

PATENTE DE INVENCION

269112



269112

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL ESTRADIOL"

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, domiciliada en 11 Ballerup Byvej, BALLERUP (Dinamarca).-

Inventor: D. Poul BORREVANG, de nacionalidad danesa, residente en 98 Taebjvej, Vanløse, Copenhague.-



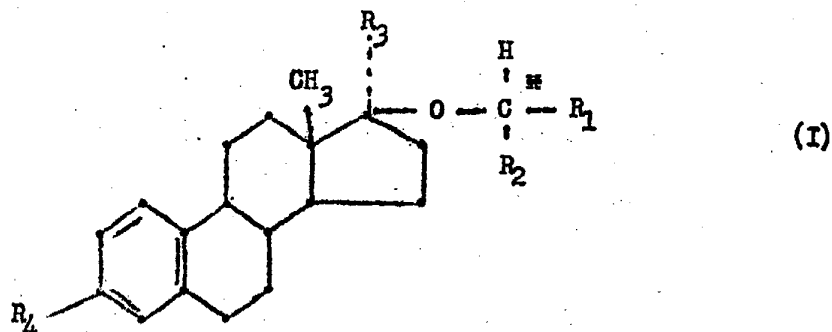
269119

269

La presente invención se relaciona con un método para producir nuevos y terapéuticamente utilizables derivados del estradiol.

Más específicamente, la presente invención provee un método para producir ciertos 17-hemiacetales y ésteros de 17-hemiacetales de estradiol

5. y derivados del estradiol, teniendo estos nuevos compuestos la fórmula estructural general (I):



donde  $R_1$  es un grupo alquilo sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono en la cadena del carbono y que contiene, como substituyente, uno o más áto-



269112

mos de halógeno,  $R_2$  es un grupo hidroxilo o un grupo éster,  $R_3$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior saturado o no saturado, que de preferencia contiene no más de 3 átomos de carbono, y  $R_4$  es un grupo alcoxilo, un grupo hidroxilo o un grupo éster.

5. En la fórmula (I) el asterisco que destaca el átomo de carbono del grupo hemiacetal, indica la falta de simetría en dicho grupo, de manera que los compuestos producidos por el método de la presente invención podrán existir en dos formas estereoisoméricas.

10. En algunos casos, el uso del método de la presente invención da por resultado rendimientos substanciales de ambas formas estereoisoméricas, que pueden separarse y purificarse individualmente. En otros casos, una de las dos formas posibles se produce con un rendimiento predominante y se obtiene como único producto de reacción.

15. Dichas formas estereoisoméricas del hemiacetal o del éster del hemiacetal de un derivado de estradiol, son distinguibles por sus puntos de fusión de manera que, cuando se describan en la siguiente descripción ambas formas de un compuesto, se las denominará "forma de punto más bajo de fusión" y "forma de punto más alto de fusión", respectivamente.

20. Los compuestos producidos mediante el método de la presente invención ejercen un grado más alto o más bajo de actividad estrogénica y, en lo que se refiere a ambas formas estereoisoméricas de un compuesto, en algunos casos han demostrado diferir un poco en lo que se refiere a su potencia estrogénica.

25. Para fines terapéuticos, se puede administrar los compuestos por boca o se los puede administrar como inyecciones de, por ejemplo, suspen-



269112

siones acuosas de cristales de los compuestos, para lo cual se usa especialmente los ésteros de hemiacetal como componente terapéutico, puesto que son más estables en presencia de agua que los mismos hemiacetales.

5. Sin embargo, los compuestos se inyectan preferentemente bajo la forma de una dispersión o una solución del compuesto en un aceite apropiado y, para fines terapéuticos particulares, las preparaciones farmacéuticas mencionadas más arriba pueden contener además otros componentes activos deseables, como ser por ejemplo derivados de la testosterona.

