



2 - OCT 1961

270890

270890

270890

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 269.744",
por "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 4-HIDROXI-3-
-CETO- Δ^4 -ESTEROIDES", a favor de la firma italiana SOCIETA
FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en Largo Guido Donegani 1-2,
MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere al procedimiento para
obtener los 4-hidroxi-esteroides de la serie androstánica
del 19-nor-androstano y del 17alfa-hidroxi-pregnano, subs-
tituidos o no en 21 por un hidroxilo, y a los nuevos produc-
tos obtenidos de este modo.

5. Más particularmente, este invento se refiere a la
oxidación con oxígeno, en presencia de la sal potásica de
un alcohol alifático terciario, de los 3-ceto- Δ^4 -esteroides
de la serie androstánica del 19-nor-androstano y del 17alfa-
10. -hidroxi-pregnano substituidos o no en 21 por un hidroxilo,



para formar los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides, de los cuales se obtienen los 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides correspondientes por hidrogenación catalítica del Δ^6 .

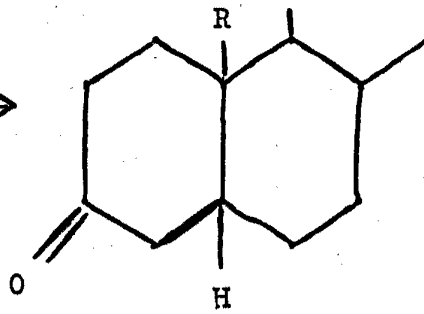
5. En la solicitud principal de patente "Nuevo procedimiento para obtener los 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides" (No. 5,877, presentada el 11 de Agosto de 1960) y en la primera patente de adición "Mejoras al procedimiento para obtener los 4-hidroxi-esteroides de la serie pregnánica", se describió y reivindicó un nuevo procedimiento para obtener los 4-hidroxi-
10. -3-ceto- Δ^4 -esteroides (C) de la serie androstánica del 19-nor-androstano y del 17alfa-hidroxi-pregnano, substituidos o no en 21 por un hidroxilo, a base de los 3-ceto-5beta-esteroides correspondientes (B), que se obtienen por hidrogenación catalítica de los 3-ceto- Δ^4 -esteroides (A), mediante reacción con
15. oxígeno en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario. Aunque se obtienen buenos rendimientos, este procedimiento implica todavía la reducción de los 3-ceto- Δ^4 -esteroides (A) a los 3-ceto-5beta-esteroides (B), que nunca es cuantitativa a causa del hecho de que se forman
20. siempre también los isómeros 5alfa, en cantidad más o menos notable.

- Ahora se ha descubierto, y a esto se refiere la adición que así se presenta, que los 3-ceto- Δ^4 -esteroides (A) de la serie androstánica del 19-nor-androstano y del 17alfa-hidroxi-pregnano, substituidos o no en 21 por un hidroxilo, cuando se tratan con oxígeno en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario proporcionan los 4-hidroxi-
25. -3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides (D) correspondientes, de los cuales se obtienen los 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides (C) respectivos, con muy buen rendimiento, por la hidrogenación catalítica del Δ^6 .
- 30.



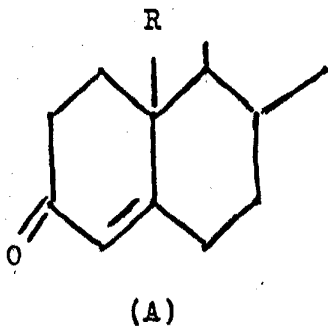
5.

HIDROGENACIÓN
CATALITICA

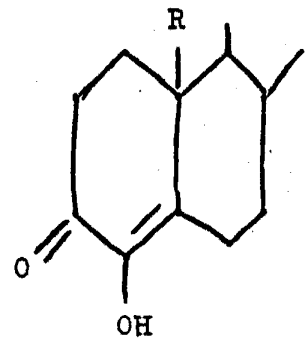


OXIGENO
(Alcoholatos alifáticos terciarios de potasio)

10.

