

18711

Clasificación	CO7J
---------------	------

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6385/II

3

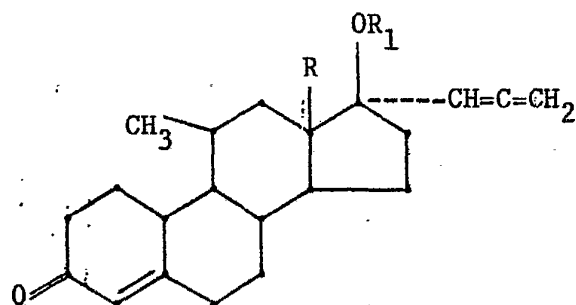
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTEROIDES 11β -
METIL- 17α -PROPADIENIL SUBSTITUIDOS.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

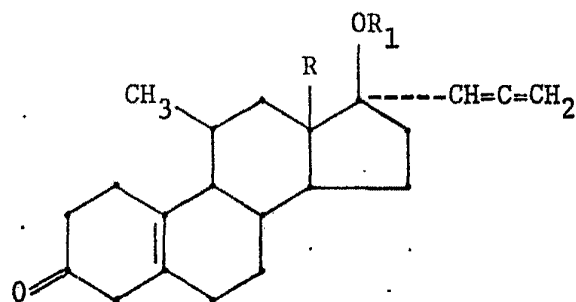
La presente invención se relaciona con un
procedimiento para preparar esteroides 11β -metil- 17α -
propadienil substituidos, de fórmula Ia,



Ia

5.

en donde R significa un radical metilo, etilo o n-propilo, y R₁ significa un átomo de nitrógeno, un radical metilo, un radical acetoacetilo o un radical alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se transpone un compuesto de la fórmula Ib,



Ib

10.

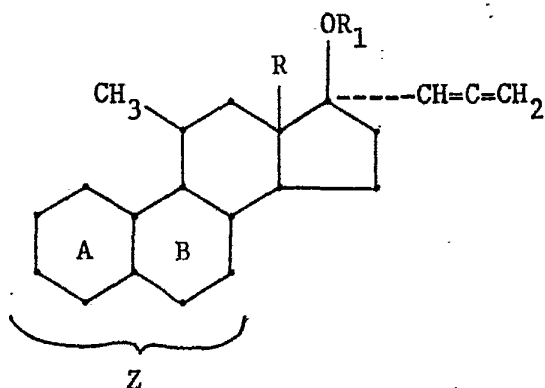
en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados. El procedimiento puede llevarse a cabo convenientemente bajo condiciones básicas o ácidas.

15.

La transposición básica puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico inerte que preferentemente es mezclable con agua. Entre tales disolventes adecuados se incluyen: dioxano, metanol y etanol. Las condiciones básicas pueden obtenerse convenientemente usando, por ejemplo, hidróxido de potasio o de sodio acuoso, preferentemente a una concentración de 0,01 normal a 2 normal. Una temperatura de reacción conveniente es de 20° a 120° C, preferentemente la temperatura de reflujo de la

mezcla de la reacción. Los periodos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, de un cuarto de hora a 6 horas.