10. De acuerdo con ensayos llevados a cabo con referencia a la presente invención, se ha comprobado que cuando se convierte el grupo 17-hidroxilo del estradiol o ciertos derivados del mismo, a un grupo hemiacetal o a un grupo éster de hemiacetal, muchos de los compuestos así obtenidos son capaces de ejercer un efecto estrogénico más prolongado que los derivados del estradiol hasta ahora conocidos, cuando se los administra en forma similar como inyecciones en una de las formas mencionadas más arriba.

15. Se evaluó este efecto en experimentos sobre animales, con ratas hembra castradas en las cuales la duración del estro, causado por una simple inyección del derivado en cuestión, se utiliza como medida del efecto prolongado.

20. En estos experimentos, cada animal de tres grupos de control recibió una inyección subcutánea de 500 µg de ciclopentilpropionato de estradiol, 100 µg de valerinato de estradiol y 100 µg de dipropionato de estradiol disuelto en aceite, respectivamente, y cada animal del grupo de ensayo recibió una inyección subcutánea de 100 µg de diacetato de 17-cloral-hemiacetal de estradiol (forma de punto más bajo de fusión) disuelto en aceite.

25.



269112

Los valores que se dan en la siguiente tabla indican la cantidad de días después de lo cual más de 50 % de los animales del grupo en cuestión se encontraban todavía en oestrus, demostrando el superior efecto prolongado del diacetato de 17-cloral-hemiacetal de estradiol en comparación con el correspondiente efecto de los derivados conocidos del estradiol usados como sustancias de ensayo.

TABLA

	<u>Substancia</u>	<u>Cantidad de días después de los cuales más del 50 % de los animales estaban todavía en estro después de una sola inyección</u>
10.	Diacetato de 17-cloral-hemiacetal del estradiol (p.f. = 117-119 #G) 100 µg en aceite	40
15.	Ciclopentilpropionato de estradiol 500 µg en aceite	0
	Valerinato de estradiol 100 µg en aceite	19
	Dipropionato de estradiol 100 µg en aceite	15

20. El efecto inicial de los compuestos producidos por el método de la presente invención depende en cierta medida de la forma de administración que se usa. Por ejemplo, mediante experimentos adicionales sobre animales llevados a cabo, se demostró que el efecto inicial del diacetato de 17-cloral-hemiacetal de estradiol, cuando se le administra subcutáneamente, alcanza solamente a 40 % del efecto observado después de un tratamiento similar de los animales con dipropionato de estradiol, mientras que el efecto inicial de una administración oral de dicho hemiacetal es el doble del ob-

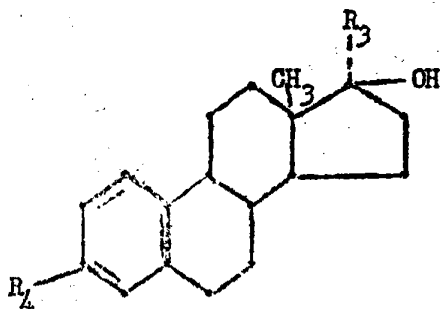
25.



269112

servado en el grupo de control de animales a los cuales se había administrado oralmente etinil-estradiol en dosis iguales. A este respecto, corresponde mencionar que el etinil-estradiol es la droga estrogénica preferida para uso oral.

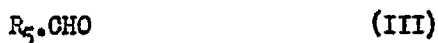
5. En el método de la presente invención, se hace reaccionar estradiol, o un derivado del mismo, representado por la fórmula estructural general:



(II)

10.

donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado mencionado más arriba, con un aldehído de la fórmula:



15.

donde R<sub>3</sub> es un grupo alquilo sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono en la cadena del carbono y contiene, como substituyentes, uno o más átomos de halógeno, o con un derivado reactivo del aldehído, después de lo cual se aísla y se purifica el hemiacetal así obtenido, o una o ambas de sus formas estereoisoméricas o, si se desea ésteres, se hace reaccionar adicionalmente el hemiacetal, obtenido mediante dicha reacción, con un agente acilante

20.

que contiene el grupo acilo correspondiente al ácido con el cual se debe esterificar dicho hemiacetal, o se puede esterificar individualmente las formas estereoisoméricas del hemiacetal libre.



