



PATENTE DE INVENCION

Case 5750/1+2/B.

329608

Memoria Descriptiva

sobre

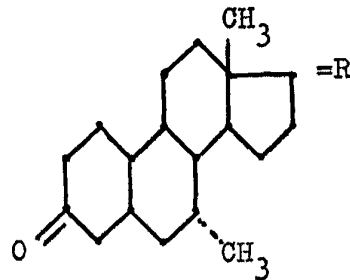
"Procedimiento para la obtención de 7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos"

==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Bsilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==

El objeto de la presente invención es la obtención de nuevos 7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos de fórmula



I



en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxi, libre, esterificada o eterada, en la posición β , junto con un átomo de hidrógeno o junto con un resto de hidrocarburo alifático inferior, saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido.

Los mencionados radicales hidroxí esterificados son ante todo aquellos que se derivan de ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquellos con 1 - 15 átomos de carbono, por ejemplo del ácido fórmico, del ácido acético, de ácido propiónico, de los ácidos butíricos, de los ácidos valerianicos, tal como el ácido n-valerianico, o del ácido trimetilacético, de los ácidos caproicos, tales como del ácido β -trimetil-propiónico o del ácido dietilacético, de los ácidos oenánticos, caprílico, pelargónico, cáprico, de los ácidos undecílicos, por ejemplo, del ácido undecílico, de los ácidos láurico, mirístico, palmítico o esteárico, por ejemplo del ácido oleico, del ácido ciclopropan-, -butan-, -pentan- y -hexancarboxílico, del ácido ciclopropilmetancarboxílico, del ácido ciclobutilmetancarboxílico, del ácido ciclopentiletanocarboxílico, del ácido ciclohexiletanocarboxílico, de los ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenilacéticos ó -propiónicos, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como el ácido fenoxiacético, del ácido p-clorofenoxiacético, del ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético, del ácido 4-tercbutilfenoxiacético, del ácido 3-fenoxipropiónico, del ácido 4-fenoxi-butírico, del ácido furan -2-carboxílico, del ácido 5-tercbutil-



5. -furan-2-carboxílico, del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, del ácido nicotínico o del ácido isonicotínico, Además entran en consideración también los ácidos sulfónicos alifáticos inferiores y monocíclicos aromáticos, tales como el ácido metano-, etano-, benceno- ó p-toluenosulfónico y también los ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, el hidrácido de halógeno y especialmente también los ácidos fosfóricos, por ejemplo el ácido orto- ó metafosfórico.
10. Como radicales éter son de mencionar especialmente aquellos que se derivan de alcoholes alifáticos inferiores, tales como el alcohol etílico, metílico, propílico, isopropílico, de los alcoholes butílico y amílico de los alcoholes aralifáticos, especialmente de los
15. alcoholes monocíclicos alifáticos, tal como el alcohol bencílico o de los alcoholes heterocíclicos, especialmente del tetrahidropiranol. Pero también entran en consideración radicales de éter enólico.
20. El resto hidrocarburo alifático inferior, eventualmente existente en la posición 17 α , posee preferentemente 1-4 átomos de carbono, y es, por ejemplo un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, metalilo, etinilo, propinilo, trifluorpropinilo o tricloropropinilo.
25. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas y/o representan productos intermedios para la obtención de materiales con tales propiedades. Así muestran por ejemplo un efecto altamente andrógeno y anabólico, antigonadotrópico y gestagénico. Poseen
- 30.



