



P.-20.671

470 F E

264431

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 28 de Enero de 1961, con el Nº 264.431

en

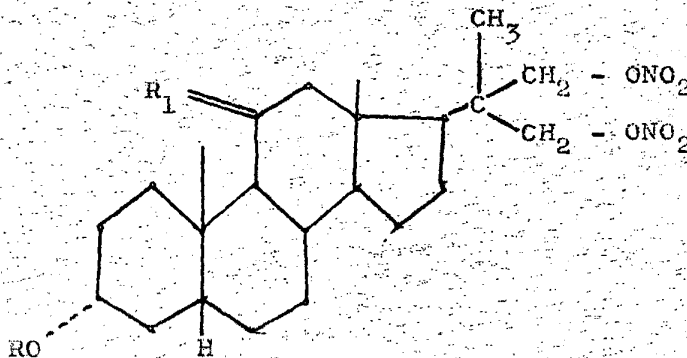
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOTHERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Inva-
lides, Paris, Francia, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES "

El invento se refiere a un procedimiento para
la obtención de esteroides de la fórmula general:



I

264431



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un resto ácido, como por ej: los grupos - Acilo, $-\text{NO}_2$ o $-\text{SO}_3\text{M}$, en la que M es un metal alcalino; y R_1 representa un átomo de oxígeno o el grupo



5 El procedimiento, del invento que se ilustra con los esquemas de fórmulas que se incluyen al final, consiste en esencia en proteger los grupos hidroximetileno del 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)- 5β -pregnano (II) por reacción con una cetona o un aldehido, como por ej: acetona, metiletilcetona, formol, acetaldehido, benzaldehido y similares, acilar el grupo alcoholi-
10 co de la posición 3 del compuesto formado (III) (R' y R'' representan los radicales de una cetona o un aldehido), desbloquear la posición 20 del compuesto (IV) obtenido, nitrar el 3α -aciloxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)-
15 5β -pregnano (V) obtenido para formar 3α -aciloxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)- 5β -pregnano (1, $\text{R} = -\text{COCH}_3$; $\text{R}_1 = \text{O}$) y eventualmente saponificar este compuesto para obtener 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-
20 5β -pregnano (1, $\text{R} = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{O}$). El grupo alcoholico de la posición 3 de este compuesto se puede transformar entonces en el grupo ester sulfúrico (en forma de una sal alcalina) de forma que se obtenga un compuesto de la fórmula I donde R representa el grupo $-\text{SO}_3\text{M}$ y R_1 un átomo de Oxígeno.- Partiendo del 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-
25 -bis-(hidroximetilen)- 5β -pregnano (II) se puede obtener directamente su trinitrato.- Por reducción del grupo ceto de la posición 11 del compuesto de fórmula I, en la que R_1 representa un átomo de oxígeno, se puede obtener eventualmente el correspondiente 11-hidroxilesteroides, -
30

264431



especialmente el 3α , 11β -dihidroxi-20,20-bis-(nitratometileno)- 5β -pregnano (I, $R=H$; $R_1 = \begin{matrix} \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$).

Una forma de realizar el procedimiento del invento consiste en bloquear los grupos hidroximetileno en posición 20 del compuesto II con acetona en presencia de ácido perclórico y a la temperatura ambiente, proteger el grupo alcoholico de la posición 3 de modo usual, por ej: con anhídrido acético en presencia de piridina y desbloquear la posición 20 del compuesto IV por acción del ácido acético acuoso a la temperatura ambiente, lo que tiene lugar ventajosamente por una sencilla hidrogenolisis si se utiliza benzaldehído como agente de bloqueo.- La nitración del compuesto V se lleva a cabo con ventaja por acción del ácido nítrico fumante a -5 , -15°C .

La esterificación del grupo hidróxilo en 3 del 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometileno)- 5β -pregnano puede realizarse según métodos conocidos, por ej: por acción del SO_3 o del ácido clorosulfónico.- Se hace actuar ventajosamente ácido clorosulfónico en piridina sobre la sustancia citada con lo que se obtiene la sal piridinica del 3-sulfato del 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometileno)- 5β -pregnano, que a continuación se transforma en la correspondiente sal alcalina del 3-sulfato del 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometileno)- 5β -pregnano (I, $R = \text{SO}_3\text{M}$; $R_1 = \text{O}$) por una reacción de doble descomposición, como por ej: acetato sódico o potásico.