28912

Se puede llevar a cabo dicha reacción en una solución diluida de los componentes disolviendo el compuesto esteroide, usado como materia prima, en un solvente apropiado para lo cual se puede usar, por ejemplo, benceno, tolueno, cloroformo, éter, dioxano, piridina o solventes similares, y

5. agrégando el aldehído, o se puede usar el mismo aldehído como solvente.

Luego se deja reposar la mezcla a una temperatura apropiada durante el período de tiempo necesario para completar la reacción deseada. Si la temperatura es aproximadamente 20 °C, se puede completar la reacción en unas pocas horas o dejando reposar durante la noche.

10. El aldehído puede agregarse, en cantidades equivalentes, al grupo 17-hidroxilo del esteroide usado como materia prima, o se puede agregar un exceso del aldehído, en cuyo caso un grupo hidroxilo libre, presente en la posición 3 de la molécula del esteroide, quedará inafectado por la influencia del aldehído. Además, se puede usar el aldehído bajo la forma de uno de sus derivados reactivos, para lo cual son especialmente apropiados los hidratos. Por ejemplo, en el método de la presente invención se puede substituir convenientemente el cloral por hidrato de cloral.

15.

Si se lleva a cabo la reacción en la manera descrita más arriba, el esteroide usado como materia prima se disolverá por lo general en la mezcla de reacción después de sacudir durante un instante. Durante la reacción, el hemiacetal puede precipitarse o bien se lo puede precipitar después de terminada la reacción agregando a la mezcla un componente capaz de reducir la solubilidad del producto de reacción.

20.

Cuando en dicha reacción una de las dos formas estereoisoméricas posibles del hemiacetal se produce con un rendimiento predominante, la can-

25.



269112

tividad menor de la otra forma se perderá por lo general en la mezcla de reacción a partir de la cual se precipita el hemiacetal, y se podrá purificar fácilmente el hemiacetal crudo, así obtenido, mediante una simple cristalización.

5. Sin embargo, si la reacción da por resultado rendimientos substanciales de ambas formas estereoisoméricas, se las podrá separar, por ejemplo exponiendo el hemiacetal crudo a varias cristalizaciones subsiguientes y usando para esta finalidad solventes apropiados o mezclas de solventes, con lo cual se obtendrá por lo menos una de las dos formas y, si se desea, se puede aislar la otra forma por evaporación de los licores madre y purificación del residuo.

10. La separación de ambas formas o procedimiento para purificarlas, puede verse facilitado mediante la esterificación del grupo hidroxilo libre contenido en el grupo hemiacetal antes de la cristalización o de las cristalizaciones, puesto que algunos de los ésteres de hemiacetal han demostrado ser capaces de cristalizar con más facilidad que los correspondientes hemiacetales libres.

15. Además, algunos ésteres tienen propiedades que son útiles para fines terapéuticos particulares, dependiendo en muchos casos la utilización de la actividad fisiológica de un compuesto esteroide, de la forma de administración que se usa.

20. Por ejemplo, mediante la esterificación del grupo hidroxilo libre del grupo hemiacetal, se puede formar ésteres levemente solubles en agua que son, por ejemplo, especialmente apropiados como componentes de suspensiones acuosas de cristales para inyección, según se mencionó más arriba.

25.



269112

Por otra parte, mediante la esterificación del grupo hidroxilo libre del grupo hemiacetal con, por ejemplo, aminoácidos o uno de los grupos carboxílicos del ácido succínico, se producen ésteres cuyas sales con ácidos o bases, respectivamente, son fácilmente solubles en agua.

5. Los grupos ácidos preferidos como constituyentes de los ésteres de hemiacetal producidos por el método de la presente invención son, por ejemplo, los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ciclopentil-propionilo, benzoilo, fenil-propionilo, furilo, enantilo, glicilo, succinilo y glutarilo, o grupos similares.
10. En una forma particular de poner en práctica la presente invención, se puede producir ésteres de hemiacetal, que contienen un grupo hidroxilo libre en la posición 3 de la molécula del esteroide, protegiendo dicho grupo hidroxilo mediante su conversión a uno de sus ésteres fácilmente descomponible, por ejemplo el éter de dihidropirranilo, antes de llevar a cabo la esterificación, después de lo cual se puede liberar el grupo 3-hidroxilo sin afectar el éster de hemiacetal así producido.
- 15.