- además un destacado efecto antihipercolesterinámico. El efecto gestagénico es especialmente destacado en los compuestos de la fórmula indicada, en la cual R significa un radical β -hidroxi junto con un resto hidrocarburo alifático insaturado, tal como un radical etinilo o propinilo sin sustituir o sustituido. Son de mencionar especialmente el $\Delta^{4,9,11}$ -3-oxo-7 β -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno y sus ésteres, especialmente aquellos que se derivan de ácido alifáticos inferiores, por ejemplo los acetatos, trimetilacetatos, propionatos, valeratos, butiratos, pero también los de ácidos aralifáticos, tal como el ácido fenilpropiónico o de algunos ácidos alifáticos más elevados, tales como el ácido cáprico, undecílico, láurico, undecilénico, el $\Delta^{4,9,11}$ -3-oxo-7,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor androstatrieno, el $\Delta^{4,9,11}$ -3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno y sus ésteres, por ejemplo los arriba mencionados.

20. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en si conocidos.

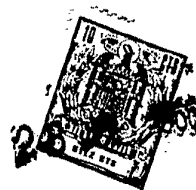
25. Un método preferente para la obtención de los nuevos compuestos de la fórmula I de arriba se caracteriza porque, en forma en si conocida, en los compuestos de fórmula I, en la cual R significa un radical oxo libre o protegido, un radical oxo protegido se libera y/o un radical oxo libre se reduce selectivamente a un radical hidroxi, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto de hidrocarburo alifático inferior en la posición 17 α y, si se desea, un radical hidroxi se esterifica o éteres, o en los compuestos de fórmula I, en

30.



la cual R significa un radical hidroxilo libre, o esterificado, o eterado, según métodos en si conocidos, se libera un radical hidroxilo esterificado o eterado y/o, si se desea un radical hidroxilo libre se esterifica c ete res o sé oxida al radical oxo.

5. La reducción del radical 17-oxo a un radical 17-hidroxilo se efectúa convenientemente con hidruros complejos de metal ligero, tales como borohidruro sódico o hidruro de litio aluminio en un éter, tal como tetrahidro furano. Cuando simultáneamente se desea introducir el mencionado resto hidrocarburo en la posición 17 se emplea entonces una sal organo-metálica del correspondiente hidrocarburo, tal como un compuesto de Grignard, por ejemplo bromuro de magnesio metílico o un compuesto de metal alcalino de un hidrocarburo alifático insaturado, tal como sodio acetilénico. El radical 3-oxo se protege antes de la reducción, por ejemplo mediante transformación en la oxima. Una variante especial de este procedimiento consiste en que el radical 17-oxo se transforma mediante tratamiento con cianhidrógeno o uno de sus derivados, en forma en si conocida en el radical cianhidrínico, sobre el compuesto obtenido se deja reaccionar hidroxilamina o un derivado alquílico inferior del mismo, el $\Delta^{4,9,11}$ -7 α -metil-3-oximino-17 α -ciano-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno obtenido se saponifica en forma en si conocida al $\Delta^{4,9,11}$ -7 α -metil-3-oximino-17-oxo-19-nor-androstatrieno, éste se hace reaccionar con los mencionados compuestos organo-metálicos, por ejemplo con un compuesto de Grignard, por ejemplo bromuro de magnesio metílico y después se disocia el radical 3-oximino en forma en si
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



conocida, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido acuoso diluído, especialmente ácido pirúvico.

5. La esterificación o eteración de un radical 17^β hidroxí se efectua en forma en sí conocida haciendo reaccionar los compuestos a esterificar con derivados capaces de reacción de ácidos, tales como los haluros o anhídridos, especialmente aquellos de los ácidos arriba mencionados, en presencia de bases terciarias, tal como piridina o quinolina, o bién con derivados capaces de reacción de alcoholes, tales como los haluros alquílicos y sulfatos alquílicos, especialmente de los alcoholes arriba mencionados, en presencia de medios básicos.

10. Según el presente procedimiento se liberan, si se desea, los radicales hidroxí esterificados o eterados en forma en sí conocida. La liberación de los radicales éster se efectúa mediante hidrólisis alcalina, siendo ventajoso operar bajo condiciones cuidadosas, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno bajo la adición de un medio de reducción suave, tal como hidroquinona.