Para la obtención del trinitrato del 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetileno)- 5β -pregnano se hace actuar sobre éste ácido nítrico fumante.

264431



5 Para la obtención de los 11-hidroxi-compuestos de la fórmula I, se reduce el grupo ceto en 11 con un hidruro mixto, como por ej: boro hidruro de sodio, litio o potasio o hidruro de litio y aluminio, y se trabaja en tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula I muestran una fuerte acción vasodilatadora sobre los vasos coronarios, determinada según el procedimiento de Langendorff en corazones aislados de conejo.

10 En la prueba de mínima concentración se encontró como actividad límite 0,05-0,02 γ por c.c. para el 3 α -acetoxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -pregnano y 0,01-0,005 γ por cc para el 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -pregnano.

15 La actividad de los compuestos del presente invento es mas duradera y mas fuerte que la de la trinitro glicerina en la que la actividad límite determinada según el mismo procedimiento vale 1 γ /cc.

20 Las sales alcalinas del 3-sulfato del 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -pregnano son solubles en agua por lo que se pueden inyectar.

Los compuestos de la fórmula I que tienen un grupo hidróxilo en la posición 11 muestran también la misma actividad.

25 El siguiente ejemplo ilustra el procedimiento según el invento.

E J E M P L O

A) - Acetonido del 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroxi-metilen)-5 β -pregnano (III, R' = CH₃ ; R'' = CH₃).

30 Se suspenden 8 gr. de 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-

264431



bis-(hidroximetilen)-5 β -pregnano (II) en 400 c.c. de acetona, se agita a la temperatura ambiente y se añaden 1,2 c.c. de ácido perclórico del 65%. Después que el compuesto II se ha disuelto completamente se deja reposar la mezcla de la reacción durante 2 horas a la temperatura ambiente y se introducen 1,6 gr. de bicarbonato sódico y 800 c.c. de agua hielo.- El precipitado obtenido se aspira a la trompa a 0 $^{\circ}$ C., se lava con agua y se seca a 100 $^{\circ}$ C.

El producto bruto se disuelve a reflujo en etanol que contiene 2% de piridina.- A continuación se trata la solución con carbón animal, se filtra se concentra y se enfría a 0 $^{\circ}$ C. durante una hora.- Los cristales obtenidos se lavan con etanol helado y se secan a 100 $^{\circ}$ C.- Se obtienen 5,8 gr. de compuesto III que corresponden a un rendimiento del 66%.

F.: 206,5 $^{\circ}$ C. $\alpha_D^{20} = + 30^{\circ}$ (c = 1% en cloroformo)

El compuesto es soluble en acetona, benceno, cloroformo y etanol e insoluble en agua y eter.

20	<u>ANALISIS:</u>	$C_{26}H_{42}O_4$	Peso molecular = 418,60
	Calculado	C = 74,60	H = 10,11 %
	Encontrado	C = 74,3	H = 10 %

El compuesto no estaba descrito con anterioridad.

25 El compuesto de partida (II) se obtuvo según el procedimiento descrito en la patente n $^{\circ}$ 259.427 por condensación de Tollens del formol con el 20-formil-3 α -acetoxi-11-oxo-5 β pregnano en presencia de hidróxido potásico.

30

264431



B) - 3 α -acetoxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)
-5 β -pregnano. (V, R = COCH₃)

Se ponen 5 gr. de compuesto III en 30 c.c. de
piridina y se calienta un poco para disolver la sustan-
5 cia.- Se enfría luego a la temperatura ambiente y se
añaden 10 c.c. de anhídrido acético.

La mezcla de reacción se deja estar 2 horas a
la temperatura ambiente y se vierte entonces en 300 c.c.
de agua-hielo algo alcalina (pH=8).- El precipitado go-
10 moso obtenido se extrae tres veces con 60 c.c. de eter -
cada vez.- Los extractos etereos reunidos se lavan con
agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se secan
entonces sobre sulfato de magnesio, se filtran y se eva-
poran a sequedad en vacio.- Se obtiene una resina marrón
15 con rendimiento ponderal teórico.