Se ilustrará ahora la presente invención mediante los siguientes ejemplos.



269112

- mente cristalino por calentamiento en metanol y después de reposar en una heladera se filtra los cristales que se han precipitado y se los lava con un poco de metanol. Mediante este procedimiento se obtiene 1,8 g de la sustancia deseada después de secar a la temperatura ambiente. Por recristalización a partir de metanol la sustancia tiene p.f. = 117-119 °C.
- 5.

Calculado: C, 57,21; H, 5,80; Cl, 21,11

Hallado: C, 57,30; H, 6,01; Cl, 21,31

EJEMPLO III

Diacetato de estradiol-17-cloral-hemiacetal

10. Se trata 130 g de estradiol con 520 g de cloral anhidro tal como en el Ejemplo I. Después de evaporar el éter, la sustancia no se cristaliza a partir de acetato de etilo, pero se calienta el residuo con benceno. Después de enfriar, se obtiene un producto crudo de estradiol-17-cloral-hemiacetal de p.f. = 161-168 °C, en total 174 g. Después de agregar 500 ml de anhídrido acético y 500 ml de piridina, se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente hasta el día siguiente y luego se evapora bajo presión reducida. Se recristaliza el producto a partir de metanol, con lo cual se obtiene 178 g de p.f. = 106-110 °C. Después de recristalización a partir de metanol, se obtiene 135 g de la sustancia mencionada más arriba, que
15. es idéntica de la sustancia descrita en el Ejemplo II, p.f. = 117-119 °C. Por evaporación del licor madre, se obtiene 20 g de la sustancia, que tiene p.f. = 155-158 °C. Una recristalización a partir de acetato de etilo eleva el punto de fusión a 161-162 °C. Esta sustancia es un isómero de alto punto de fusión de diacetato de estradiol-cloral-hemiacetal y es idéntica a la sustancia producida de acuerdo con el Ejemplo V.
- 20.
- 25.



269112

EJEMPLO IV

Estradiol-3-acetato-17-cloral-hemiacetal

5. A 1,4 g de estradiol-3-acetato (producido por reducción de estrona-acetato con  $\text{NaBH}_4$  en metanol) se agrega 0,7 g de cloral anhidro y después de reposar durante 4 hr a la temperatura ambiente se agrega éter de petróleo; se filtra la substancia que se separa y se seca, con lo cual se obtiene 1,4 g de la substancia mencionada más arriba que tiene p.f. = 135-136 °C.

Calculado: C, 57,22; H, 5,89; Cl, 23,03

10. Hallado: C, 56,99; H, 5,77; Cl, 23,20

EJEMPLO V

Diacetato de estradiol-17-cloral-hemiacetal (forma de punto de fusión más alto)

15. Se acetila el estradiol-3-acetato-17-cloral-hemiacetal, producido tal como se describió en el Ejemplo IV, con anhídrido acético y piridinas, tal como en el Ejemplo II, y después de recristalización a partir de acetato de etilo se obtiene la substancia mencionada más arriba que tiene p.f. = 162-163 °C.

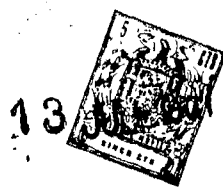
Calculado: C, 57,21; H, 5,80; Cl, 21,11

20. Hallado: C, 57,14; H, 5,97; Cl, 21,20

EJEMPLO VI

Formiato de estradiol-3-acetato-17-cloral-hemiacetal

25. Se disuelve 1,5 g de estradiol-3-acetato-17-cloral-hemiacetal (producido tal como se describió en el Ejemplo IV) en 7,5 ml de piridina, después de lo cual se agrega una mezcla, preparada 24 hr antes, de 4,5 ml



269112

de anhídrido acético y 1,6 ml de ácido fórmico. Después de reposar durante 5 hr a la temperatura ambiente, se evapora la mezcla a sequedad bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de metanol y luego a partir de etanol, p.f. = 164-166 °C.