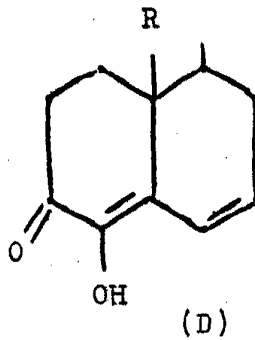


15.



20.

OXIGENO
(Alcoholatos alifáticos terciarios de potasio)



25.

HIDROGENACIÓN
CATALITICA

en que R = H o CH₃.



Según el invento que aquí se expone, los 3-ceto- Δ^4 -esteroides de la serie androstánica del 19-nor-androstano y del 17alfa-hidroxi-pregnano (este último con un grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi o bismetilendioxi substituído en el caso en que la cadena dioxiacetónica está presente en C-17 o, pero no necesariamente, un grupo etilendioxi en C-20 en el caso en que la cadena acetífica está presente en C-17) se disuelven en alcoholes alifáticos terciarios, como el alcohol butílico terciario o el alcohol amílico terciario, y se hacen reaccionar con oxígeno o aire en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario, como el butilado potásico terciario o el amilato potásico terciario, a una gama de temperatura entre 10° y 50°C, y de preferencia a temperatura ambiente, durante un período de tiempo variable entre unas horas y algunos días.

Una vez terminado el tratamiento, se neutraliza la mezcla reaccional con ácidos, tales como el ácido acético o ácidos inorgánicos diluídos, se diluye luego con agua y a continuación se extrae el esteroide con un disolvente orgánico usual inmiscible en agua. Los productos brutos resultantes, o sea los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides, pueden aislarse en forma pura, ya sea por cristalización en disolventes orgánicos, ya sea por cromatografía a través de resinas tales como la Florisil (marca registrada) y elución y cristalización consecutivas, o bien se les puede transformar en sus acilatos por acilación del hidroxilo primario y secundario presentes con un cloruro o anhídrido de un ácido, en presencia o no de aminas terciarias, o convertirse en los 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroi-



5. des correspondientes por hidrogenación catalítica del Δ^6 . Los grupos protectores de la cadena lateral en C-17, eventualmente presentes, de los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides obtenidos después de oxidación, pueden eliminarse antes o después de la acilación del hidroxilo en C-4 o la hidrogenación del Δ^6 .

10. El procedimiento para obtener los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides a base de los 3-ceto- Δ^4 -esteroides, o sea el objeto que se propone este invento, puede efectuarse con oxígeno atmosférico lo mismo que con oxígeno puro; el aire o el oxígeno pueden, o bien insuflarse en la solución, pero en este caso es preferible eliminar el anhídrido carbónico y la humedad si existen, o bien hacerse reaccionar en la superficie dejando reposar la solución del esteroide en recipientes grandes y abiertos. La proporción molar de alcoholato potásico terciario a esteroide puede variar de 1 a 30, y de preferencia de 5 a 10. Los rendimientos son aproximadamente del 50 al 90%. La transformación de los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides en 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides se efectúa por hidrogenación en presencia de catalizadores, tales como 5 a 10% de paladio sobre carbón o dióxido de platino, hasta absorción de 1 mol de hidrógeno, a temperatura ambiente y presión atmosférica, seguido de purificación según el procedimiento usual. Los rendimientos de la hidrogenación selectiva del doble enlace en posición 5-6 son prácticamente cuantitativos.

25. Según este procedimiento se prepararon la 4-hidroxi-testosterona (II), la 4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV), la 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (VI), la 4-hidroxi-19-nortestosterona (VIII), la

30.



4-hidroxi-cortisona (X), la 4-hidroxi-hidrocortisona (XII), la 4,17alfa-dihidroxi-progesterona (XIV), los análogos correspondientes Δ^6 y los derivados respectivos.

5. En cuanto alcanza nuestro conocimiento, en el grupo de los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides únicamente se ha descrito las Δ^6 - y las $\Delta^{1,6}$ -4-hidroxi-(o 4-aciloxi)-17alfa-metil-testosterona, que muestran gran actividad anabólica cuando se las administra oralmente (solicitud de patente del cesionario Nº 111/60, presentada en Italia el 4 de enero de 1.960).