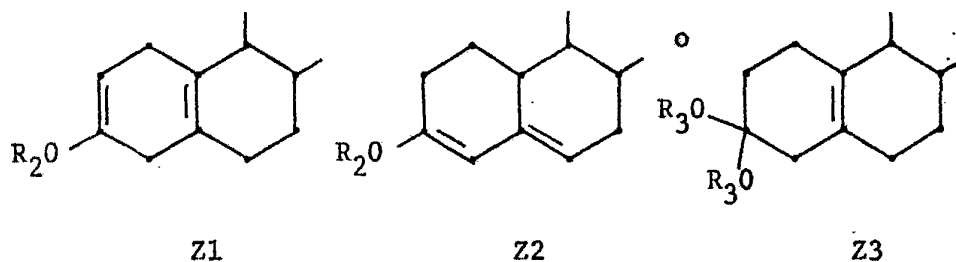
5. La transposición ácida puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura, por ejemplo, de 0° a 100°, preferentemente de 20° a 70° C. Puede emplearse un disolvente orgánico inerte, preferentemente un alcohol inferior tal como metanol. Cuando se emplea un ácido orgánico para producir las condiciones ácidas, puede usarse un exceso de tal ácido para proporcionar el disolvente.
10. El procedimiento se efectúa convenientemente bajo condiciones fuertemente ácidas, es decir a un valor pH menor de 3, o, alternativamente, bajo condiciones débilmente ácidas, es decir a un valor pH de, por ejemplo, 3 a 4, pero durante un período relativamente prolongado, por ejemplo, mayor de 3 horas.
15. Los ácidos orgánicos o inorgánicos usuales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido oxálico, pueden usarse convenientemente para proporcionar las condiciones fuertemente ácidas, y los ácidos orgánicos, por ejemplo ácido oxálico o ácido acético, pueden usarse convenientemente para proporcionar las condiciones ácidas más suaves.
20. Los compuestos de la fórmula Ib, usados como materiales iniciales, pueden obtenerse sometiendo un compuesto de la fórmula II,
- 25.



II

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, y Z, que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, tiene la estructura

5.



10.

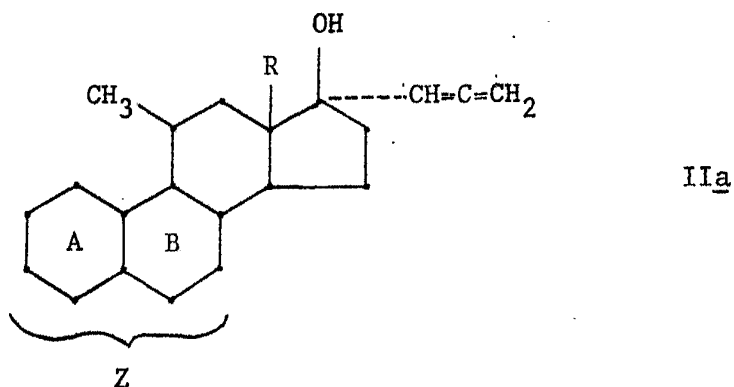
en donde R₂ significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y o cada uno de los símbolos R₃ significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o los símbolos R₃ junto con el átomo de oxígeno al que están ligados, significan un radical etilenodioxi o n-propilenodioxi, a condiciones de hidrólisis débilmente ácidas acuosas durante un período menor de 3 horas.

15.

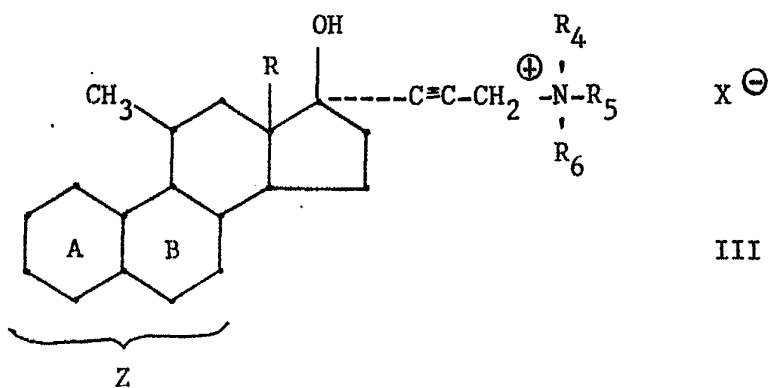
El procedimiento se efectúa convenientemente bajo las condiciones débilmente ácidas arriba descritas, para el procedimiento de la invención. El procedimiento, sin embargo, se lleva a cabo bajo condiciones acuosas y, por lo tanto, cualquier disolvente usado es, de preferencia, un disolvente hidrosoluble.

Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden aislarse y purificarse empleando las técnicas convencionales.