5.                   Calculado: C, 56,39; H, 5,56; Cl, 21,72  
                     Hallado:    C, 56,48; H, 5,54; Cl, 21,85

EJEMPLO VII

Estradiol-3-benzoato-17-cloral-hemiacetal

10.                   Se agrega 3,8 g de estradiol-3-benzoato a una solución de 1,7 g de cloral anhidro en 10 ml de benceno seco. Después de agitar durante aproximadamente 30 min, se obtiene una solución clara, y luego se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 3 hr. Agregando 10 ml de éter de petróleo la solución solidifica. Después de reposar durante 1 hr en una heladera se filtra la substancia y se lava con una mezcla de 5 ml de benceno y 5 ml de éter de petróleo y finalmente con éter de petróleo. Después de secar a la temperatura ambiente se obtiene 4,3 g de la substancia deseada. Disolviendo en acetato de etilo y agregando éter de petróleo, el producto analíticamente puro se cristaliza con un p.f. = 154-157 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 232 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon$  = 18.800.
- 15.
- 20.

- Calculado: C, 61,90; H, 5,58; Cl, 20,30  
                      Hallado:    C, 62,02; H, 5,58; Cl, 20,26

EJEMPLO VIII

Acetato de estradiol-3-benzoato-17-cloral-hemiacetal

25.                   Se disuelve 4,3 g de estradiol-3-benzoato-17-cloral-hemiacetal, preparado en la manera descrita en el Ejemplo III, en una mezcla de 12,5ml



269112

de piridina seca y 12,5 ml de anhídrido acético. Después de reposar durante 17 hr a la temperatura ambiente, se evapora la mezcla a sequedad bajo presión reducida en un baño de vapor. Se somete a reflujo el residuo parcialmente cristalino durante 10 min con metanol, y después de reposar en una heladera se filtra la substancia y se lava con un poco de metanol. Después de secar a la temperatura ambiente se obtiene mediante este método 3,8 g de la substancia descada. Después de recristalización a partir de etanol al 99 % se obtiene p.f. = 131-138 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 231 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon$  = 19.100.

10.                   Calculado: C, 61,55; H, 5,52; Cl, 18,79  
                      Hallado:    C, 61,46; H, 5,57; Cl, 18,65

EJEMPLO IX

Dibenzato de estradiol-17-cloral-hemiacetal

Se disuelve 2 g de estradiol-3-benzoato-17-cloral-hemiacetal

15.                   (producido tal como se describió en el Ejemplo VII) en 10 ml de piridina, y se agrega por gotas a la solución, bajo enfriamiento con hielo, 1,4 ml de cloruro de benzoilo. Después de reposar durante 16 hr a +2 °C, se agrega 50 ml de éter juntamente con 50 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con las siguientes soluciones acuosas: 2 X 50 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4N, 50 ml de H<sub>2</sub>O, 2 X 50 ml de NaOH 2N enfriado con hielo y 3 X 50 ml de H<sub>2</sub>O; después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora la solución a sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en metanol y, por enfriamiento, se obtiene cristales que tienen p.f. = 142-157 °C (substancia I). Por evaporación y enfriamiento del metanol, se obtiene una substancia.

20.                   II que tiene p.f. = 116-128 °C.

25.



269112

Se recristaliza la substancia I a partir de acetato de etilo, con lo cual se obtiene dibenzoato de estradiol-17-cloral-hemiacetal (isómero de alto punto de fusión) con p.f. = 177-178 °C,  $[\alpha]_D^{20} = + 6,3^{\circ}$  (cloroformo).

Calculado: C, 65,02; H, 5,30; Cl, 16,94

5. Hallado: C, 64,83; H, 5,41; Cl, 17,01

Se recristaliza la substancia II a partir de metanol, con lo cual se obtiene el isómero de bajo punto de fusión de dibenzoato de estradiol-17-cloral-hemiacetal, de p.f. = 122-126 °C,  $[\alpha]_D^{20} = + 38,5^{\circ}$  (cloroformo).