15. Un radical ozo protegido es especialmente un radical oxo cetalizado, Tales grupos se pueden hidrolizar el radical oxo libre mediante tratamiento con un medio ácido, tal como por ejemplo con ácido acético al 90%.

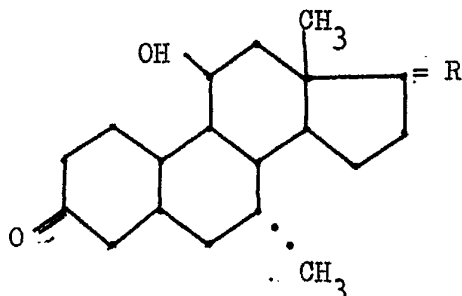
20. La deshidrogenación según el presente procedimiento de un radical 17-hidroxí al radical oxo se puede efectuar asimismo en forma en sí conocida, por ejemplo, según el método de Oppenauer.

25. Según otro método, asimismo conocido, se deshidratan con medios ácidos los compuestos de fórmula

30.



5.



II

10.

en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxilo libre esterificado o eterado en la posición β junto con un átomo de hidrógeno o junto con un resto hidrocarburo alifático, sustituido o sin sustituir, saturado o sin saturar.

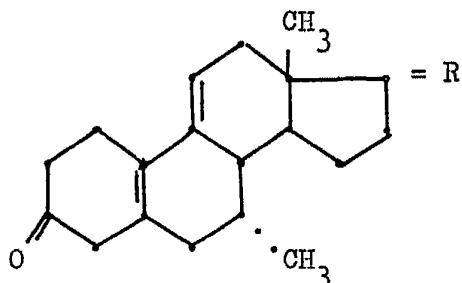
15.

Como medios ácidos deshidratizantes son adecuados por ejemplo los ácidos Lewis, tales como el eterato del fluoruro de boro o también el ácido sulfúrico. La reacción se puede efectuar tanto en presencia como también bajo ausencia de un disolvente. Como disolvente se puede emplear por ejemplo éter. Preferentemente se efectúa la deshidratación a temperatura más reducida, por ejemplo a 0° .

20.

Los compuestos de partida para este procedimiento de fórmula II arriba indicada se pueden obtener de los compuestos de fórmula

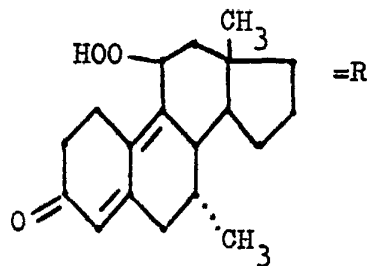
25.



III

30.

en la cual R tiene el significado arriba indicado, mediante reacción con oxígeno o aire en un disolvente básico, tal como piridina o quinolina, y reducción de los compuestos obtenidos de fórmula

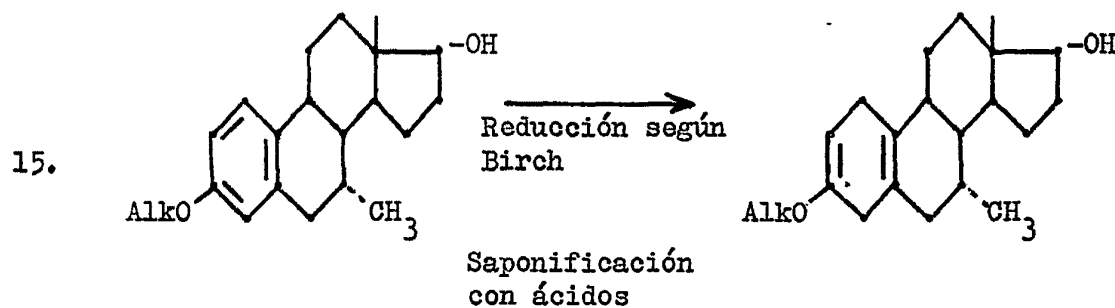


5.

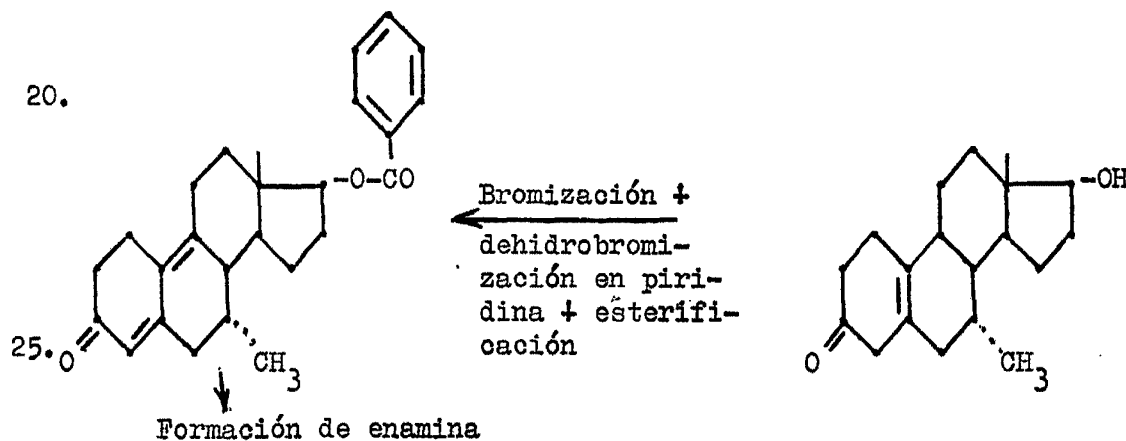
con un yoduro de metal alcalino o con fosfito trimetílico.

Los compuestos de arriba de fórmula III se pueden obtener de los conocidos 7 α -metil-3-hidroxi- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrienos oxigenados en 17, tal como por ejemplo el 7 α -metil-estradiol o sus derivados según el siguiente esquema de reacción:

10.



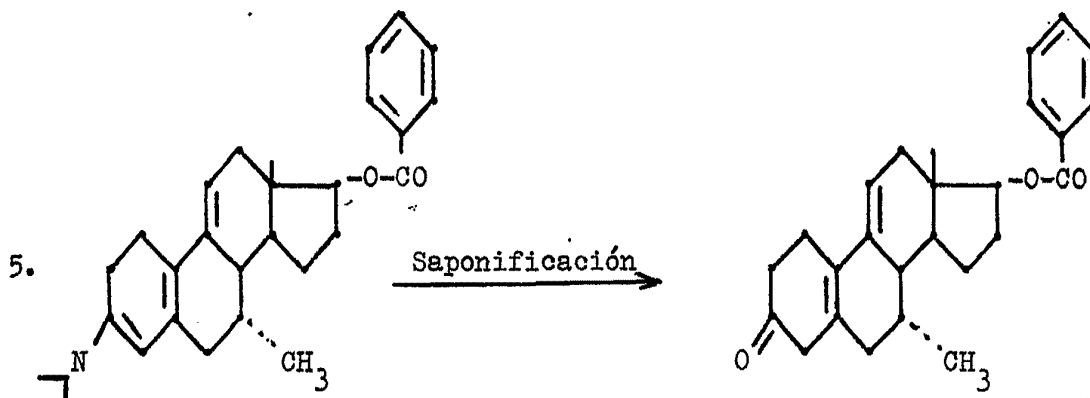
20.



25.

Formación de enamina





10. Los $\Delta^{4,9,11}$ -7 α -metil-3-oxo-19-nor-androstatrienos de fórmula I, que sirven como materiales de partida, se pueden obtener también según métodos totalmente sintéticos conocidos.

15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.

20. La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para su empleo en la medicina humana y veterinaria, que contengan los nuevos 7-metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos de fórmula I como materiales activos. Como vehículos se emplean materiales orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo oral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialqui

30.



- lénicos, vaselina, colessterina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, unguentos o cremas. En caso dado, estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materiales excipiente, tales como medios de conservación, de estabilización, de humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los nuevos compuestos pueden servir también como productos de partida para la obtención de otros compuestos valiosos.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo 1:

- 5 g de 3-oxo-7 α -metil-17 β -benzoiloxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno se saponifican en solución metanólica con carbonato potásico en corriente de nitrógeno bajo adición de hidroquinona al 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno. Su oxima, obtenido en forma conocida, se oxida según Oppenauer al 3-oximino-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno. En la reacción con bromuro de magnesio etinílico y ulterior hidrólisis de la 3-oxima con ácido pirúvico se obtiene el 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno.

Ejemplo 2:

- 2 g de 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androg



tatrieno se transforman en forma en si conocida a través de la 17-cianhidrina y la 3-oximino-17-cianhidrina en el 3-oximino-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno. Mediante reacción con bromuro de magnesio metílico y ulterior tratamiento con ácido pirúvico se obtiene el 3-oxo-7 $\alpha,17\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno.

El material de partida se obtiene por ejemplo transformando 5 g de 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno en forma conocida a través de la 3-enamina, por ejemplo de la pirrolidina, en el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -19-nor-androstadieno. Mediante reacción con ácido m-cloroperbenzoico y ulterior tratamiento de la mezcla de epoxidación en bruto con óxido de aluminio y después con eterato de trifluoruro de boro se obtiene el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno.

El 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno se puede obtener de la manera siguiente:

Una mezcla de 20 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstataetraeno, 1,1 litros de benceno, 11 ml de glicol etilénico y 440 mg de ácido p-toluenosulfónico se hierve durante 4 horas en el separador de agua. Después se mezcla la solución de reacción enfriada con 100 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrae nuevamente con benceno. Del residuo de las soluciones orgánicas lavadas con agua, secadas y evaporadas en vacío se obtiene el 3-metoxi-7 α -metil-17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstataetraeno. (El material de partida arriba indicado se obtiene en forma en si conocida mediante metilización, por ejemplo con



sulfato dimetílico y sosa cáustica del correspondiente compuesto 3-hidroxi).

5. A 3,4 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstatetraeno y 100 ml de cloruro metilénico se agregan a 0 $^{\circ}$, agitando, 2,5 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85%. Después de una duración de la reacción de 6 horas se vierte sobre 200 ml de solución 2N de sosa y se extrae varias veces con tolueno. Las soluciones orgánicas lavadas con solución 2N de sosa y
10. agua y secadas se evaporan a continuación en vacío. Del residuo se obtiene el 3-metoxi-7 α -metil-9,11-oxido-17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-androstatrieno que, mediante reducción con sodio y amoníaco líquido en tetrahydrofurano a -70 $^{\circ}$ (-60 $^{\circ}$) se transforma en el 3-metoxi-7 α -metil-11-hidroxi-17-etilendioxi- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-nor-androstadieno. 5 g de este producto se mezclan agitando, a 0 $^{\circ}$, con 5 ml de oxiclорuro fosfórico. Después de dejar reposar varias horas a temperatura ambiente se vacía sobre hielo y se extrae con tolueno. Después se lava con agua,
20. ácido clorhídrico diluido, solución diluida de sosa y agua. El residuo de la solución orgánica secada y evaporada en vacío se disuelve en 50 ml de metanol, se mezcla en corriente de nitrógeno con 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante 15 minutos a 70 $^{\circ}$. Después de diluir con agua se extrae con tolueno, se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. Del residuo se obtiene el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno.
- 25.

Ejemplo 3:

30. 2 g de 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -19-nor-



5. androstadieno (véase ejemplo 2) se agitan en una solución alcohólica que contiene 1 % o de trietilamina, durante 4 horas soplando a través oxígeno. El 3,17-dioxo-7 α -metil-11-hidroperoxi- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno obtenido se reduce con yoduro potásico al 3,17-dioxo-7 α -metil-11 β -hidroxi- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno, del que en forma conocida, mediante tratamiento con ácido sulfúrico, se obtiene el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno descrito en el ejemplo 2.

10.

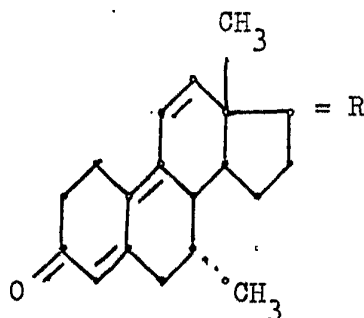
NOTA

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con los números 10790/65 de 30 de Julio de 1965, 12624/65 de 10 de Septiembre de 1965, 9277/66 de 27 de Junio de 1966, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 7 α -METIL- $\Delta^{4,9,11}$ -19-NOR-ANDROSTATRIENOS", caracterizandose por lo siguiente:

25.

1.- "Procedimiento para la obtención de 7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos de fórmula

30.



I



en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado, en la posición β , junto con un átomo de hidrógeno o junto con un resto hidrocarburo alifático inferior, saturado o sin saturar, sustituido o sin sustituir, caracterizado porque

5.

a) en los compuestos de fórmula I, en los cuales R significa un radical oxo libre o protegido, se libera un radical oxo protegido y/o un radical oxo libre se reduce selectivamente a un radical hidroxilo, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo en la posición 17α y, si se desea, un radical hidroxilo se esterifica o etera,

10.

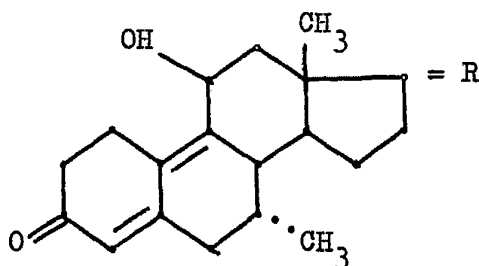
o

b) en los compuestos de fórmula I, en la cual R significa un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado, se libera un radical hidroxilo esterificado o eterado y/o, si se desea, un radical hidroxilo libre se esterifica o etera o se oxida al radical oxo, o

15.

c) porque los compuestos de fórmula

20.



II

25.

en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado, en la posición β , junto con un átomo de hidrógeno o junto con un resto hidrocarburo alifático, saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido, se deshidratan con medios ácidos.

30.

2.- Procedimiento según la reivindicación la),



- caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo al radical 17 β -hidroxilo se efectua después de proteger el radical 3-oxo con hidruros complejos de metal ligero.
5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1a), caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo al radical 17 β -hidroxi se efectua bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo alifático saturado en la posición 17 γ con un compuesto de Grignard correspondiente, después de haber transformado, para la protección del radical 3-oxo, éste en la oxima.
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1a), caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo al radical 17 β -hidroxi bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo alifático insaturado en la posición 17 γ se efectua con un compuesto de metal alcalino del correspondiente hidrocarburo insaturado después de haber transformado, para la protección del radical 3-oxo, éste en la oxima.
15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como compuesto de Grignard se emplea bromuro de magnesio metílico.
20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como compuesto de metal alcalino se emplea sodio acetilénico.
25. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 - 6, caracterizado porque el material de partida se transforma primeramente en la 17-cianhidrina, sobre ésta se hace reaccionar hidroxilamina o un derivado alquílico inferior de la misma, el $\Delta^{4,9,11}$ -7 α -metil-3-oximino-17 γ -ciano-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno obtenido se saponifica
- 30.



el $\Delta^{4,9,11}$ -7 α -metil-3-oximino-17-oxo-19-nor-androsta-
trieno se hace reaccionar con el compuesto órgano-metá-
lico alifático y el radical 3-oximino se disocia con áci
do acuoso diluido.

5. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1b),
caracterizado porque un radical hidroxilo esterificado
se libera mediante saponificación alcalina.

10. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, ca
racterizado porque se saponifica con carbonato potásico
en solución metanólica bajo atmósfera de nitrógeno bajo
adición de hidroquinona.

10.- Procedimiento según la reivindicación 1b),
caracterizado porque un radical 17-hidroxi se deshidrogé
na según Oppenauer al radical oxo.

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1c),
caracterizado porque como medio de deshidratación se em-
plea un ácido Lewis o ácido sulfúrico.

20. 12.- Procedimiento según las reivindicaciones
1a), 4 y 8, caracterizado porque para la introducción de
un resto hidrocarburo alifático inferior en la posición
17 α se emplean derivados órgano-metálicos de un hidrocar-
buro alifático inferior con 1 - 4 átomos de carbono.

25. 13.- Procedimiento según la reivindicación 12,
caracterizado porque como compuestos órgano-metálicos se
emplea un haluro de magnesio metílico, etílico o propíli
co.

30. 14.- Procedimiento según la reivindicación 12,
caracterizado porque como compuestos órgano-metálicos se
emplea un haluro de magnesio vinílico, alílico o metalíli
co.



- 15.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque como compuestos órgano-metálicos se emplea un compuesto de metal alcalino etínico, propinílico, trifluorpropinílico o tricloropropinílico.
5. 16.- Procedimiento según la reivindicación 1b), caracterizado porque los compuesto de la fórmula indicada con un radical 17 β -hidroxi libre se esterifican con ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, que muestran 1-15 átomos de carbono.
10. 17.- Procedimiento según la reivindicación 1c) y 11, caracterizado porque se emplean compuestos de fórmula II en la cual R significa un radical hidroxi junto con un resto hidrocarburo alifático inferior con 1-4 átomos de carbono.
15. 18.- Procedimiento según la reivindicación 17, en la cual el resto hidrocarburo es metilo, etilo o propilo.
- 19.- Procedimiento según la reivindicación 17, en la cual el resto hidrocarburo es vinilo, alilo o metililo.
20. 20.- Procedimiento según la reivindicación 17, en la cual el resto hidrocarburo es etinilo, propinilo ó trifluorpropinilo.
25. 21.- Procedimiento según la reivindicación 1b) y 9, en la cual un 17-éster del $\Delta^{4,9,11}$ -3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno se saponifica con carbonato potásico en solución metanólica en corriente de nitrógeno y bajo adición de hidroquinona al $\Delta^{4,9,11}$ -3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno.
30. 22.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a), 3, 5 y 7, caracterizado porque el $\Delta^{4,9,11}$ -3,17-dioxo-7 α -metil-19-nor-androstatrieno se transforma a través de la



17 β -cianhidrina y la 3-oxamino-17 α -cianhidrina mediante tratamiento con bromuro de magnesio metálico en el $\Delta^{4,9,11}$ -3-oxo-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno.

5. 23.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a), 4 y 6, caracterizado porque el $\Delta^{4,9,11}$ -3,17-dioxo-7 α -metil-19-nor-androstatrieno se transforma mediante bromuro de magnesio etinílico o sodio acetilénico en el $\Delta^{4,9,11}$ -3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-nor-androstatrieno.

10. 24.- Procedimiento según la reivindicación 1c), caracterizado porque el $\Delta^{4,9}$ -3,17-dioxo-7 α -metil β -hidroxi-19-nor-androstadieno se deshidrata con ácido sulfúrico al $\Delta^{4,9,11}$ -3,17-dioxo-7 α -metil-19-nor-androstatrieno.

15. 25.- Procedimiento para la obtención de 7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 JUL. 1966

CIBA SOCIETE ANONYME.

GOMEZ ACEBO Y MODEY

por F. Hernández Ruiz