5. Los compuestos de fórmula II, en donde R₁ significa hidrógeno, es decir compuestos de fórmula IIa,

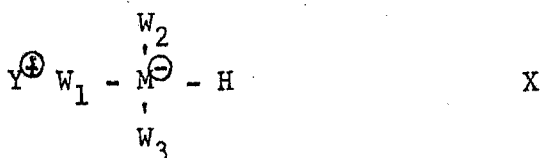


en donde R y Z tienen los significados arriba indicados, pueden obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula III,



10. en donde R y Z tienen los significados arriba indicados, R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y cada una significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un anillo pirrolidino, piperidino u homopiperidino, R₆ significa un grupo alquilo que contiene
15. de 1 a 3 átomos de carbono, y X[⊖] significa el residuo an-

5. iónico de un ácido mineral, que no sea un ion fluoruro, de un ácido alquilsulfónico o de un ácido sulfónico aromático, mediante tratamiento con una fuente de ion hidru-ro seleccionada del grupo que consiste de compuestos de fórmula X,



10. en donde M representa un átomo de aluminio, galio o boro, Y representa un átomo de metal alcalino o de metal alcali-notérreo, por ejemplo un átomo de litio, sodio, potasio, calcio o magnesio, y cada una de W_1 , W_2 y W_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi que contiene hasta 6 átomos de carbono, o un radical alcoxi-alcoxi, en donde cada una de las porciones alquilo y alquileno contiene hasta 6 átomos de carbono, y compuestos de fórmula XI,



20. en donde M tiene el significado arriba indicado, y cada una de W_4 y W_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en un medio orgánico que no sea perjudicial para la reacción.

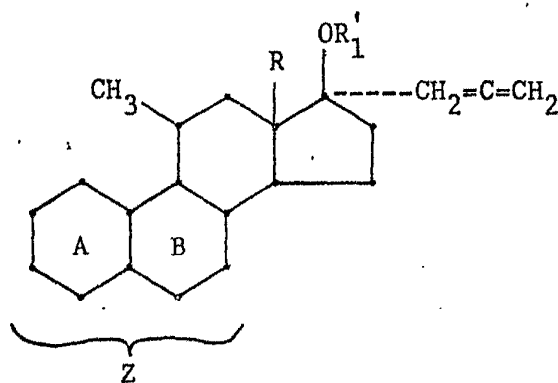
25. Las fuentes de ion hidru-ro, preferidas, incluyen: hidru-ro de litio y aluminio, borohidru-ro de litio, hidru-ro de litio y galio, hidru-ro de magnesio y aluminio, hidru-ro de litio y diisobutilmetil-aluminio, hidru-

ro de litio y trimetoxi-aluminio, hidruro de dietil-aluminio, diborano e hidruro de sodio y di(metoxietoxi)aluminio, convenientemente este último.

5. En el compuesto de fórmula III, X^{\ominus} puede ser, por ejemplo, un ion cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o p-toluenosulfonato, preferentemente un ion yoduro. Cada una de R_4 , R_5 y R_6 preferentemente significa un radical metilo.

10. El medio orgánico preferentemente es de naturaleza aprótica. Los medios adecuados incluyen los éteres cíclicos y acíclicos, tales como el éter dietílico, el tetrahidrofurano o el dioxano, y los disolventes aromáticos, tales como el benceno, tolueno, o piridina o mezclas de los mismos, preferentemente piridina, tetrahidrofurano o mezclas de benceno/tetrahidrofurano. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura de -40° a $+80^{\circ}$ C, por ejemplo de -10° a $+40^{\circ}$ C. Se prefiere excluir la humedad de la mezcla de la reacción.

15. Los compuestos de fórmula II, en donde R_1 significa un grupo alcanilo, es decir compuestos de fórmula IIb,



en donde R, R₁ y Z tienen los significados arriba indicados, pueden prepararse mediante acilación de un compuesto de fórmula IIa,

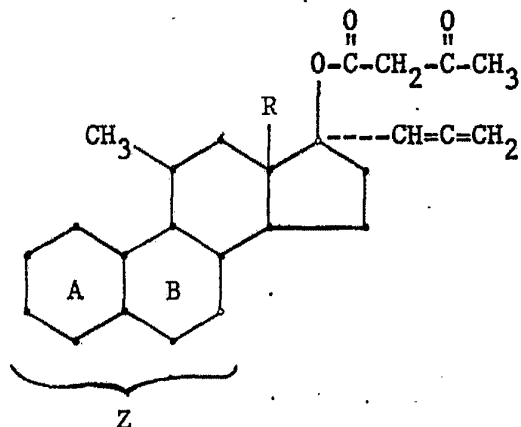
5.

La acilación puede efectuarse en la forma convencional, por ejemplo, usando un agente de acilación convencional, por ejemplo, un haluro o anhídrido de ácido.

Cuando se requiere un compuesto de la fórmula IIb, que tiene un grupo 17β-acetiloxi, un agente de acilación preferido es el anhídrido acético, en el que se ha disuelto hidruro de calcio.

10.

Los compuestos de fórmula II, en donde R₁ significa un grupo acetoacetilo, es decir compuestos de fórmula IIc,



IIc

15.

en donde R y Z tienen los significados arriba indicados, pueden obtenerse mediante acetoacetilación de un compuesto de fórmula IIa.

La acetoacetilación puede llevarse a cabo en la forma convencional, por ejemplo, usando una dicetena.

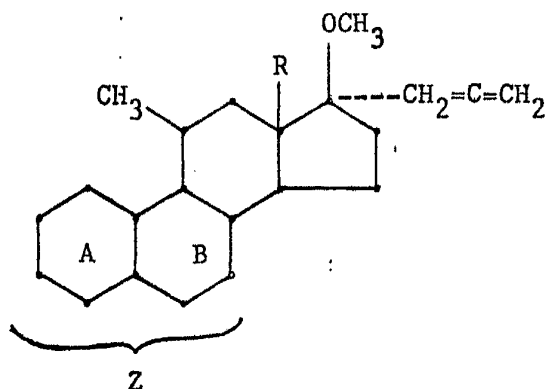
20.

El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno o una mezcla de los mismos, y en presencia de una amina terciaria,

por ejemplo, piridina. La temperatura de reacción es convenientemente de -5° a $+35^{\circ}$ C.

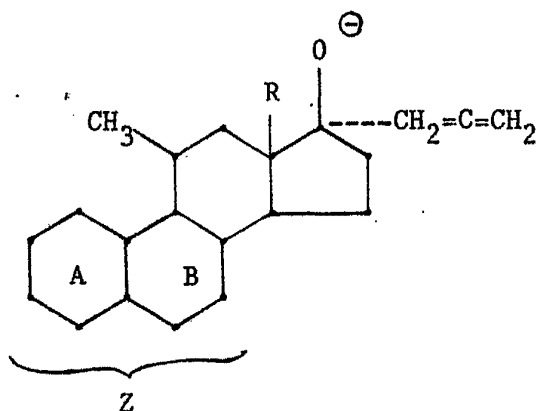
Los compuestos de fórmula II, en donde R_1 significa un radical metilo, es decir compuestos de fórmula II_d,

5.



en donde R y Z tienen los significados arriba indicados, pueden obtenerse mediante metilación de un compuesto que contiene un anión de fórmula VI,

10.



en donde R y Z tienen los significados arriba indicados.

La metilación se efectúa convenientemente en la forma convencional, por ejemplo empleando de 1 a 50 equivalentes de un haluro de metilo, preferentemente yoduro de metilo.