Calculado: C, 65,02; H, 5,30; Cl, 16,94

10. Hallado: C, 65,11; H, 5,54; Cl, 17,05

EJEMPLO X

Dibenzoato de estradiol-17-cloral-hemiacetal (isómero de alto punto de fusión)

15. Se benzoila 2 g de estradiol-17-cloral-hemiacetal (producido tal como se describió en el Ejemplo I) tal como se describió en el Ejemplo IX. Después de evaporación de los solventes se obtiene un residuo cristalino que después de recristalización a partir de acetato de etilo produce el isómero de alto punto de fusión con p.f. = 176-178 °C, que es idéntico que el descrito en el Ejemplo IX.

EJEMPLO XI

20. Diformiato de estradiol-17-cloral-hemiacetal

25. Se disuelve 2,4 g de estradiol-17-cloral-hemiacetal, preparado tal como se describió en el Ejemplo I, en 12 ml de piridina, y después de enfriar a 0 °C, se agrega una mezcla, preparada 16 hr antes, de 11,2 ml de anhídrido acético y 4,2 ml de ácido fórmico. Después de reposar durante 5hr

269112



a +2 °C, se evapora la mezcla a sequedad bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de metanol, obteniéndose así 2,2 g del compuesto mencionado más arriba con p.f. = 138-140 °C.

5. La muestra analítica se obtiene por recristalización a partir de etanol al 96 %, p.f. = 142-143 °C.

Calculado: C, 55,53; H, 5,30; Cl, 22,36

Hallado: C, 55,53; H, 5,45; Cl, 22,57

#### EJEMPLO XII

##### Difuranato de estradiol-17-cloral-hemiacetal

10. Se disuelve 1,4 g de estradiol-17-cloral-hemiacetal (producido tal como se describió en el Ejemplo I) en 5 ml de piridina y se enfría a 0 °C, después de lo cual se agrega por gotas 1,0 g de cloruro de 2-furoilo. La mezcla permanece a 2 °C durante 20 hr, después de lo cual se agrega 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de éter; se sacude la solución con ácido sulfúrico diluido, luego con una solución fría de NaOH y finalmente con agua.

15. Después de separar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evapora la solución a sequedad bajo presión reducida, se cristaliza el residuo cristalino a partir de metanol y luego se recristaliza a partir de acetona obteniéndose la sustancia mencionada más arriba que tiene p.f. = 213-216 °C, espectro ultravioleta máximo 259 m $\mu$  ( $\epsilon = 34.400$ ).

20.

Calculado: C, 59,27; H, 4,81; Cl, 17,50

Hallado: C, 59,12; H, 4,84; Cl, 17,65

#### EJEMPLO XIII

##### Estradiol-3-acetato-17-butilcloral-hemiacetal

25. Se agrega 2,4 g de estradiol-3-acetato a una solución de 1,5 g



269112

de butilcloral ( $\alpha, \alpha, \beta$ -tricloro-butiraldehido) en 15 ml de benceno seco, y se sacude la mezcla hasta que esté completa la solución, después de lo cual se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 hr. Luego se vierte la mezcla en 75 ml de éter de petróleo, se filtra la substancia que se separa y se recristaliza a partir de acetato de etilo obteniéndose la substancia mencionada más arriba que tiene p.f. = 171-175 °C.

Calculado: C, 58,84; H, 6,38; Cl, 21,72

Hallado: C, 58,96; H, 6,49; Cl, 21,54

EJEMPLO XIV

10. Diacetato de estradiol-17-butilcloral-hemiacetal

Por acetilación de estradiol-3-acetato-17-butilcloral-hemiacetal, con piridina y anhídrido acético tal como en el Ejemplo II, se obtiene la substancia mencionada más arriba, que después de recristalización a partir de metanol tiene p.f. = 144-147 °C.