La resina obtenida se pone en 165 c.c. de áci-
do acético al 60%.- La mezcla de reacción se agita 30 -
minutos a la temperatura ambiente y luego 1 hora a 65-70^o
C.- Se deja enfriar luego a la temperatura ambiente y se
20 añaden 500 mg. de carbón animal, se filtra y se lava el -
filtrado con ácido acético al 60%.

Los filtrados reunidos se agitan en 750 c.c. de
agua-hielo.- El precipitado gomoso que se forma se extrae
con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con agua,-
25 después con solución de hidróxido sódico 0,1 N y de nuevo
con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en va-
cio.

Se obtiene un residuo gomoso que cristaliza por
frote con eter isopropilico.

30 El precipitado cristalino se aspira a la trompa



204431

a 0° C. se lava con éter isopropílico y se seca a 60° C.

Se cristaliza de tetracloruro de carbono y se obtienen 2,6 gr. de compuesto V, que corresponden a un rendimiento del 53%. F. = 211° C. $(\alpha)_D^{20} = +61,7^{\circ}$ (c = 1% en cloroformo).

El compuesto es soluble en acetona, benceno, cloroformo, etanol y éter, difícilmente soluble en tetracloruro de carbono e insoluble en agua, ácidos diluidos y alcalis.

10	<u>ANALISIS:</u>	$C_{25}H_{40}O_5$	Peso molecular = 420,57
	Calculado	C = 71,39	H = 9,59 %
	Encontrado	C = 71,2	H = 9,4 %

El compuesto no estaba descrito hasta ahora.

15 C) - 3 α -acetoxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -pregnano. (I, R = COCH₃ ; R₁ = O)

Se mezclan lentamente 11,5 c.c. de anhídrido acético enfriado a -10° C. con 3,2 c.c. de ácido nítrico de 48° Bé, y se añade durante 5 minutos con agitación y en atmósfera de nitrógeno a -10° C. una solución de 1 gr. de 3 α -acetoxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)-5 β -pregnano compuesto (V) en 6 c.c. de cloroformo.- Se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos a -5, -10° C. y se incorpora con agitación en 100 c.c. de agua-hielo.

25 La capa acuosa se extrae con cloruro de metileno.- La fase orgánica se lava con agua, después con una solución de bicarbonato sódico al 2% y de nuevo con agua hasta neutralidad del agua de lavado.- Se filtra, seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad.- El residuo gomoso cristaliza por adición de unas gotas de 30 etanol.- Se homogeneiza por adición de éter isopropílico

264431



y se calienta a ebullición.- La suspensión se refrigera, los cristales se aspiran a la trompa, se frotran con éter isopropílico y se secan a 50° C.- Se obtienen 1,07 gr. de compuesto I (R = -COCH₃ ; R₁ = O), que corresponden a un rendimiento del 88%. F. = 135° C. (α)_D²⁰ = + 41,22 (c = 1% en dioxano).

Se recristaliza de etanol.

El compuesto es soluble en acetona, benceno y cloroformo, dificilmente soluble en etanol y éter e insoluble en agua.

ANALISIS: C₂₅H₃₈O₉N₂ Peso molecular = 510,57
 Calculado C = 58,81 H = 7,50 N = 5,49%
 Encontrado C = 58,7 H = 7,4 N = 5,4 %

El compuesto no estaba descrito hasta ahora.

15 D) - 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -pregnano. (I, R = H ; R₁ = C).

Se mezclan 50 c.c. de etanol con 3,7 c.c. de agua y 0,75 c.c. de lejía sódica 10 N y se añaden 1,27 gr. del compuesto I (R = -COCH₃ ; R₁ = O).- La mezcla de reacción se agita 3 horas y media a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno.- Se vierte entonces la mezcla de reacción en 250 c.c. de agua helada.- Se extrae el producto crudo tres veces con 40 c.c. de éter cada vez, después de añadir 20 c.c. de solución saturada de cloruro sódico.

La solución eterea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora en vacío.- El residuo se disuelve en 2 c.c. de tolueno a 70° C. y se enfría a temperatura ambiente para iniciar la cristalización.- Los cristales obtenidos se aspiran a la trompa,-



264431

se lavan con tolueno y se secan a 60° C.- Se obtienen 1,21 gr. de compuesto I solvatado con 1/2 molécula de tolueno, que corresponden a un rendimiento del 96%.- F. = 118° C.; $(\alpha)_D^{20} = 15,5^\circ$ (c = 1% en dioxano).

5 El compuesto es soluble en etanol, éter, acetona y cloroformo, difícilmente soluble en benceno e insoluble en agua, ácidos diluidos y álcalis.

ANALISIS: $C_{23}H_{36}O_8N_2 + 1/2 C_7H_8$. Peso molecular = 514,60

Calculado C = 61,85 H = 7,83 N = 5,44 %

10 Encontrado C = 61,9 H = 7,8 N = 5,1 %

El tolueno puede separarse de la siguiente manera:

El compuesto I (R = H ; R₁ = O) se disuelve en etanol, se separa entonces el alcohol por destilación y se mezcla de nuevo con etanol.- Se concentra la solución, se mezcla con agua y se deja estar en reposo toda la noche a 0° C.- El precipitado se aspira a la trompa y se seca a 60° C.

15 El compuesto no estaba descrito hasta ahora. -
20 E) = Sal potásica del 3-sulfato del 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilén)-5 β -pregnano (I, R = SO₃K ; R₁ = O)

Se disuelven 500 mg. del 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilén)-5 β -pregnano en 5 c.c. de cloroformo y 2,5 c.c. de piridina anhidra y se mezclan entonces con agitación y en atmósfera de nitrógeno, con 14 c.c. de una solución de ácido clorosulfónico al 1% en cloroformo, manteniéndose la temperatura interior de 0 a 5° C.- La mezcla de reacción se deja entonces estar toda la noche a la temperatura ambiente con agitación y en



atmósfera de nitrógeno.

El precipitado se filtra y se lava con cloro-
formo, los filtrados se reúnen entonces y se mezclan con
50 c.c. de éter.

5 Se separa el precipitado gomoso, se le seca en
vacío, se recoge luego con 50 c.c. de éter que contiene
2% de etanol y se trata hasta que se forman cristales. -
Luego se aspira a la trompa y se lava varias veces con -
agua.- Se obtienen 545 mg. de sal piridinica del 3-sul-
10 fato de 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -
pregnanode F⁻ 160 $^{\circ}$ C. que se pueden recrystalizar de -
etanol.

El compuesto obtenido se disuelve en 65 c.c. -
de etanol y la solución se concentra hasta un volumen de
15 unos 10 c.c. a vacío de nitrógeno y a la temperatura am-
biente.- Se mezcla entonces con 0,75 c.c. de una solu-
ción de acetato potásico al 11,4% en etanol.- Se agita
la mezcla de reacción a 0 $^{\circ}$ C.- durante 2 horas, se aspi-
ra a la trompa, se lava por frotamiento con etanol helado
20 do y eter anhidro y se secan los cristales.- Se obtie-
nen 390 mg. de compuesto I de (α) $\frac{20}{D} = + 31,4^{\circ}$ (c = 1%
en agua).

El compuesto es soluble en agua, acetona, clo-
roformo, etanol e isopropanol e insoluble en eter y ben-
25 ceno.

ANALISIS: C₂₃H₃₅O₁₁N₂SK Peso molecular = 586,7

Calculado C = 47,08 H = 6,01 K = 6,66 %

Encontrado C = 47,1 H = 6,0 K = 6,5 %

El compuesto no estaba descrito hasta ahora.

30 F) - Trinitrato de 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidro-
ximetilen)-5 β -pregnano. (I, R = NO₂ ; R₁ = O)



Se reúnen una mezcla de 10 c.c. de anhídrido acético enfriada a -10° C. y 2,6 c.c. de ácido nítrico fumante con 500 mg. de 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilén)- 5β -pregnano.- Se agita durante 25 minutos a 5° C. - 10° C. y se vierte luego la mezcla de reacción en 100 c.c. de agua hielo.- El precipitado que se forma se agita una hora todavía a 0° , - 5° C.- A continuación se aspira a la trompa, se lava con una solución de bicarbonato sódico al 10% y después con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado y se seca en vacío.

El producto bruto se purifica por disolución en ácido acético y precipitación por adición de agua, luego se aspira a la trompa, lava y seca como se describió.- Se obtienen 485 mg. de compuesto I.

Se puede conseguir una purificación más completa cromatografiando sobre silicagel y eluyendo con cloruro de metileno que contiene 8 - 10% de tetracloruro de carbono, disolución en acetona o metanol, concentración de la solución filtrada, adición de éter de petróleo y cristalización.

Se obtiene un compuesto de F. = $100-105^{\circ}$ C. y $(\alpha)_D^{20} = + 42^{\circ}$ (c = 1% en dioxano).

El compuesto es soluble en acetona, benceno, cloroformo, ácido acético y cloruro de metileno, soluble en caliente en alcohol e insoluble en agua.

<u>ANALISIS:</u>	$C_{25}H_{35}O_2N_3$	Peso molecular = 513,53
Calculado	C = 53,8	H = 6,87 N = 8,13 %
Encontrado	C = 54,0	H = 6,8 N = 7,5 %

El compuesto no estaba descrito hasta ahora.



G) - 3 α , 11 β -dihidroxi-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β
-pregnano. (1, R = H ; R₁ = $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$).

Se mezclan 12,5 c.c. de tetrahidrofurano a 18-
 20^o C. con 139 mg. de hidruro de litio y aluminio y se
 añaden a la misma temperatura, durante 10 minutos, a una
 solución de 500 mg. de 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(ni-
 tratometilen)-5 β -pregnano en 25 c.c. de tetrahidrofura-
 no.- Se deja luego estar la mezcla de reacción unas cua-
 tro horas con agitación y en atmósfera de nitrógeno a la
 temperatura ambiente.

A continuación se añaden 10 c.c. de acetato de
 etilo, se agita unos 10 minutos y se mezcla con 5 c.c. -
 de solución de cloruro sódico al 13%, se decanta la solu-
 ción, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se con-
 centra a sequedad.

El producto bruto se purifica por cromatogra-
 fía sobre silicato magnésico activado, elución con cloru-
 ro de metileno que contiene el 2% de tetracloruro de car-
 bono y, a continuación, por recristalización desde éter
 isopropílico.- Se obtienen 207 mg. de 3 α , 11 β -dihidro-
 xi-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -pregnano (1, R = H ; -
 R₁ = $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$). F. = 135^o C. (α) $\frac{20}{D}$ = + 20,4 (c = 1% en -
 dioxano).

El compuesto es soluble en etanol, éter, aceto-
 na, benceno, cloroformo y éter isopropílico e insoluble
 en agua, ácidos acuosos diluidos y álcalis.

ANALISIS:	C ₂₃ H ₃₈ O ₆ N ₂	Peso molecular = 470,55
Calculado	C = 58,70	H = 8,14 %
Encontrado	C = 58,9	H = 8,0 %

El compuesto no estaba descrito hasta ahora.



En el procedimiento del invento se pueden emplear también otros agentes de acilación en lugar del -- anhidrido acético, como por ej: los anhidridos o los cloruros de los ácidos propiónico, butírico, benzoico, hexa
5 hidrobenczoico etc y puede realizarse la nitración con mezclas de ácido nítrico-anhidrido acético o por acción del tetroxido de nitrógeno.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Francia el 19 de Febrero de 1960, bajo el núm. 819.007,-
10 el 20 de Junio de 1960, bajo el núm. 830.528 y el 22 de Junio de 1960, bajo el núm. 830.781 y se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- N O T A -

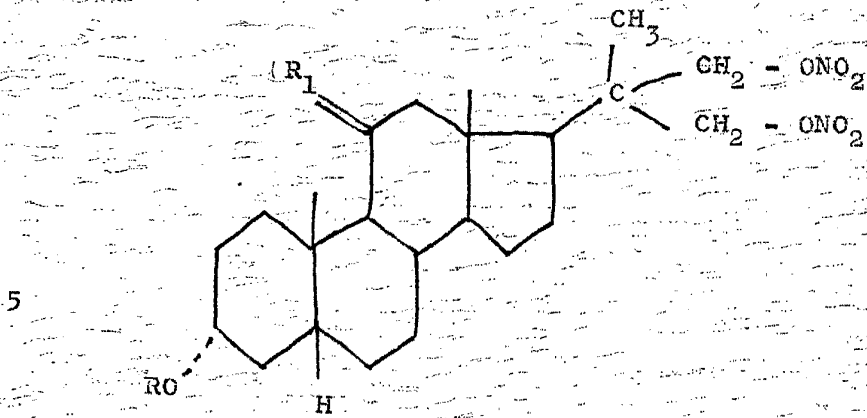
20

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

25 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general I.



4431



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un resto ácido, como por ej: los grupos acilo, -NO₂, o -SO₃M, don

10 de M es un átomo de metal alcalino y R₁ representa un átomo de oxígeno o el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ que se caracteriza por que se protegen los grupos 20-hidroximetileno de 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)-5 β -pregnano por transformación con una cetona o un aldehído, como por

15 ej: acetona, metiletilcetona, formol, benzaldehído o acetaldehído, se acila el grupo alcohol de la posición 3 del compuesto formado, se desbloquea la posición 20 de la sustancia así obtenida formándose 3 α -aciloxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)-5 β -pregnano, se nitra éste a 3 α -aciloxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)-5 β -pregnano,

20 se saponifica el grupo aciloxi de la posición 3 α de este compuesto y se transforma eventualmente el grupo alcohol de la posición 3 de la sustancia formada en el grupo ester del ácido sulfúrico en forma de la sal alcalina de la

25 misma o se obtiene su trinitrato a partir del 3 α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroxi-metilen)-5 β -pregnano o se reduce el grupo ceto de la posición 11 de un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ representa un átomo de oxígeno.

30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1,-

264431



que se caracteriza porque se protegen los grupos 20-hidroximetileno de 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)- 5β -pregnano por tratamiento con acetona en presencia de ácido perclórico a temperatura ambiente.

5 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza porque se realiza la acilación del grupo alcoholico que está en la posición 3 con anhídrido acético en piridina.

10 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, que se caracteriza porque el desbloqueo de los grupos hidroxilo que están en la posición 20 se realiza con ácido acético acuoso a temperatura ambiente y si se emplea como agente de bloqueo benzaldehido por simple hidrogenolisis.

15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 4, que se caracteriza porque se realiza la nitración de 3α -aciloxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)- 5β -pregnano con ácido nítrico fumante a $-5, -10^{\circ}$ C.

20 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 5, que se caracteriza porque se trata 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)- 5β -pregnano con ácido clorosulfónico en piridina y la sal piridinica del β -sulfato de 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(nitratometilen)- 5β -pregnano que se obtiene, se transforma en la correspondiente sal alcalina por doble descomposición con una sal de metal alcalino, como por ej: un acetato alcalino.

25

30 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza porque se lleva a cabo la trinitración de 3α -hidroxi-11-ceto-20,20-bis-(hidroximetilen)- 5β -pregnano con ácido nítrico fumante.



8.- Procedimiento según las reivindicaciones
1 - 7, que se caracteriza porque se realiza la hidrogena-
ción con un hidruro mixto de metal alcalino.

5 9.- Procedimiento según la reivindicación 8,-
que se caracteriza porque se emplea como hidruro mixto -
de metal alcalino un hidruro de boro y metal alcalino, -
como por ej: borohidruro de -potasio, -sodio o litio. -

10 10.- Procedimiento según la reivindicación 8,-
que se caracteriza porque se emplea como hidruro mixto -
de metal alcalino, hidruro de litio y aluminio.

11.- Procedimiento según las reivindicaciones
1 y 8 - 10, que se caracteriza porque se realiza la hidro-
genación en tetrahidrofurano.

15 12.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
ESTEROIDES.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, representado en el dibujo que se acompaña y con -
los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas
por una sola de sus caras.

Madrid,

P.A.



264431