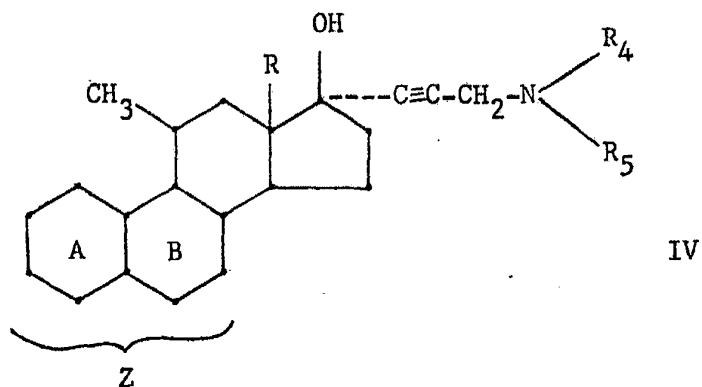
15.

El compuesto conteniendo el anión de fórmula VI puede obtenerse en la forma convencional, por ejemplo tratando un compuesto de fórmula IIa, arriba indicada, con una base fuerte. Una temperatura de reacción adecuada es de -80° a $+30^{\circ}$ C. Las bases preferidas incluyen la amida de sodio, la amida de litio o la amida de potasio en amoníaco líquido, o metil-litio en éter. Puede emplearse un pequeño exceso de la base. Así, por ejemplo, pueden usarse de 1 a 1,2 equivalentes de la base.

5.

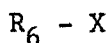
10.

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse cuaternizando un compuesto de fórmula IV,



en donde R, R₄, R₅ y Z tienen los significados arriba indicados, mediante reacción con un compuesto de fórmula XII,

15.



XII

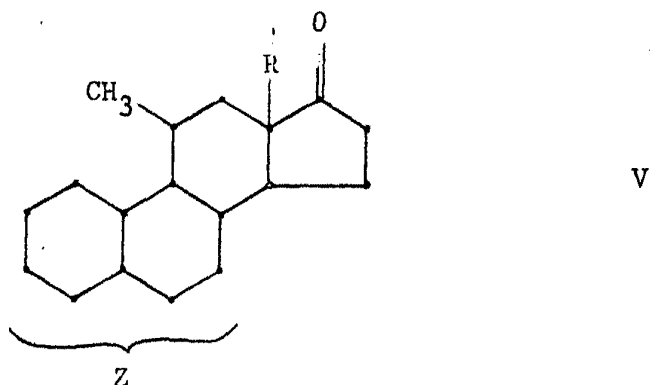
en donde R₆ y X tienen los significados arriba indicados.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, preferentemente en acetona. La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción no es crítica, aunque se prefiere una temperatura que fluctúa entre -20° y $+30^{\circ}$ C, con mayor preferencia entre -5° y

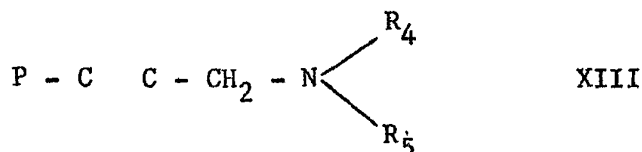
20.

+10° C.

Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse reaccionando un compuesto de fórmula V,



5. en donde R y Z tienen los significados arriba indicados, con un reactivo organometálico de fórmula XIII,



10. en donde R₄ y R₅ tienen los significados arriba indicados, y P significa un radical de metal activo o de haluro de metal activo, por ejemplo litio, sodio, potasio, aluminio, cinc, MgBr o MgI, e hidrolizando el producto resultante.

15. El compuesto de fórmula XIII preferentemente es N,N-dimetilamino-2-propinilo-litio, el que se prepara convenientemente in situ, por ejemplo disolviendo litio en etilenodiamina y añadiéndole a la solución resultante N,N-dimetilamino-2-propino.

20. El procedimiento para la producción de compuestos de fórmula IV se efectúa convenientemente en un medio no acuoso, seleccionándose preferentemente el medio en relación con el reactivo organometálico usado. Así,

5. por ejemplo, cuando P significa MgBr, MgI o litio, el medio preferentemente es un éter cíclico o acíclico, por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano, y cuando P significa sodio, el medio preferentemente es amoníaco líquido/éter, etilenodiamina/tetrahidrofurano, dioxano, piridina o dioxano/piridina. Cuando se emplea N,N-dimetilamino-2-propinilo-litio y éste se prepara in situ en etilenodiamina, entonces la etilenodiamina puede usarse como codisolvente en la reacción. Mientras que la temperatura no es crítica, una temperatura preferida para la reacción es de -30° a +50° C, con mayor preferencia de -20° a +30° C. La hidrólisis subsiguiente puede efectuarse en la forma convencional, por ejemplo con agua o una solución de sal, acuosa, altamente concentrada, por ejemplo salmuera saturada.
- 10.
- 15.

Como podrá apreciarse, las estructuras Z de los compuestos usados en la presente invención, son formas convencionales, protegidas y estables a las bases, de estructuras esteroideas, no saturadas, de anillos A B, con una función 3-oxo. La preparación de tales estructuras Z es bien conocida en el oficio. En las estructuras Z, R₂ convenientemente es no ramificada y preferentemente significa un radical metilo, y la estructura Z preferida es Z1.

20.

Los compuestos de fórmulas XII, XIII y V son conocidos o pueden prepararse en la forma usual a partir de materiales disponibles.

25.

En los compuestos de fórmula Ia, R₁ preferentemente significa un radical alcanilo no ramificado.

Los compuestos de fórmula Ia poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad pro-

30.

- gestacional, demostrada por el ensayo bien conocido según Clauberg (el método básico habiendo sido descrito en *Endocrinology* 63, 464 (1958)). Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula Ia está indicado como agentes para el control de la fertilidad y agentes reguladores del estro y de la función menstrual.
- 5.
- De los compuestos proporcionados por la presente invención, la 17β -hidroxi- 11β -metil- 17α -propadienil-estra-4-en-3-ona es de interés particular, ya que, además de la actividad progestacional indicada, este compuesto posee una actividad de antagonismo al estrógeno, demostrada por los ensayos normales, por ejemplo en donde se tratan ratas adultas, blancas, ovariectomizadas, diariamente durante 4 días con una combinación de estrona y el compuesto bajo ensayo en 0,1 ml de aceite de maiz, tomándose fro-
- 10.
- tis vaginales a intervalos y observándose en éstos la reducción de la respuesta positiva normal a la estrona cuando se aplica separadamente. Por lo tanto, el compuesto es de valor particular cuando se desea un control de la fertilidad o la regulación del estro o del ciclo menstrual mediante un antagonismo a la respuesta a las fuentes estrógenas del huésped.
- 15.
- Una dosificación diaria adecuada indicada es de aproximadamente 0,01 mg a 30 mg, los que pueden aplicarse como dosis única, en dosis divididas de 0,005 mg a 15 mg 2 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada. Los expertos en el oficio podrán apreciar que el nivel de la dosificación diaria es independiente del peso del cuerpo.
- 20.
- 25.
- 30.
- Para el uso arriba mencionado, los compuestos

5. de fórmula Ia₁ pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y otros adyuvantes convencionales que se deseen, y pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente, por ejemplo en forma de emulsiones, suspensiones o soluciones inyectables.

Una formulación representativa, adecuada para aplicación oral, es una cápsula, preparada mediante las técnicas normales y que contiene lo siguiente:

10.	<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
	17 β -Hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-4-en-3-ona	0,5
	Diluyente sólido inerte (almidón, lactosa, caolín)	249,5

15. La invención queda ilustrada por los Ejemplos siguientes, en los que todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y la temperatura ambiente es de 20° a 30° C.

20. EJEMPLO 1: 17 β -Hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-4-en-3-ona
Etapa A: 3-Metoxi-11 β -metil-17 α -N,N-dimetilaminopropinilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol.

25. Un total de 1,8 g. de litio se añade en pequeñas porciones a 120 cc de etilenodiamina, con agitación, a una temperatura de 50-60° y en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la adición, la solución azul resultante se calienta a 75-85° durante una hora y media, y se obtiene una mezcla de reacción de color amarillo pálido. Esta mezcla se enfría a 10° y se le añaden por gotas
30. 20 g. de N,N-dimetilamino-2-propino en el transcurso de 5

- minutos. Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añade una solución de 2,6 g. de 3-metoxi-11 β -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona en 40 cc de tetrahydrofurano. La mezcla se agita luego a temperatura ambiente durante 4 horas y, después de enfriar en una mezcla de hielo/agua, se añaden 100 cc de salmuera en una atmósfera de nitrógeno y a continuación 250 cc de éter. Las dos capas se separan, y la capa acuosa se extrae 3 veces con benceno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. Después de separar los disolventes, el residuo se cristaliza de éter para obtener 3-metoxi-11 β -metil-17 α -N,N-dimetilaminopropinilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol. P.F. 170-175°
- 5.
- 10.
- 15.
- Etapa B: Metoyoduro de 3-metoxi-11 β -metil-17 α -N,N-dimetilaminopropinilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol.
- A una solución de 2,5 g. de 3-metoxi-11 β -metil-17 α -N,N-dimetilaminopropinilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol en 60 cc de acetona, se le añaden 15 cc de yoduro de metilo. La solución se mantiene a una temperatura de 5° durante 18 horas, durante cuyo tiempo se forma un precipitado cristalino. Este se separa mediante filtración y se recrystaliza de acetona para obtener metoyoduro de 3-metoxi-11 β -metil-17 α -N,N-dimetilaminopropinilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol. P.F. 255-260° (descomp.).
- 20.
- 25.
- Etapa C: 3-Metoxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol.
- A una suspensión de 3,1 g. de la sal de yoduro de la Etapa B en 100 cc de tetrahydrofurano anhidro, se le añaden 3 cc de una solución al 70 % de hidruro de sodio y di(metoxietoxi)aluminio, $\sqrt{\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3)_2}$
- 30.

5. en benceno, diluida con 10 cc de tetrahidrofurano, mientras se enfría con hielo. Se deja que la mezcla de la reacción se caliente hasta temperatura ambiente y se agita durante un total de 2 horas, después de lo cual la solución es completa. Luego se añade agua para descomponer el exceso de hidruro y se separa el tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo acuoso se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio.
10. Después de separar el disolvente, se cristaliza el residuo de éter/hexano (1:2) para obtener 3-metoxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol. P.F. 135°.
- Etapas D: 17 β -Hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-5(10)-en-3-ona
15. Una suspensión de 1 g. de 3-metoxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol en una mezcla de 20 cc de ácido acético glacial y 2,5 cc de agua se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y media, después de lo cual la solución es completa. La solución se diluye con hielo/agua y se añade cuidadosamente bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que la mezcla ya no dé reacción ácida. La mezcla se extrae luego con éter y la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del éter proporciona un residuo, el que se cristaliza de éter/hexano (1:2) para obtener 17 β -hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-5(10)-en-3-ona. P.F. 104-105°.
20. Etapas E: 17 β -hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-4-en-3-ona
25. A una solución de 800 mg de 17 β -hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-5(10)-en-3-ona, obtenida en la forma indicada en el Ejemplo 1, Etapas A a C, en 10 cc
- 30.

- de metanol, se le añaden 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 1 1/2 hora. La mezcla se diluye luego con hielo/agua y se añade cuidadosamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que la mezcla ya no dé reacción ácida. La solución se extrae luego con éter y la fase orgánica, después de ser separada, se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporciona un residuo, el que se cristaliza de éter/hexano (1:2) para obtener 17 β -hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-4-en-3-ona. P.F. 137-139°.

5.

10.

EJEMPLO 2: 17 β -Hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-4-en-3-ona

15.

A una solución de 1,0 g. de 17 β -hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-5(10)-en-3-ona, preparada en la forma descrita en el Ejemplo 1, Etapa D, en 10 cc de metanol, se le añaden 10 cc de hidróxido de potasio 0,1 normal acuoso, y la mezcla resultante se calienta al refluxo durante 1 hora. A continuación la mezcla se vierte sobre agua y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua hasta que dé una reacción neutra y luego se seca. La recristalización de dicloruro de metileno/éter dietílico proporciona 17 β -hidroxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-4-en-3-ona. P.F. 137-139°.

20.

25.

EJEMPLO 3: 17 β -Hidroxi-13 β -etil-11 β -metil-17 α -propadienilgona-4-en-3-ona

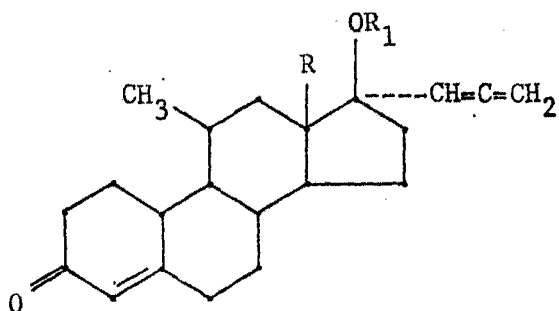
30.

Repitiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, pero reemplazando el 3-metoxi-11 β -metil-17 α -propadienilestra-2,5(10)-dien-17 β -ol allí usado por una cantidad aproximada equivalente de 17 β -hi

droxi-13 β -etil-11 β -metil-17 α -propadienilgona-5(10)-en-3-ona, se obtiene 17 β -hidroxi-13 β -etil-11 β -metil-17 α -propadienilgona-4-en-3-ona.

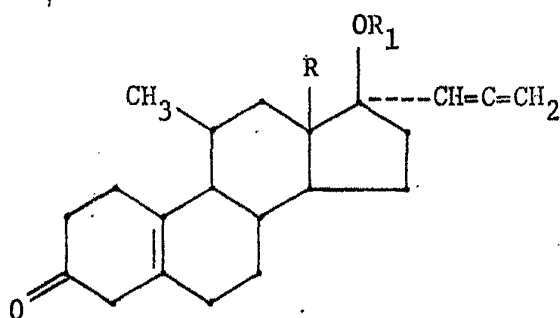
N O T A

5. 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
10. hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes De Patente, presentadas en Norteamérica, con fechas 21 de mayo de 1970 y 27 de julio de 1970, bajo los números 39546 y 58682, respectivamente; acogiéndose 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 ESTEROIDES 11 β -METIL-17 α -PROPADIENIL SUBSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
20. 1.- Procedimiento para la obtención de esterooides 11 β -metil-17 α -propadienil substituidos, de fórmula Ia:



Ia

5. en donde R significa un radical metilo, etilo o n-propilo, y R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical acetoacetilo o un radical alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se transpone un compuesto de la fórmula Ib,



10. en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone el compuesto de la fórmula Ib mediante tratamiento bajo condiciones ácidas o básicas.
15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se transpone el compuesto de la fórmula Ib bajo condiciones ácidas, a una temperatura de 20° a 70° C y en un disolvente orgánico inerte o, alternativamente, cuando se usa un disolvente orgánico para proporcionar las condiciones ácidas, en un exceso del mismo.
20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque se somete el compuesto de la fórmula Ib a un tratamiento en un medio que tiene un valor pH menor de 3, o, alternativamente, en un medio que tiene un valor pH de 3 a 4 durante un período mayor de 3 horas.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se transpone el compuesto de la fór-

mula Ib bajo condiciones básicas en un disolvente orgánico inerte y a una temperatura de 20° a 120° C.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 2 ó 5, caracterizado porque se proporcionan las condiciones básicas usando hidróxido de potasio o de sodio acuoso a una concentración de 0,01 normal a 2 normal.

7.- Procedimiento para la obtención de esteroides 11 β -metil-17 α -propadienil substituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ A.G., 2 SET. 1973

I. GOMEZ ACEBO Y MORA
P. p. Firmado: L. García Fernández