15. Calculado: C, 58,71; H, 6,25; Cl, 20,00

Hallado: C, 58,57; H, 6,38; Cl, 20,16

N O T A

20. La Patente de Invención que se solicita en España por veinte años, según la vigente Legislación, con prioridad inglesa de 13 de Julio de 1960, nº 24.463/1960, a nombre de Knud Abildgaard, cuyo Nombre Comercial es LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, recaerá en las siguientes,

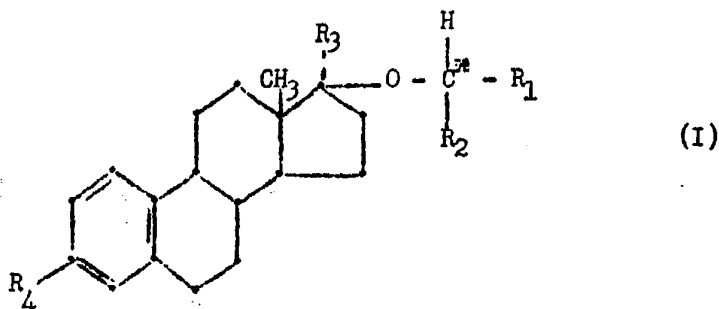
269112



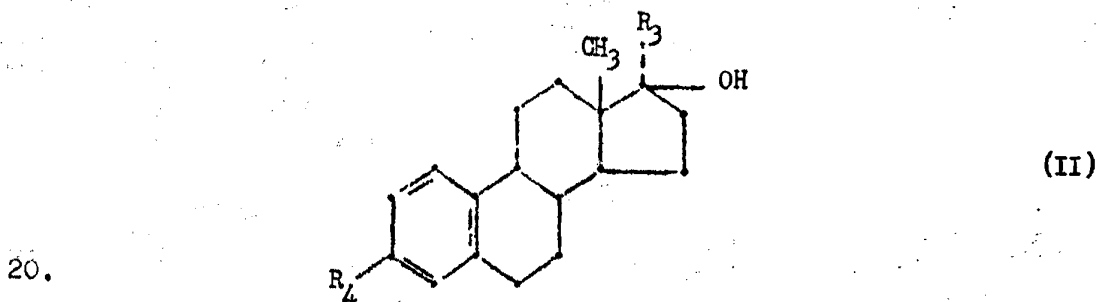
REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

5. 1.- Un método para producir nuevos derivados del estradiol que tienen la fórmula estructural general:

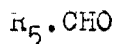


15. donde  $R_1$  es un grupo alquilo sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono en la cadena carbono y que contiene como sustituyentes uno o más átomos de halógeno,  $R_2$  es un grupo hidroxilo o un grupo éster,  $R_3$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior saturado o no saturado, que contiene preferentemente no más de 3 átomos de carbono, y  $R_4$  es un grupo alcoxilo, un grupo hidroxilo o un grupo éster, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar estradiol o un derivado del mismo representado mediante la fórmula estructural general:





donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado indicado más arriba, con un aldehído de la fórmula:



- donde  $R_5$  es un grupo alquilo substituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono en la cadena carbono y que contiene como substituyentes uno o más átomos de halógeno, o con un derivado reactivo de dicho aldehído, después de lo cual se aísla y purifica el hemiacetal así obtenido, o una o ambas de sus formas esteroisoméricas o, si se desea ésteres, se hace reaccionar adicionalmente el
5. hemiacetal obtenido mediante dicha reacción con un agente acilante que contiene el grupo acilo que corresponde al ácido con el cual se puede esterificar dicho hemiacetal, después de lo cual se aísla y purifica el éster de hemiacetal así obtenido, o una o ambas de sus formas esteroisoméricas, o se puede esterificar
10. individualmente la forma separadas esteroisoméricas del hemiacetal libre.
- 15.

2ª.- Un método para producir nuevos derivados del estradiol, según 1ª reivindicación, en el cual se agrega el aldehído bajo la forma de su hidrato.

20. 3ª.- "UN METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL ESTRADIOL".

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 13 de Julio 1961.-

LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED,  
P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRER