



P.- 30.933

Nº 1031 E

321329

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 30 de Diciembre de 1.965, con el nº. 321.329

e n

E S P A Ñ A

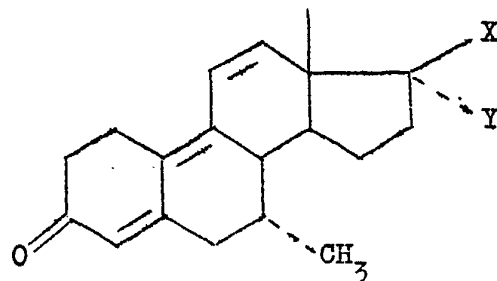
por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL ESTRATRIENO 7ALFA-METILADOS"

-----  
El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de derivados del estratrieno sustituidos en posición 7.

5 El invento tiene más particularmente como objeto un procedimiento de preparación de derivados del estratrieno 7alfa-metilados de fórmula general I:



321329

(I)

en la que X representa  $OR'$  con  $R' = H$  o un radical acilo e  $Y = H$  o un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado, o también X e Y representan juntamente un oxígeno cetónico.

5 En la nueva clase de los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento, presentan un interés particular el 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa-metil estera-4,9,11-trieno (compuesto I con  $X = OH$  e  $Y = H$ ) así como sus ésteres tales como el acetato, el pivalato, el  
10 ciclopentilacetato, el benzoato etc.

El 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa,17alfa-dimetil estera-4,9,11-trieno (compuesto I con  $X = OH$  e  $Y = CH_3$ ) presenta igualmente un gran interés.

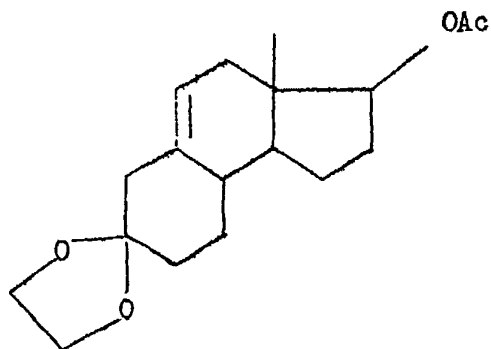
15 Estos nuevos compuestos están dotados de propiedades hormonales y ejercen especialmente una notable acción anabolizante.

El procedimiento de preparación de estos compuestos se encuentra resumido en el esquema de reacción anejo.

20 Este procedimiento está caracterizado principalmente porque se somete a un des A-estreno de fórmula II:



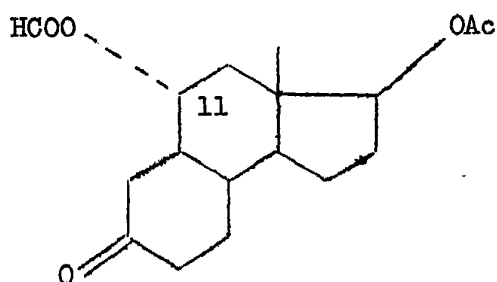
5



(II)

10 a la hidrobioración seguida de oxidación, se obtiene el de  
 rizado llalfa-hidroxilado correspondiente que por hidrólisis  
 15 ácida y después formilación del alcohol en 11, conduce  
 a un des A-estrano de fórmula III:

15



20

(III)

se introduce un doble enlace en la posición 6,7 de éste  
 por bromuración seguida de desbromhidratación, se obtiene,  
 25 después de saponificación eventual del éster en 11, el  
 6,7-dehidro des-A-estrano de fórmula IV:

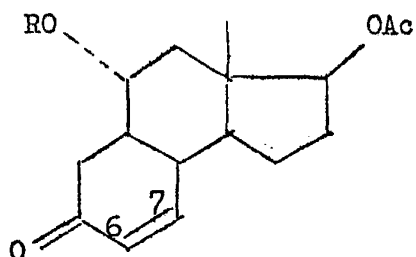
25-II-66

321329

7 MA



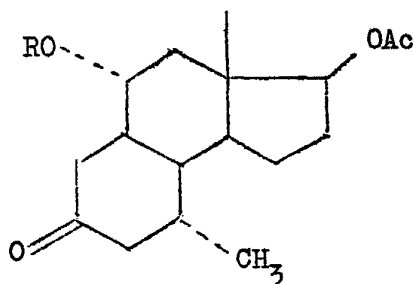
5



(IV)

el cual, por acción de un halogenuro de metil-magnesio en  
 presencia de una sal de cobre, conduce al 7alfa-metil  
 10 des-A estrano de fórmula V:

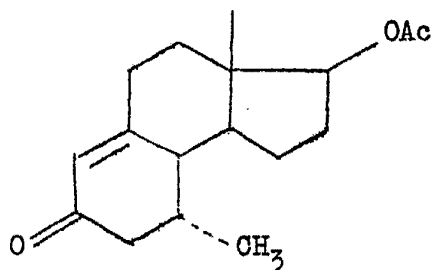
15



(V)

el cual por deshidratación efectuada por intermedio de un  
 20 éster sulfónico, seguida de isomerización, dá el 9,10-de-  
 hidro des A estrano de fórmula VIA:

25

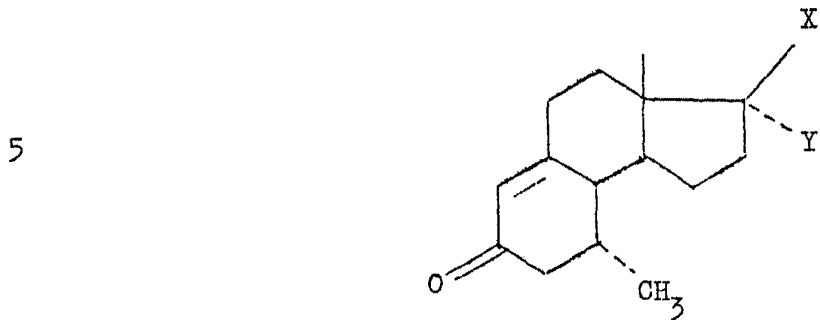


(VIA)

30 el cual por saponificación y oxidación eventuales propor-



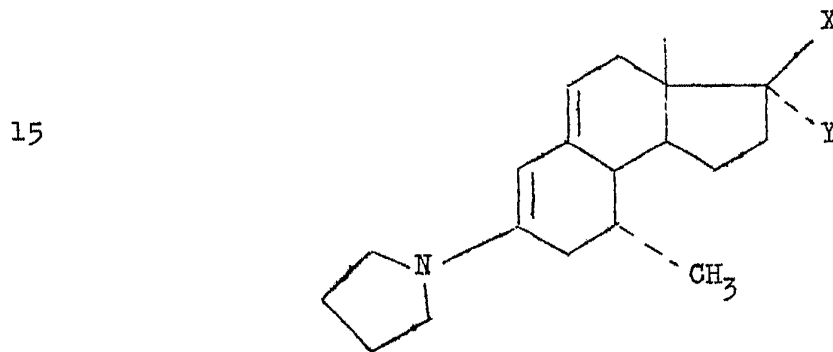
ciona el derivado correspondiente en 17 de fórmula VI B:



(VI B)

10

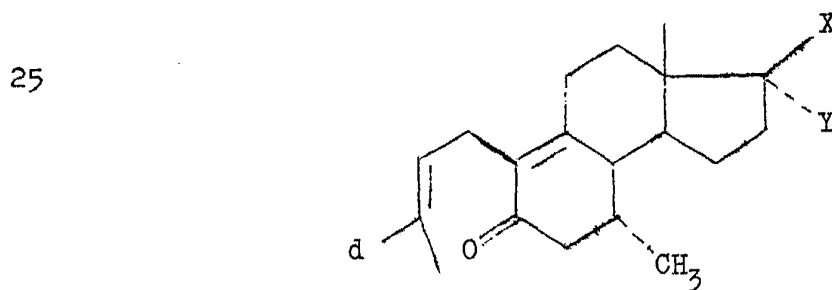
se transforma éste en la pirrolidil-enamina de fórmula VII:



(VII)

20

que se condensa con el 1,3-dicloro buteno-2, se somete el producto de condensación, el 4,5-seco estreno de fórmula VIII:



(VIII)

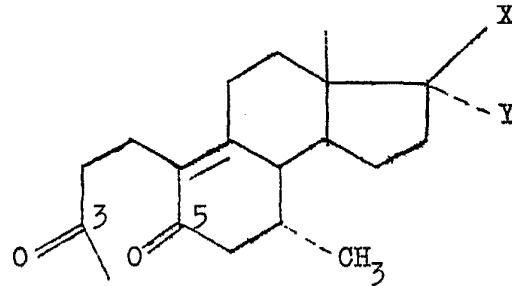
30 a una hidrólisis ácida, se obtiene el 3,5-dioxo 4,5-seco

321329



estreno de fórmula IX:

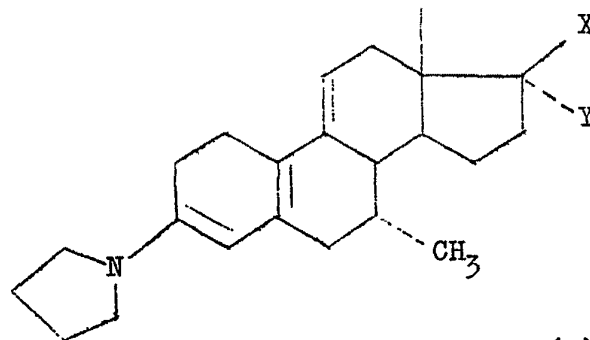
5



(IX)

que se cicliza con ayuda de la pirrolidina en forma de  
10 enamina tetracíclica de fórmula X:

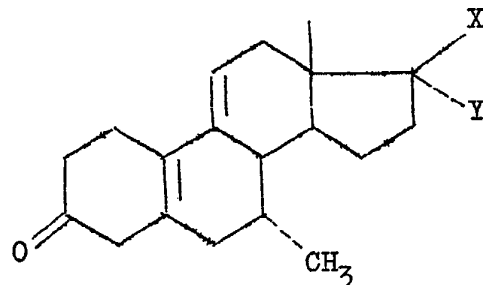
15



(X)

se libera la cetona en 3 de este último compuesto y des-  
20 pués se somete al 3-oxo estradieno resultante de fórmula  
XI:

25



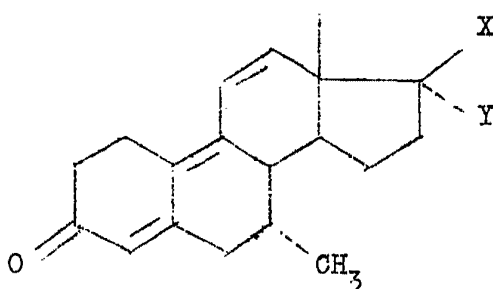
(XI)

a la acción de una p-benzoquinona sustituida y se obtiene  
30 el estratrieno buscado de fórmula I:

25-II-66



5



(I)

En las fórmulas que anteceden Ac representa un radical  
 10 acilo y especialmente un benzoilo, R hidrógeno o el radical  
 formilo,  $X = OR'$ , con  $R' = H$  o un radical acilo e Y hidró-  
 geno o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, o  
 también X e Y representan juntamente un oxígeno cetónico.

Los compuesto de partida de fórmula II se pue-  
 15 den preparar según el procedimiento descrito en la paten-  
 te española 273.575. Es ventajoso utilizar como materia  
 prima el 5-etilenodioxo 17beta-benzoiloxi des A estra-9(11)  
 -eno (II con  $Ac = COC_6H_5$ ).

La ejecución de las principales reacciones del  
 20 procedimiento anterior puede estar caracterizada por los  
 puntos siguientes:

- a) La hidrobioración se efectúa por acción del diborano  
 operando en tetrahidrofurano, se añade seguidamente a la  
 mezcla de reacción agua y un álcali en alcohol y después  
 25 se procede a la oxidación con ayuda de agua oxigenada;
- b) La hidrólisis se efectúa con ácido clorhídrico en medio  
 hidroalcohólico;
- c) La formilación se obtiene por acción del ácido fórmico  
 en caliente;
- 30 d) La introducción del doble enlace en el des-A estrano de

321329



- fórmula III, se efectúa por acción del bromo sobre este compuesto operando en un disolvente tal como cloroformo, dioxano, ácido acético, dimetilformamida, y se desbromhidrata el derivado 6-bromo formado como intermedio por acción de las sales de litio y especialmente del par carbonato de litio y bromuro de litio;
- 5 e) La saponificación del éster en 11 del 6,7-dehidro des A estrano, IV, se puede obtener por acción del bicarbonato de potasio en metanol acuoso en caliente;
- 10 f) La introducción del metilo en posición 7 se obtiene por acción del bromuro de metil magnesio sobre el 6,7-dehidro des A estrano de fórmula IV operando en un éter, tal como tetrahidrofurano y en presencia de cloruro cuproso;
- g) La deshidratación del 7alfa-metil des-A estrano de fórmula V se obtiene por formación del mesilato en posición 11 y acción de bromuro de litio en dimetil formamida sobre éste;
- 15 h) La saponificación del dehidro des-A estrano de fórmula VI A se puede efectuar por acción de la potasa alcohólica, y la oxidación subsiguiente del alcohol formado en posición 17 se puede obtener por acción del anhídrido crómico;
- 20 i) La pirrolidil enamina de fórmula VII se prepara por acción sobre el derivado VI B de la pirrolidina en metanol, en caliente;
- 25 j) La condensación de la pirrolidil enamina de fórmula VII con el 1,3-dicloro-buteno-2 se efectúa en dimetilformamida operando en presencia de yoduro de potasio;
- k) La hidrólisis del 4,5-seco estrano de fórmula VIII se obtiene por acción del ácido sulfúrico concentrado;
- 30



- 1) La ciclización del 3,5-dioxo 4,5-seco estreno de fórmula IX se efectúa por acción de la pirrolidina en metanol operando a la temperatura ambiente;
- 5 m) La hidrólisis de la enamina tetracíclica de fórmula X se efectúa en presencia de ácido acético, conduciéndose la reacción en ausencia de oxígeno atmosférico, se opera a la temperatura ambiente;
- 10 n) El 3-oxo estradieno de fórmula XI es sometido a la acción de la dicloro diciano benzoquinona y se opera en dioxano a la temperatura ambiente.

