvente inerte, preferiblemente  
 uno de los alcoholes alifáticos más bajos, ya que los  
 esteroides oxigenados representados por la fórmula an-  
 terior, son más solubles en estos disolventes polares  
 que en los hidrocarburos alifáticos. La reacción se  
 lleva a cabo de forma más conveniente, a la presión  
 atmosférica. Se comprenderá también por los entendidos  
 10 más elevadas, hasta 2 ó 3 atmosferas, sin afectar se-  
 riamente el rendimiento del compuesto 10-iso deseado.  
 Los compuestos que pueden soportar esta hidrogenación  
 selectiva de los dos dobles enlaces con mayor impedi-  
 mento, presentes originalmente en un 3-ceto- $\Delta^{4,9(10)}$ -  
 15 19-nor esteroide, pueden representarse por la fórmula  
 siguiente:



20 en la cual Z' representa los anillos C y D de una mo-  
 lécula de esteroide junto con los substituyentes que  
 puedan llevar.

25 Los compuestos que entran dentro del alcance de  
 este invento, y que pueden prepararse por el procedi-  
 miento expuesto anteriormente, tienen interesantes ac-  
 tividades fisiológicas. Por ejemplo, la 19-nor-10-iso-  
 testosterona es un potente inhibidor de la gonadotropi-  
 na substancialmente sin ninguna capacidad androgénica  
 30 en comparación con el compuesto estrechamente relacio-



nado, la 19-nor-testosterona, el cual es, no solo un inhibidor de la gonadotropina, sino también un andrógeno.

5 Los compuestos creados por este invento, por tener un doble enlace  $\Delta^4$  contienen un sistema alílico del cual el hidrógeno terciario en la posición 10, es un miembro. Este hidrógeno, es bastante lábil y su labilidad ha probado ser extremadamente útil para de-  
10 terminar la estructura de los compuestos preparados por el procedimiento anterior, ya que el tratamiento de un  $\Delta^4$ -19-nor-10-iso-esteroide con una base o un ácido, produce fácilmente el correspondiente compues-  
15 to  $\Delta^4$ -10 $\beta$  cuyo compuesto corresponde a los esteroides que se encuentran en la naturaleza y representa la configuración más estable en las posiciones 9 y 10.

La labilidad del hidrógeno 10 $\alpha$ , hace a los com-  
puestos de este invento difíciles de tratar, ya que los tipos de reacciones que pueden experimentar, estan  
20 restringidas en gran parte por la necesidad de evitar las condiciones que favorezcan la epimerización du-  
rante la reacción y tratamiento. Por otra parte, los compuestos 10-iso de este invento, si se purifican cuidadosamente son indefinidamente estables, en ausen-  
25 cia de materiales que puedan catalizar la epimerización antes mencionada.

Alguno otros compuestos, que entran en el alcan-  
ce de este invento, pueden prepararse a partir de un esteroide ya sintetizado que tenga la configuración  
30 10-iso, empleando las condiciones de reacción que evi-



ten los catalizadores, que causan la epimerización. Por ejemplo, el compuesto  $\Delta^{4,6}$  puede prepararse a partir de la 19-nor-10-iso-testosterona por una oxidación neutra con diclorodicianobenzoquinona o material similar.

5 Igualmente, la 19-nor-10-isotestosterona puede oxidarse para dar la correspondiente dicetona empleando un agente oxidante relativamente neutro, tal como el bioxido de cromo en piridina. Otras transformaciones similares, se les ocurrirán fácilmente a los especialistas en la  
10 técnica.

Esta invención se ilustra además con los siguientes ejemplos específicos:

Ejemplo 1

19-nor-10-isotestosterona

15 Se disolvió 1 gr. de 19-nor-4,9(10)-androstadien-17 $\beta$ -ol-3-ona, en 1 ml. de etanol y la solución resultante se hidrogenó en un microaparato de hidrogenación a la presión atmosférica, usando 0,42 gr. de paladio en carbono, al 5% como catalizador de hidrogenación. Después  
20 de 15 minutos aproximadamente, había sido absorbido un equivalente de hidrógeno, y la mezcla de hidrogenación se separó del aparato y filtró para separar el catalizador. El filtrado se evaporó a sequedad a vacío, quedando como resto la 19-nor-10-isotestosterona. El resto  
25 se disolvió en una mezcla disolvente de benceno-hexano 1:1 y se cromatografió con 60 gr. de alúmina neutra (Grado III), empleando la misma mezcla disolvente como eluyente. El eluido se recogió en fracciones de 60 ml. cada una. Después de que habían sido obtenidas 7 fracciones,  
30 nes, el disolvente eluyente se cambió por una mezcla di-



solvente de benceno-exano 2:1, reuniéndose 70 nuevas fracciones. Las fracciones 38 a 77, por evaporación a sequedad, se encontraron contenían 0,045 gr. aproximadamente de 19-nor-10-isotestosterona, que fundía en el intervalo de 167-170°C. La cromatografía en fase de vapor, la dispersión rotatoria óptica y los estudios de espectro ultravioleta, en el compuesto así obtenido, confirmaron el hecho de que tenía la configuración  $9\alpha, 10\alpha$

Análisis — Calculado: C, 78.79; H, 9.55.  
Encontrado: C, 78.97; H, 9.33.  
Rotación óptica:  $[\alpha]_d = -191^\circ$ .  
Absorción ultravioleta  $\lambda_{\max.} = 242.5$ ;  
 $\xi = 15,650$

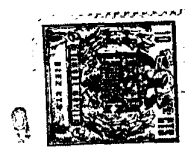
El procedimiento de hidrogenación anterior, se repitió utilizando un catalizador de paladio en alúmina al 5%. Se obtuvieron después de la recristalización del producto crudo en éter, 0,16 gr. de 19-nor-10-isotestosterona, que fundía en el intervalo de 167-170°C.

El procedimiento anterior se repitió utilizando como catalizador paladio en sulfato bórico, al 5%, con el mismo rendimiento substancialmente de 19-nor-10-isotestosterona, que fundía en el intervalo de 167-170°C.

Ejemplo 2.

17 $\alpha$ -metil-19-nor-10-iso-4-androsteno-17 $\beta$ -ol-3-ona

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, 1gr. de 17 $\alpha$ -metil-19-nor-4,9(10)-androstadieno-17 $\beta$ -ol-3-ona en solución de etanol, se hidrogenó a la presión atmosférica y temperatura ambiente, utilizando paladio en sulfato bórico al 5%, como catalizador. Después de que se hubo absorbido un equivalente de hidrogeno, la mezcla de hidro-



5 genación se filtró para separar el catalizador, y el fil -  
trado se evaporó a sequedad a vacío. El residuo, que contie -  
ne el 17 $\alpha$ -metil-19-nor-10-iso-4-androsteno-17 $\beta$ -ol-3-ona  
formado en la anterior hidrogenación, se disolvió en una  
mezcla de benceno-exano 3:1 y se cromatografió sobre 30gr.  
de una alúmina neutra (grado III). Utilizando el disolvente  
anterior, como eluyente, se obtuvieron 61 fracciones de 60  
ml. Cada fracción se evaporó a sequedad a vacío. Las frac -  
ciones de 41 a 53, se encontraron contenían 17 $\alpha$ -metil-19-  
10 nor-10-iso-4-androsteno-17 $\beta$ -ol-3-ona, como se indicó por  
espectroscopia ultravioleta, y confirma la cromatografía  
en fase de vapor.

Ejemplo 3.

19-nor-10-iso-4,6-androstadieno-17 $\beta$ -ol-3-ona

15 Se disolvieron en 4 ml. de dioxano, 0,02 gr. de 19-nor-  
10-isotestosterona, según se preparó en el Ejemplo 1. Se  
añadieron a la solución 17 mg. de diclorodicianobenzoqui -  
nona. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de re -  
flujo durante 120 horas aproximadamente, enfriándose y fil -  
trandose a continuación. El filtrado se vertió en una solu -  
20 ción saturada de cloruro sódico enfriada a 0°C. aproxima -  
mente, por adición de hielo. La mezcla acuosa se extrajo a  
continuación con dicloruro de metileno. El extracto de di -  
cloruro de metileno, se separó y lavó sucesivamente con una  
solución saturada de bicarbonato sódico y una solución sa -  
25 turada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y mezcló  
con alúmina para separar cualquier color. La evaporación de  
la capa orgánica hasta sequedad a vacío dió un residuo que  
contenía 20% aproximadamente de 19-nor-10-iso-4,6-androsta -  
30 dieno-17 $\beta$ -ol-3-ona, como se determinó por el espectro de



absorción ultravioleta. La 19-nor-10-iso-4,6-androstadie -  
no-17 $\beta$ -ol-3-ona así preparada, puede obtenerse en estado  
puro por cromatografía sobre alúmina o material similar.

#### Ejemplo 4

5

#### 19-nor-10-iso-4-androsteno-3,17-diona

Se disolvieron 0,1 gr. de bióxido de cromo en 1 ml.  
de piridina. La solución resultante se enfrió a 0°C. apro -  
ximadamente. Se añadió a la solución oxidante una solución  
que constaba de 0,1 gr. de 19-nor-10- isotestosterona di -  
10 suelto en 2 ml. de piridina. La mezcla de reacción se de -  
jó estar en un baño de hielo durante una hora aproximada -  
mente, y luego a la temperatura ambiente toda la noche. La  
mezcla oscura resultante, se vertió en una mezcla que con -  
tenía 100 ml. de una solución saturada de cloruro sódico,  
15 enfriada a 0°C. aproximadamente por adición de hielo. La  
capa acuosa se extrajo cuatro veces por porciones de eter  
de 100 ml. Los extractos etereos, se combinaron y lavaron  
sucesivamente con cuatro porciones de 100 ml. de ácido clor  
hidrico acuoso al 5%, de una solución saturada de bicarbo -  
20 nato y 100 ml. de una solución saturada de cloruro sódico.  
La solución eteréa se secó y el eter se separo de ella por  
evaporación a vacío. La recristalización del residuo en eter  
dió agujas blancas brillantes de 19-nor-10-iso-4-androste -  
no-3,17-diona, que fundían a 160-161°C. aproximadamente.  
25 El espectro infrarrojo del compuesto, mostró la presencia  
de una nueva banda de cetona y la pérdida de la banda de  
hidroxilocomparado con el espectro de la 19-nor testos -  
terona, confirmandose así la estructura esperada.

#### Ejemplo 5

30

#### Preparación de ésteres



Los ésteres de acilo de los compuestos 17-hidroxi de este invento, pueden prepararse haciendo reaccionar el 17-hidroxi esteroide con un anhídrido ácido en solución de piridina. El acetato de 19-nor-10-iso-testosterona, preparado haciendo reaccionar el alcohol correspondiente con anhídrido acético en solución de piridina, fundió a 140-141°C. aproximadamente después de su recristalización en éter.

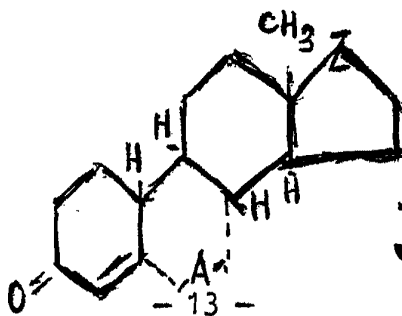
Otros esterés, como por ejemplo, el benzoato, el 2.4-nitrobenzoato, el propionato, el fenil acetato, el nicotinato y semejantes, pueden prepararse utilizando el anhídrido correspondiente o una mezcla de anhídridos del ácido deseado y ácido trifluoroacético en lugar del anhídrido acético del ejemplo anterior.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 13 de Agosto de 1.964 bajo el Nº 389. 484, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Estatuto de la Propiedad Industrial.

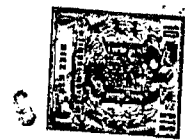
- N O T A -

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

1º. - Un procedimiento para preparar un 3-ceto  $\Delta^{4(5)}$  19-nor-10-iso esteroide, que tiene la fórmula



316281

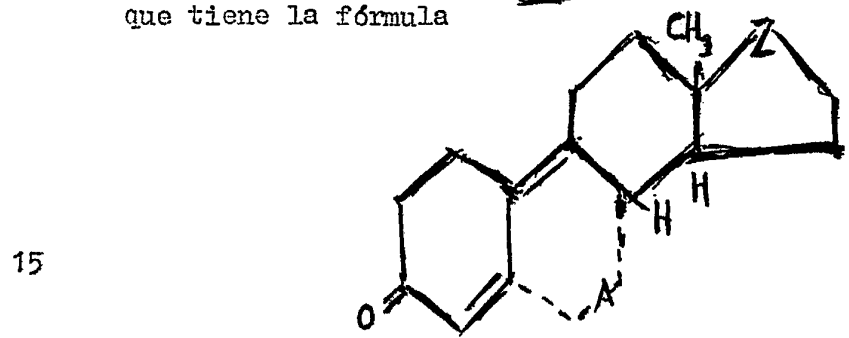


en la cual A es un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ; y Z es un grupo



en el cual R es un hidrógeno, o un radical alifático inferior o un radical alifático inferior substituido por halógeno y R' es un hidrógeno o un radical hidroxilo o aciloxi; caracterizado por hidrogenar el doble enlace  $\Delta^{9(10)}$  de un 3-ceto- $\Delta^{4,9(10)}$ -19-nor esteroide, que tiene la fórmula

10



en la cual A y Z se definen como anteriormente, en presencia de un catalizador de metal noble a una presión de hidrógeno de tres atmósferas o menos y a una temperatura inferior a 50°C. aproximadamente.

20

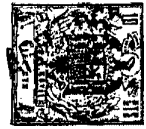
2º. - El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la hidrogenación se lleva a cabo a la presión atmosférica y a temperatura ambiente.

3º. - El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que el catalizador de metal noble es paladio soportado en un material de soporte inerte.

25

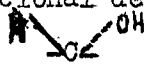
4º. - El procedimiento, según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado por la etapa adicional de oxidar el producto en el cual A es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  utilizando

30



un agente de oxidación neutro, en un medio inerte para obtener el correspondiente 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -19-nor-esteroide.

5 5ª. - El procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado por que el agente oxidante es la di-clorodicianobenzoquinona.

10 6ª. - El procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por la etapa adicional de oxidar el producto, en el cual Z es el grupo  en un medio inerte, para obtener el correspondiente 3,17-diceto-19-nor-esteroide.

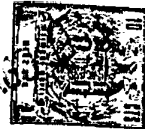
7ª. - El procedimiento, según la reivindicación 6, caracterizado por que el agente oxidante usado es bióxido de cromo en piridina.

15 8ª. - El procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por la etapa adicional de acilar el producto en el cual, la posición -17 tiene un substituyente hidroxilo, utilizando un anhídrido de ácido, o mezcla de anhídrido con ácido trifluoracético, del ácido que corresponde al grupo acilo a introducir.

20 9ª. - El procedimiento, según la reivindicación 1, 2 ó 3, para preparar la 19-nor-10-isotestosterona, caracterizado por hidrogenar la 19-nor-4,9(10)-androstadieno-17 $\beta$ -ol-3-ona en etanol, en presencia de paladio, soportado en carbón a la presión atmosférica y temperatura ambiente.

25 10ª. - El procedimiento, según la reivindicación 1, 2 ó 3, para preparar la 17 $\alpha$ -metil-19-nor-10-iso-4-androsteno-17 $\beta$ -ol-3-ona, caracterizado por hidrogenar

30



la 17 $\alpha$ -metil-19-nor-4,9(10)-androstadieno-17 $\beta$ -ol-3-ona, en etanol, en presencia de paladio soportado en sulfato bórico a la presión atmosférica y temperatura ambiente.

5           11<sup>o</sup>. - El procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para preparar la 19-nor-10-iso-4,6-androstadieno-17 $\beta$ -ol-3-ona, caracterizado por oxidar la 19-nor-10-isotestosterona, en dioxano usando ciclorodicianobenzoquinona como agente oxidante.

10           12<sup>o</sup>. - El procedimiento, según la reivindicación 1,2,3,6 ó 7 para preparar la 19-nor-10-iso-4-androste-  
no-3,17-diona, caracterizado por oxidar la 19-nor-10-isotestosterona en piridina utilizando bioxido de cromo como agente oxidante.

15           13<sup>o</sup>. - "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN 3-CETO  
4(5)  
-19-NOR-10-ISO ESTEROIDE".

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

Madrid.   9 AGO 1965

Alberto de Ezkura  
E. de Ezkura

316281