- Para preparar el 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa, 17alfa-dimetil estra-4,9,11-trieno (I con X = OH e Y = CH<sub>3</sub>), se procederá ventajosamente de la manera siguiente:
- 15 1ª Preparación del 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10), 9(11)-dieno (XI con X + Y = O) ;
- 2ª Transformación de este último compuesto en 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa, 17alfa-dimetil estra-5(10),9(11)-dieno (XI con X = OH e Y = CH<sub>3</sub>) por la siguiente sucesión de reacciones:
- 20 a) Protección de la cetona en 3 bajo forma de dimetilcetal,
- b) Formación del metilcarbinol en 17 bajo la acción de un halogenuro de metilmagnesio.
- c) Hidrólisis acética del cetal en 3;
- 25 3ª Introducción del tercer doble enlace en el 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa, 17alfa-dimetil estra-5(10),9(11)-dieno.

30 Se observará que el presente invento no está limitado a los modos de ejecución particulares, ni a los reactivos y otros medios químicos más arriba especificados; por el contrario, engloba los equivalentes técnicos

321329

7 MAR



conocidos para el técnico en la materia.

De esta forma, por ejemplo, en lugar de preparar la enamina de la cetona de estructura VI B con ayuda de la pirrolidina, se podrá utilizar otra amina secundaria tal como la piperidina o la morfolina, o una dialc-  
5 hilamina tal como la dietilamina, sin salirse por ésto del marco del invento.

El ejemplo siguiente ilustra el invento pero sin limitarlo.

10 Ejemplo: Preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa,17alfa-dimetil estra-4,9,11-trieno, I, (X = OH; Y = CH<sub>3</sub>).

Etapa A: 5-oxo 11alfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estrano, III (Ac = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

15 1) Preparación del diborano:

Se introducen 1,2 litros de eterato de trifluoruro de boro en 1,2 litros de éter dimetílico del dietilenglicol. Se purga con una corriente de nitrógeno y después se introducen, en el espacio de una hora a la temperatura  
20 ambiente, 162 g de borchidruro de sodio finamente molido y se calienta a la temperatura de 40°C durante 1 hora. Se hace pasar el diborano por 3,6 litros de tetrahidrofurano.

Se obtiene así una solución de diborano con una concentración de 8,3 a 9,8 g por 100 cm<sup>3</sup>.

25 2) Hidratación:

En 3,6 litros de la solución de diborano anteriormente preparada, se introducen 256 g de 5-etilenodioxi 17beta-benzoiloxi des A estra-9(11)-eno, II, (Ac = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) descrito en la patente española 273.575, y se  
30 abandona a la temperatura ambiente durante media hora. Se



enfria seguidamente hasta la temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$ , se añaden lentamente  $350\text{ cm}^3$  de agua y después la mezcla siguiente:

	Lejía de sosa $36^{\circ}\text{ Be}$	$350\text{ cm}^3$
5	Agua	$350\text{ cm}^3$
	Etanol	$1.050\text{ cm}^3$

Seguidamente se introducen lentamente 1,8 litros de agua oxigenada de 110 volúmenes y se agita durante 1 hora a baja temperatura.

10 Se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae la fase líquida con cloruro de metileno.

Se lavan los extractos con una solución saturada de cloruro de sodio, y con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

Se purifica el residuo obtenido por empastado en éter isopropílico y se obtienen 213,5 g de 5-etilenodioxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estrano, p. de f. =  $152^{\circ}\text{C}$ , /  $\alpha_{\text{D}}^{20} = + 29^{\circ}$  ( $c = 1\%$  en cloroformo).

20 El producto es incoloro, es insoluble en agua y poco soluble en éter isopropílico.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

### 3) Hidrólisis:

25 Se disuelven calentando a la temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$ , 330 g de 5-etilenodioxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estrano en  $1.650\text{ cm}^3$  de etanol y después se introducen  $330\text{ cm}^3$  de ácido clorhídrico N y se calienta a reflujo durante una media hora, agitando.

30 Se enfria seguidamente hasta la temperatura am-

321329



biente, se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno.

Se lavan los extractos con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después con agua, se secan, se filtran con succión, se lavan con agua y se evaporan hasta sequedad bajo vacío.

Se disuelve el residuo en éter anhidro a reflujo, se ceba la cristalización, se deja en una nevera durante una noche y después se filtra con succión, se lava con éter, se seca y se obtienen 240 g de 5-oxo llalfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estrano, p. de f. = 129 - 130°C.

El producto es incoloro, es insoluble en agua, en los ácidos y alcalis diluidos acuosos, y soluble en alcohol y éter caliente.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

#### 4) Formilación:

Se introducen 2,5 g de 5-oxo llalfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estrano en 12,5 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico al 98% y se calienta a la temperatura de 80°C durante media hora.

Después de enfriar, se vierte sobre una mezcla de agua y de hielo, se agita durante varios minutos y después se filtra con succión, se lava con agua y se seca bajo vacío.

Se recrystaliza el residuo en isopropanol y se obtienen aproximadamente 2,5 g de 5-oxo llalfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estrano, III (Ac = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) p. de f. = 135°C, /  $\alpha$  /  $\frac{20}{D}$  = + 10,7° (c = 0,7%, en metanol) y

321329



+ 8,6° (c = 0,44%, en cloroformo).

El producto es incoloro, insoluble en agua y en los ácidos diluïdos acuosos, recristaliza en isopropanol y en éter isopropílico.

5 Análisis : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> = 370,43  
Calculado : C% 71,33 H% 7,07  
Encontrado: 71,6 7,1

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Etapa B: 5-oxo llalfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estrano, IV, (R = COH; Ac = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

1) Bromuración:

Se disuelven a la temperatura ambiente 100 g de 5-oxo llalfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estrano en 1 litro de dioxano anhidro, se añaden en el espacio de 5 minutos 460 cm<sup>3</sup> de una solución al 10% de bromo en dioxano y se agita durante algunos minutos después del final de la introducción.

20 Se vierte seguidamente sobre una mezcla de agua y de hielo, se agita, se filtra con succión, se lava con agua, se seca bajo vacío y se obtienen 122 g de 5-oxo 6-bromo llalfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estrano, p. de f. = ~ 94°C que es utilizado tal como está para la operación siguiente.

25 En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

2) Desbromhidratación:

Se introducen 122 g de bromuro de litio y 244 g de carbonato de litio en 1.220 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida an

25-II-66

321329

7 MAR



hidra, se añaden 122 g de 5-oxo 6-bromo 11alfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estrano obtenido anteriormente y se calienta la suspensión a las proximidades de 106°C durante 3 horas, agitando.

5 Se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte la mezcla de reacción en la mezcla siguiente:

Agua	12 litros
Acido acético	300 cm <sup>3</sup>
Cloruro de sodio	160 g

10 y se agita durante un cuarto de hora.

Se filtra con succión, se lava con agua, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se filtra, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

15 Se empasta el residuo en éter anhidro, se hiela durante una noche y después se filtra con succión, se lava con éter y se seca bajo vacío.

Después de recristalización en la mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico, se obtienen 45,9 g de 20 5-oxo 11alfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estrano-6-eno, IV (R = COH; Ac = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). P. de f. = 137-138°C, /  $\alpha$  /  $\frac{20}{D}$  = -19,2° (c = 0,9%, en cloroformo).

El producto es insoluble en agua, en los ácidos y álcalis diluidos acuosos, poco soluble en éter isopropílico, soluble en alcohol y acetato de etilo caliente. 25

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi 2alfa-metil des A estrano, V (R = H, Ac = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

30

22-I-66

321329



Se introducen 70 mg de cloruro cuproso en una solución de 7 milimoles de bromuro de metilmagnesio en 15 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se agita durante un cuarto de hora, se enfría hasta la temperatura de 0°C y se introducen en el espacio de 2 minutos, 2 milimoles de 5-oxo 11alfa-formiloxi 17beta-benzoiloxi des A estera-6-eno disueltos en 6 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano.

Se mantiene la agitación a baja temperatura durante algunos minutos y después se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua, de hielo y de ácido clorhídrico.

Se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, se seca y se destila a sequedad bajo vacío.

Por cromatografía del residuo sobre silicato de magnesio y elución con cloruro de metileno con 0,5% de metanol, se aislan 194 mg de 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano el cual, después de recristalización en la mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico (2:4), funde a 155-156°C, /  $\alpha$  /  $D$ <sup>20</sup> = +20° ( $c$  = 0.75%, en cloroformo).

El producto se presenta bajo forma de bastoncillos incoloros, poco solubles en éter, solubles en acetona, benceno y cloroformo.

Análisis : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> = 356,44  
Calculado : C% 74,13 H% 7,92  
Encontrado: 74,0 8,0

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Se puede controlar la estructura del 5-oxo 11al

321329



fa-hidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano reduciéndolo a 5alfa, 11alfa-dihidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano, que se prepara tal como se describe seguidamente:

5                    Se disuelven 0,356 g de 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano en 8 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden 0,35 g de níquel Raney con 2% de paladio, se purga y se agita durante 6 horas bajo atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente.

10                   Se elimina seguidamente el catalizador por filtración, se destila hasta sequedad bajo vacío y se cristaliza el residuo por adición de algunas gotas de éter.

                    Después de empastar en éter isopropílico y recristalizar en acetato de etilo, se obtienen 0,178 g de 5alfa, 11alfa-dihidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano, p. de f. = 154°C, /  $\alpha /_D^{20} = +3,7^\circ$  ( $c = 0,8\%$ , en cloroformo).

                    El espectro de RMN confirma la posición alfa del metilo en 7.

20                   El producto es incoloro, es poco soluble en éter y soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroformo.

                    En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25                   Se puede preparar también el 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano a partir del 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estrano-6-eno que se obtiene por saponificación del formiato correspondiente.

                    Se opera de la manera siguiente:

30                   Se introducen 1 g de 5-oxo 11alfa-formiloxi

321329



5 17beta-benzoiloxi des A estra-6-eno en 15 cm<sup>3</sup> de metanol, se calienta a reflujo, y después se añaden rápidamente 5 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa normal de bicarbonato de potasio y se mantiene la temperatura a las proximidades de 70°C durante 5 minutos.

Se enfría seguidamente, se neutraliza el medio por adición de ácido acético, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno.

10 Se lavan sucesivamente los extractos con agua y después con agua salada, se seca, se destila hasta sequedad y se obtiene el 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estra-6-eno, que es utilizado tal como está para la etapa siguiente de la síntesis.

15 Se introducen 100 mg de cloruro cuproso en 30 cm<sup>3</sup> de una solución 0,99 N de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, se agita durante un cuarto de hora a la temperatura ambiente, se diluye por adición de tetrahidrofurano y se enfría rápidamente hasta la temperatura de -4°C.

20 Se añaden entonces 2,05 g de 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estra-6-eno y se mantiene la agitación durante 15 minutos después de la introducción.

25 Se vierte la mezcla de reacción en agua helada a la que se ha añadido ácido clorhídrico concentrado, y se extrae con cloruro de metileno.

30 Se lavan sucesivamente los extractos con agua y con agua salada, se seca, se destila hasta sequedad bajo vacío y se cromatografía el residuo sobre silicato de magnesio con elución con cloruro de metileno con 0,3% de metanol.

22-I-66

321329



Se obtienen 1,2 g de producto cristalizado.

La recristalización del producto obtenido en el cloruro de metileno con adición de la mezcla de éter y éter isopropílico (2:1), proporciona 1,07 g de 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano  
5 idéntico al producto más arriba descrito.

Etapa D: 5-oxo 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil  
des A estra-9-eno, VI A (Ac =  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ).

1) Esterificación:

10 Se disuelven 0,865 g de 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano en 5,2 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra, se enfría hasta las proximidades de 0°C y se introduce gota a gota 0,52 cm<sup>3</sup> de cloruro de metano-sulfonilo.

15 Se agita seguidamente durante 2 horas, a baja temperatura, y después durante 2 horas a la temperatura ambiente.

Después de dilución con agua, se abandona durante 1 hora a la temperatura ambiente, se filtra con  
20 succión, se lava con agua, se seca bajo vacío y se obtienen 1,037 g de 5-oxo 11alfa-metanosulfoniloxi 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano el cual, recristalizado en etanol, funde a 214-215°C.

25 El producto se presenta bajo forma de agujas incoloras, poco solubles en alcohol y solubles en cloroforno.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

2) Deshidratación:

30 Se introducen 2,36 g de 5-oxo 11alfa-metanosul-



321329



loxi des A estrano. Se opera como sigue:

a) Bromuración:

Se disuelven 3 g de 5-oxo 11alfa-hidroxi 17beta  
-benzoiloxi des A estrano en 30 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro,  
5 se enfría hasta las proximidades de 5°C y se introducen  
gota a gota, agitando, 9,5 cm<sup>3</sup> de una solución preparada  
a partir de 15,25 g de bromo en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo an-  
hidro enfriando hasta 0°C.

Se mantiene la agitación durante algunos minu-  
10 tos después de la introducción, después se vierte en  
agua, se decanta y se extrae con cloruro de metileno.

Se lavan sucesivamente los extractos con una so-  
lución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua,  
con agua salada y se destila hasta sequedad bajo vacío.

15 Se recoge el residuo en éter, se deja en reposo  
durante algunas horas a la temperatura ambiente, se filtra  
con succión, se lava con éter y se empasta en acetato de  
etilo.

Se obtiene así 1 g de 5-oxo 6beta-bromo 11alfa-  
20 hidroxí 17beta-benzoiloxi des-A estrano, p. de f. = 225 -  
228°C;  $[\alpha]_D^{20} = -160^\circ$  ( $c = 0,8\%$ , en cloroformo).

El producto es incoloro, es poco soluble en  
éter y soluble en cloroformo.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este  
25 compuesto no está descrito en la bibliografía.

b) Desbromhidratación:

Se calienta a la temperatura de 100°C la si-  
guiente mezcla:



Bromuro de litio 1 g  
 carbonato de litio 2 g  
 dimetilformamida 10 cm<sup>3</sup>

5 se introduce en esta mezcla 1 g de 5-oxo 6beta-bromo  
 llalfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estrano, y se agi  
 ta durante 3 horas a las proximidades de 100°C.

10 Se vierte seguidamente en una mezcla de agua,  
 de hielo y de ácido acético, se añade cloruro de sodio,  
 se agita durante media hora, se decanta la fase acuosa y  
 se disuelve el residuo en cloruro de metileno.

Se lava sucesivamente con una solución acuosa  
 de bicarbonato de sodio, con agua, con agua salada, se  
 seca y se destila hasta sequedad bajo vacío.

15 El producto es cromatografiado sobre gel de sí  
 lice y es eluído con cloruro de metileno con porcentajes  
 crecientes de metanol.

Se recupera la fracción eluída con cloruro de  
 metileno con 1,5% de metanol y se aislan 0,68 g de 5-oxo  
 llalfa-hidroxi 17beta-benzoiloxi des A estra-6-eno.

20 El producto es incoloro, poco soluble en éter  
 y éter isopropílico, soluble en acetato de etilo y en los  
 alcoholes.

Espectro I.R.: (cloroformo)

25 Presencia de un grupo hidroxilo libre y un grupo cetó-  
 nico a 1.670 cm<sup>-1</sup>.

Espectro U.V.: etanol

$\lambda$ max.	230-231 m $\mu$	$\xi$ =	23 000
$\lambda$ max.	273-274 m $\mu$	$\xi$ =	1 020
$\lambda$ max.	280-281 m $\mu$	$\xi$ =	780

30 Este compuesto es idéntico al descrito en el

321329



curso de la etapa C. De manera análoga, se puede conden-  
sar con bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano en  
presencia de cloruro cuproso, utilizando la técnica des-  
crita en la etapa D para obtener el 5-oxo 17alfa-hidroxi  
5 17beta-benzoiloxi 7alfa-metil des A estrano.

Etapa E : 5-oxo 17beta-hidroxi 7alfa-metil \_\_  
des A estra-9-eno, VI B (X = OH; \_\_  
Y = H).

Se introducen 0,272 g de 5-oxo 17beta-benzoilo-  
10 xi 7alfa-metil des A estra-9-eno en 2,7 cm<sup>3</sup> de metanol,  
se añaden 0,1 cm<sup>3</sup> de lejía de potasa y se calienta a re-  
flujo durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte seguidamente la mezcla de reacción en  
agua y se extrae con cloruro de metileno.

15 Se lavan los extractos con agua, se seca, se  
evapora hasta sequedad y se obtienen 0,185 g de 5-oxo  
17beta-hidroxi 7alfa-metil des A estra-9-eno p. de f.  
119-120°C que se utiliza tal como está para la etapa si-  
guiente de la síntesis.

20 El producto se presenta bajo forma de prismas  
incoloros, insolubles en agua, en los ácidos y álcalis  
diluídos acuosos, y solubles en la mayor parte de los di-  
solventes orgánicos usuales.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este  
25 compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa F : 5,17-dioxo 7alfa-metil des A estra-9-  
-eno, VI B (X + Y = O).

Se disuelven 10,7 g de 5-oxo 17beta-hidroxi  
7alfa-metil des A estra-9-eno en 64 cm<sup>3</sup> de acetona, se  
30 agita, se enfría hasta las proximidades de 0°C y después

321329



se añaden gota a gota 12,3 cm<sup>3</sup> de la solución siguiente:

Anhidrido crómico                    67,5 g  
Acido sulfúrico                        57,5 cm<sup>3</sup>  
Agua en cantidad suficiente

5                    para una solución de            250 cm<sup>3</sup>

Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a la temperatura ambiente.

Se vierte seguidamente en agua, se expulsa el disolvente, se añade hielo, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 8,205 g de 5,17-dioxo 7alfa-metil des A estra-9-eno, que se recristaliza en etanol p. de f. = 140°C, /  $\alpha$  /  $\frac{20}{D}$  = +96,5° ( $\rho$  = 0,45%, en cloroformo).

Espectro U.V. : Etanol.

15             $\lambda$  max.    240 - 241 m $\mu$                     { =    13 400

El producto es incoloro, insoluble en agua, en los ácidos y álcalis diluïdos acuosos y soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

Análisis    :    C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> = 232,31

20    Calculado    :    C%    77,55            H%    8,68

Encontrado    :            77,3                            8,8

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25            Etapas G : 5-pirrolidil 17-oxo 7alfa-metil des A estra-5(10),9(11)-dieno, VII (X + Y = 0).

Se disuelven agitando bajo atmósfera de nitrógeno 51 mg de 5,17-dioxo 7alfa-metil des A estra-9-eno en 0,1 cm<sup>3</sup> de pirrolidina, se añade 1 cm<sup>3</sup> de metanol y se calienta a la temperatura de 60-70°C durante 10 minutos.

22-I-66

321329



Se enfría, se evapora hasta sequedad y se obtienen 66 mg de 5-pirrolidil 17-oxo 7alfa-metil des A estra-5(10),9(11)-dieno, p. de f.  $\sim 55^{\circ}\text{C}$ .

Espectro U.V. : Eter etílico.

5  $\lambda_{\text{max}}$ . 284 m $\mu$   $\xi = 9\ 975$

El producto es insoluble en agua, en los ácidos y álcalis diluïdos acuosos, soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

10 En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa H : 3-cloro 5,17-dioxo 7alfa-metil 4,5-seco estra-2,9-dieno, VIII (X + Y = 0).

15 Se disuelven, operando bajo atmósfera de nitrógeno, 13,1 g de 5-pirrolidil 17-oxo 7alfa-metil des A estra-5(10),9(11)-dieno en 71,5 cm<sup>3</sup> de una solución de yoduro de potasio en dimetilformamida, con una concentración de 10,9%, se enfría hasta las proximidades de 0 $^{\circ}\text{C}$ , después se añaden 12,7 cm<sup>3</sup> de 1,3-dicloro 2-buteno y se mantiene la agitación durante 2 horas y media a baja temperatura.  
20

Se diluye seguidamente con agua, se calienta a la temperatura de 90 $^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y media, se enfría y se extrae con cloruro de metileno.

25 Se lavan los extractos con agua, se seca, se evapora hasta sequedad y se cromatografía el residuo sobre silicato de magnesio con eluciones con cloruro de metileno.

30 Se obtienen así 14,4 g de 3-cloro 5,17-dioxo 7alfa-metil 4,5-seco estra-2,9-dieno, que se utiliza como está para la etapa siguiente de la síntesis.

321329

Espectro U.V. : Etanol
 $\lambda_{\text{max.}} 249-250 \text{ m}\mu \quad \xi = 9450$ 

El producto es insoluble en agua, en los álcalis y ácidos diluidos acuosos, es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa I : 3,5,17-trioxo 7alfa-metil 4,5-seco  
estra-9-eno, IX (X+Y=0).

Se disuelven, operando bajo atmósfera de nitrógeno, 14,4 g de 3-cloro 5,17-dioxo 7alfa-metil 4,5-seco estra-2,9-dieno, en 70 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se enfría hasta las proximidades de 0°C y después se introducen gota a gota 70 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico y se agita durante 15 minutos a la temperatura de 0°C aproximadamente.

Se enfría seguidamente hasta la temperatura de -10 -15°C, se añade muy lentamente agua, y se diluye con cloruro de metileno.

Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora hasta sequedad.

El residuo es cromatografiado sobre silicato de magnesio con eluciones con cloruro de metileno con dosis crecientes de acetona.

Se reúnen las fracciones eluidas con cloruro de metileno con 2 y 3% de acetona, se filtra, se evapora hasta sequedad y se obtienen 8,338 g de 3,5,17-trioxo 7alfa-metil 4,5-seco estra-9-eno, que se utiliza tal como está para la etapa siguiente de la síntesis.

Espectro U.V. : Etanol
 $30 \quad \lambda_{\text{max.}} \quad 252 \text{ m}\mu \quad \xi = 10690$ 

22-I-66

321329



El producto es insoluble en agua, en los ácidos y alcalis diluídos acuosos, es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa J : 3-pirrolidil 17-oxo 7alfa-metil es-  
tra-3,5(10),9(11)-trieno, X, (X + Y  
= 0).

Se disuelven, operando bajo atmósfera de nitrógeno, 9,812 g de 3,5,17-trioxo 7alfa-metil 4,5-seco estera-9-eno, en 45 cm<sup>3</sup> de metanol anhidro, se añaden 4,5 cm<sup>3</sup> de pirrolidina anhidra y se agita la mezcla durante 20 horas.

Se enfría seguidamente durante 1 hora a la temperatura de -10°C, después se filtra con succión, se lava con metanol helado, se seca y se obtienen 7,457 g de 3-pirrolidil 17-oxo 7alfa-metil estera-3,5(10),9(11)-trieno p. de f. 156°C.

El producto se presenta bajo forma de agujas insolubles en agua, en los ácidos y alcalis diluídos acuosos, poco solubles en metanol y etanol, solubles en éter, benceno y cloroformo.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa K : 3,17-dioxo 7alfa-metil estera-5(10),  
9(11)-dieno XI (X + Y = 0).

Se disuelven, operando bajo atmósfera inerte, 7,777 g de 3-pirrolidil 17-oxo 7alfa-metil estera-3,5(10), 9(11)-trieno en 15 cm<sup>3</sup> de ácido acético y después se añaden a la temperatura ambiente 200 cm<sup>3</sup> de agua y se abando



dona la mezcla de reacción durante 2 horas.

Se hiela durante 1 hora, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 5,2 g de 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),9(11)-dieno. El producto es  
 5 hecho pasar sobre silicato de magnesio y es recrystalizado en éter isopropílico, p. de f.  $141^{\circ}\text{C} / \alpha / \text{D}^{20} = + 272^{\circ}$  ( $c = 0,75\%$ , en cloroformo).

Espectro U.V. : Etanol

$$\lambda_{\text{max.}} 241 \text{ m}\mu \quad \xi = 19 050$$

10 El producto se presenta bajo forma de agujas incoloras, insolubles en agua, en los ácidos y álcalis diluidos acuosos, solubles en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

Análisis :  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2 = 284,38$

15 Calculado : C% 80,24 H% 8,50

Encontrado: 80,1 8,2

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa L : 3-oxo 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-5(10),9(11)-dieno, XI (X = OH; Y =  $\text{CH}_3$ ).

1) Cetalización:

Se disuelven, operando bajo atmósfera de nitrógeno, 0,5 g de 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),9(11)-  
 25 -dieno en  $2,5 \text{ cm}^3$  de metanol, se añaden  $0,125 \text{ cm}^3$  de una solución de ácido clorhídrico 0,07 N en metanol y se abandona la mezcla de reacción durante 1 hora a la temperatura ambiente.

30 Se pone seguidamente en un frigorífico durante 2 horas, se filtra con succión, se lava con agua, se seca

321329



y se obtienen 525 mg de 3,3-dimetoxi 17-oxo 7alfa-metil  
estra-5(10),9(11)-dieno, el cual, después de recristali-  
zación en metanol, funde a 159°C,  $[\alpha]_D^{20} = +271^{\circ}$  ( $c =$   
0,83%, en cloroformo).

5 Espectro U.V. : Etanol.

$\lambda$  max. 243 m $\mu$   $\xi = 20\ 050$

El producto es incoloro, es insoluble en agua  
y en los álcalis diluídos acuosos y es soluble en la ma-  
yor parte de los disolventes orgánicos usuales.

10 En lo que conoce la sociedad solicitante, este  
compuesto no está descrito en la bibliografía.

2) Alcoholación:

15 A 110 cm<sup>3</sup> de una solución que tiene una concen-  
tración de 2,3 M de bromuro de metilmagnesio en éter, y  
enfriada hasta las proximidades de 0°C, se añade en el  
espacio de 20 minutos 1,732 g de 3,3-dimetoxi 17-oxo 7al-  
fa-metil estra 5(10),9(11)-dieno disueltos en 90 cm<sup>3</sup> de  
benceno anhidro y se agita la mezcla de reacción a la  
temperatura ambiente durante 20 horas.

20 Se vierte seguidamente en una solución acuosa  
saturada de cloruro de amonio helada, se decanta, después  
se lava con agua hasta la neutralidad de las aguas de la-  
vado, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

25 Se obtienen así 2,045 g de 3,3-dimetoxi 7alfa,  
17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra 5(10),9(11)-dieno,  
que se utiliza tal como está para la etapa siguiente de  
la síntesis.

Espectro U.V. : Etanol.

$\lambda$  max. 243 m $\mu$   $\xi = 17\ 400$

30 El producto es insoluble en agua, en los ácidos

321329



y álcalis diluïdos acuosos y es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 3) Hidrólisis:

Se introducen bajo atmósfera inerte 2 g de 3,3-dimetoxi 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-5(10), 9(11)-dieno, en 10 cm<sup>3</sup> de una solución de ácido acético al 5%, se agita durante 15 minutos, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de agua y se mantiene la agitación todavía durante 15 minutos.

Se vierte seguidamente lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con cloruro de metileno.

15 Se lavan los extractos con agua, se secan, se evaporan hasta sequedad y se obtienen 1,77 g de 3-oxo 7alfa,17alfa-dimetil, 17beta-hidroxi estra-5(10),9(11)-dieno, que se utiliza tal como está para la etapa siguiente de la síntesis.

20 Espectro U.V. : Etanol

$$\lambda \text{ max. } 241 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 14 \ 900$$

El producto es insoluble en agua, en los ácidos y álcalis diluïdos acuosos, y es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

25 En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa M : 3-oxo 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno, I (X = OH, Y = CH<sub>3</sub>).

30 Se disuelven, agitando bajo atmósfera de nitró-



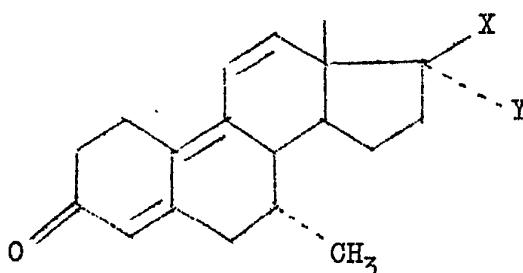


número P. V. 30.381, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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:

1.- Un procedimiento de preparación de derivados del estratrieno 7alfa-metilados de fórmula general I:

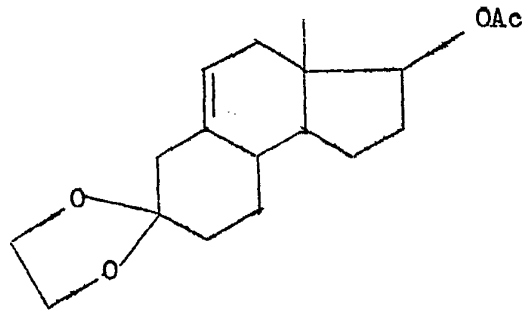


(I)

en la que X representa  $OR'$ , con  $R' = H$  o un radical acilo e Y = H o un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado, o también X e Y representan juntos un oxígeno cetónico, caracterizado porque se somete un des-A-estreno de la fórmula II:

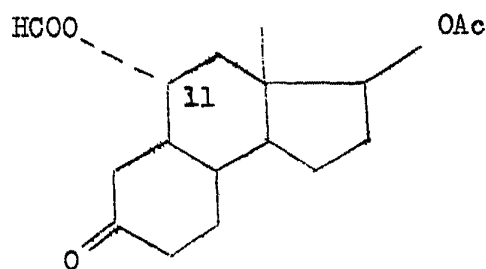
321329

7 MAR



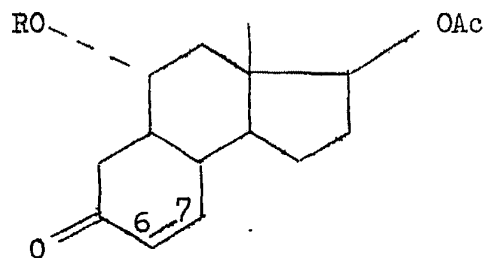
(II)

a hidrobioración seguida de oxidación, se obtiene el derivado 11-alfa-hidroxiado correspondiente, que por hidrólisis ácida, después formilación del alcohol en 11, conduce al des-A-estrano de fórmula III:



(III)

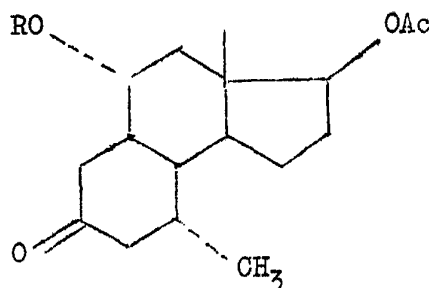
5 se introduce un doble enlace en la posición 6,7 de este por bromuración seguida de desbromhidratación, se obtiene después de la saponificación eventual del éster en 11, el 6,7-dehidro des A estrano de fórmula IV:



(IV)

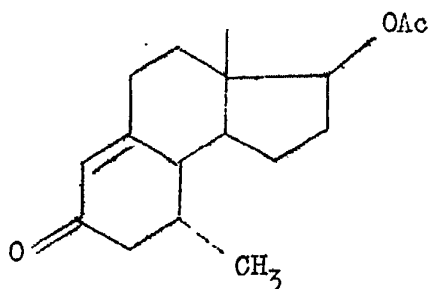


el cual por acción de un halogenuro de metil magnesio en presencia de una sal de cobre conduce al 7alfa-metil des A estrano de fórmula V:



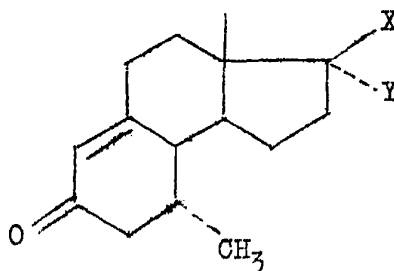
(V)

que por deshidratación, efectuada por intermedio de un ester sulfónico, seguida de isomerización, da el 9,10-dehidro des-A-estrano de fórmula VIA:



(VIA)

el cual por saponificación y oxidación eventuales proporciona el derivado correspondiente en 17 de fórmula VIB:



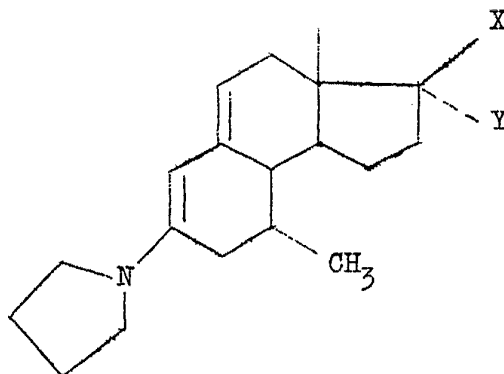
(VIB)

321329

7M

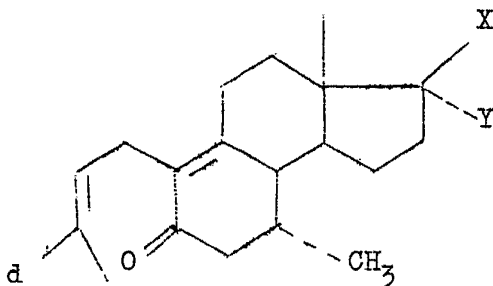


se transforma este en pirrolidil-enamina de fórmula VII:



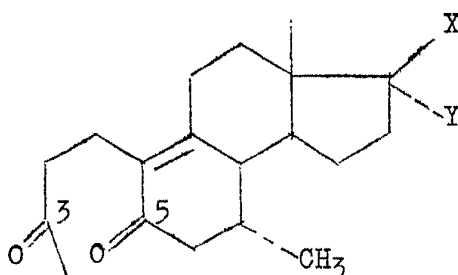
(VII)

que se condensa con el 1,3-dicloro buteno-2, se somete el producto de condensación, el 4,5-seco estrenio de fórmula VIII:



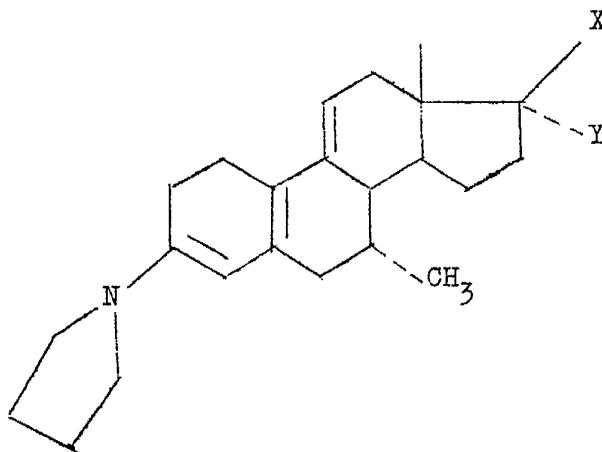
(VIII)

5 a una hidrólisis ácida, se obtiene el 3,5-dioxo 4,5-seco estrenio de fórmula IX:



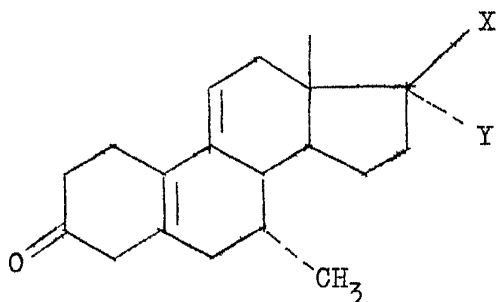
(IX)

que se cicliza con ayuda de la pirrolidina en enamina tetracíclica de fórmula X:



(X)

se libera la cetona en 3 de este último compuesto, después  
4 se somete el 3-oxo estradieno de fórmula XI resultante:

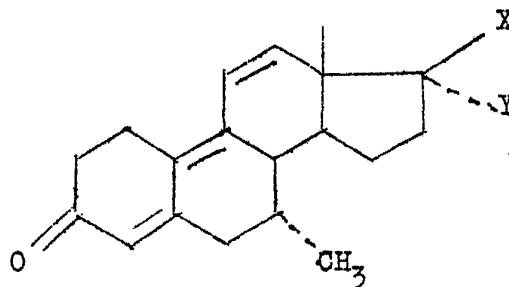


(XI)

321329



a la acción de una p-benzoquinona sustituida y se obtiene el estratrieno buscado de fórmula I:



(I)

representando en las fórmulas que preceden Ac un radical acilo, tal como un benzoilo, R hidrógeno o el radical formilo, X = OR', con R' = H o un radical acilo e Y hidrógeno o un radical hidrocarburo, saturado o insaturado o también X e Y representan juntos un oxígeno cetónico.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidroboración se efectúa por acción del diborano operando en tetrahidrofurano, se añade seguidamente a la mezcla de reacción agua y un álcali en alcohol, y después se procede a la oxidación con ayuda de agua oxigenada.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con ácido clorhídrico en medio hidroalcohólico.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la formilación se obtiene por acción del ácido fórmico en caliente.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la introducción del doble enlace se



efectúa por acción del bromo operando en un disolvente, tal como cloroformo, dioxano, ácido acético, dimetilformamida, y la desbromhidratación del derivado 6-bromo formado en la fase intermedia, se efectúa por acción de sales de litio, tales como el par carbonato de litio y bromuro de litio.

5

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la saponificación del ester en 11 del 6,7-dehidro des-A-estrano se obtiene por acción del bicarbonato de potasio en metanol acuoso en caliente.

10

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la introducción del metilo en posición 7 se obtiene por acción del bromuro de metil magnesio sobre el 6,7-dehidro des-A-estrano operando en un éter, tal como tetrahidrofurano, y en presencia de cloruro cuproso.

15

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidratación del 7alfa-metil des-A-estrano se obtiene por formación del mesilato en posición 11, y después por acción del bromuro de litio en dimetilformamida.

20

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la saponificación del 9(10)-dehidro des-A-estrano se efectúa por acción de potasa alcohólica y la oxidación subsiguiente del alcohol formado en posición 17 se obtiene por acción del anhídrido crómico.

25

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la pirrolidil-enamina por acción de la pirrolidina en metanol en caliente.

30

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1,

22-I-66

321329



caracterizado porque la condensación de la pirrolidil-ena  
mina con el 1,3-diclorobuteno-2 se efectúa en dimetilfor-  
mamida operando en presencia de yoduro de potasio.

5 12.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque la hidrólisis del 4,5-seco estre-  
no se obtiene por acción del ácido sulfúrico concentrado.

10 13.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque la ciclización del 3,5-dioxo  
4,5-seco estreno se efectúa por acción de la pirrolidina  
en metanol operando a la temperatura ambiente.

15 14.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque la hidrólisis de la enamina tétro-  
cíclica se efectúa en presencia de ácido acético, condu-  
ciéndose la reacción en ausencia de oxígeno atmosférico y  
se opera a la temperatura ambiente.

15.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque se somete el 3-oxo estradieno a  
la acción de la diclorodiciano benzoquinona y se opera  
en dioxano a la temperatura ambiente.

20 16.- Un procedimiento según las reivindicacio-  
nes 1 y 2, para preparar el 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa,  
17alfa-dimetil estra-4,9,11-trieno, caracterizado porque,  
siendo el producto de partida el 5-etilenodioxi 17beta-ben-  
zoiloxi des-A-estra 9(11)-eno, se obtiene, operando como  
25 antes el 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),9(11)-dieno,  
se transforma este último compuesto en 3-oxo 17beta-hidro-  
xi 7alfa,17alfa-dimetil estra-5(10),9(11)-dieno por pro-  
tección de la cetona en 3 bajo la forma de dimetil cetal,  
formación del metil carbinol en 17 bajo la acción de un  
30 halogenuro de metil magnesio e hidrólisis acética del ce-

321329



tal en 3 y, después, se prosigue la síntesis introduciendo el tercer doble enlace, como antes.

5 17.- Un procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se forma el dimetil cetal en 3 del 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),9(11)-dieno por acción del metanol en presencia de ácido clorhídrico.

10 18.- Un procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se hace reaccionar sobre el dimetil cetal en 3 del 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),9(11)-dieno el bromuro de metil magnesio operando en una mezcla de éter y benceno.

15 19.- Un procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque la hidrólisis del cetal en 3 del 3-oxo 17beta-hidroxi 7alfa,17alfa-dimetil estra-5(10),9(11)-dieno se efectúa con ácido acético acuoso a la temperatura ambiente.

20 20.- Un procedimiento de preparación de derivados del estratrieno 7alfa-metilados.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, presentado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 MAR 1966

P. A.

Alberto de Lizaso  
Por Poder

G.D.S.

22-I-66