10. Los nuevos 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides obtenidos según el procedimiento que aquí se expone, son útiles tanto porque se obtienen de ellos los 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides correspondientes, nuevos y útiles en terapéutica, como porque presentan además propiedades hormonales sumamente interesantes.

15. El invento se describe en los ejemplos que siguen, pero estos no implican limitación del mismo en ningún aspecto.

20. EJEMPLO 1.

$\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona (I)

25. 1 g de testosterona se disuelve en 40 cm³ de alcohol butílico terciario; luego se añade una solución de butilato potásico terciario que se prepara disolviendo 450 mg de potasio en 15 cm³ de alcohol butílico terciario. Se deja que la reacción se desarrolle a temperatura ambiente durante 24 horas, con agitación de cuando en cuando. Después de añadir 1 cm³ de CH₃COOH, se diluye la solución con acetato etílico y luego se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se separa la fase orgánica, se

30.



- la lava hasta neutralidad con H_2O , se la seca sobre Na_2SO_4 y se la evapora hasta sequedad. Luego se disuelve el residuo en benceno, se le filtra y se le cromatografía a través de 20 g de Florisil. Empleando benceno y mezclas de benceno y éter 9 : 1 (en volumen), se eluye un producto
5. que es poco soluble en éter y cristaliza en metanol y luego en acetona, fundiendo a $210-215^\circ C$. λ_{max} a $318 m\mu$ ($\epsilon = 21,200$); con $FeCl_3$ da una coloración rojoviolada. Este producto es la $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona (I).
10. 25 mg de $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona (I) se disuelven en $0,2 cm^3$ de piridina y se acetilan con $0,06 cm^3$ de anhídrido acético, durante una hora, en baño de agua hirviente. Por dilución con H_2O , el producto precipita y a continuación se filtra, se lava con H_2O , se
15. seca y se vuelve a cristalizar en acetona/éter de petróleo. Este producto es el 4,17-diacetato de I, que funde a $150-153^\circ C$. λ_{max} a $288 m\mu$ ($\epsilon = 22,600$).
- E J E M P L O 2.
- 4-hidroxi-testosterona (II) a base de I
20. 25 mg de $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona se disuelven en $2 cm^3$ de alcohol etílico anhidro y se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 2 mg de PtO_2 : la reacción se detiene cuando se ha absorbido 1 mol de hidrógeno. Se filtra el catalizador y se evapora la solución hasta sequedad; el
25. residuo semicristalino funde a $190-215^\circ C$ y tiene un máximo de absorción ultravioleta a $278 m\mu$. Por cristalización en acetona/éter de petróleo se obtiene II en forma pura (punto de fusión = $221-223^\circ C$).



EJEMPLO 3.

17alfa-metil- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,11beta-17beta-triol-3-ona (III).

5. A 1 g de 11beta-hidroxi-17alfa-metiltestosterona disuelto en 40 cm³ de alcohol butílico terciario, se añade una solución de butilato potásico terciario, preparada a base de 450 mg de potasio y 15 cm³ de alcohol butílico terciario. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas, con agitación de cuando en cuando. Luego se añade 1 cm³ de CH₃COOH, se diluye la solución con acetato de etilo y se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro módico. Se separa la fase orgánica, se la lava con solución acuosa al 5% de Na₂CO₃ y con agua hasta neutralidad; el producto se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora hasta sequedad.

10. El residuo se disuelve en benceno, se filtra y se cromatografía a través de 30 g de Florisil.

15. Una pequeña cantidad del nuevo producto de partida se eluye de la columna con benceno y con mezclas de benceno y éter en proporción 9 : 1 y 8 : 2 (en volumen), con lo que se obtiene un producto que es poco soluble en éter y funde a 190-200°C cuando se vuelve a cristalizar en acetona/éter. (λ_{max} a 318 m μ).

20. El producto da una coloración rojoviolada con FeCl₃; es la 17alfa-metil- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,11beta,17beta-triol-3-ona (III).

EJEMPLO 4.

4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV) a base de III

25. La hidrogenación de la 17alfa-metil- $\Delta^{4,6}$ -androsta-

30.



10390

dien-4,11beta,17beta-triol-3-ona (III), en presencia de 10% de paladio sobre carbón y a temperatura ambiente y presión atmosférica, hasta absorción de 1 mol de hidrógeno, proporciona por último la 4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV) que funde a 184-186°C.

5.

E J E M P L O 5.

17alfa-metil- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona (V)

10.

5 g de 17alfa-metil-testosterona, disueltos en 200 cm³ de alcohol butílico terciario, se dejan reposar a temperatura ambiente durante la noche en matraz abierto con 75 cm³ de alcohol butílico terciario en que se han disuelto 2,25 g de potasio. Se acidifica la mezcla con ácido acético y se la extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua saturada de NaCl, luego con solución al 10% de bicarbonato sódico y por último con agua hasta neutralidad.

15.

Después de destilar el disolvente, se obtiene un residuo de 4,900 g que se cromatografía a través de Florosil. De las fracciones eluidas con benceno y éter/benceno en proporción 9:1, cristaliza la 17alfa-metil- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona, que funde a 209-211°C.

20.

E J E M P L O 6.

4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (VI) a base de V.

25.

1 g de 17alfa-metil- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona (V) se disuelve en 50 cm³ de alcohol etílico anhidro y se hidrogena, a temperatura ambiente y presión atmosférica, en presencia de 25 mg de 10% de paladio sobre carbón. Después de la absorción de 1 mol de hidrógeno, la rapidez de hidrogenación disminuye notablemente; entonces se detiene la reacción, se filtra el catalizador y se evapora la solución en vacío hasta sequedad. El producto bruto tiene un máxi-

30.

270890



mo de absorción ultravioleta a 278 m μ . Este producto bruto se disuelve en cloroformo y luego se le pasa por una pequeña columna de Florisil con subsiguiente elución mediante cloroformo; los eluatos cloroformicos se evaporan hasta sequedad y el residuo cristalino se amasa con una mezcla de éter y éter de petróleo. Por último se filtra el producto y se le seca para obtener la 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (VI) que funde a 170-172°C.

5.

E J E M P L O 7.

10.

19-nor- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona (VII)

3 g de 19-nor-testosterona se disuelven en 120 cm³ de alcohol butílico terciario y luego se añade una solución de butilato potásico terciario, preparado con 1350 mg de potasio y 45 cm³ de alcohol butílico terciario.

15.

Se deja que la reacción proceda durante 15 horas, a temperatura ambiente y con agitación de cuando en cuando.

20.

El producto se acidifica con 3 cm³ de CH₃COOH, se diluye con acetato de etilo y se vierte en una solución acuosa saturada de NaCl; luego se separa el extracto, se le lava con solución al 5% de Na₂CO₃ y con H₂O hasta neutralidad. Se prosigue secando sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporando hasta sequedad. El residuo se disuelve en benceno y se cromatografía a través de 50 g de Florisil.

25.

Por último, eluyendo con mezclas de benceno y éter en la proporción 9:1 (en volumen), se obtiene un producto que, después de cristalizado en acetona/éter, funde a 195-200°C λ_{max} a 316 m μ ($\epsilon = 18,600$).

30.

El producto da una coloración rojoviolada con FeCl₃. Este producto es la 19-nor- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17beta-diol-3-ona (VII).



E J E M P L O 8.

4-hidroxi-19-nortestosterona (VIII) a base de VII

5. Por hidrogenación de la 19-nor- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-4,17-beta-diol-3-ona (VII), en presencia de 10% de paladio sobre carbón y a temperatura ambiente, hasta absorción de 1 mol de hidrógeno, se obtiene la 4-hidroxi-19-nortestosterona (VIII) (punto de fusión, 187-189°C).

E J E M P L O 9.

$\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,17alfa-21-triol-3,11,20-triona (IX)

10. A 1 g de 17,20,20,21-bismetilendioxi-cortisona suspendido en 50 cm³ de alcohol butílico terciario se añaden 15 cm³ de alcohol butílico terciario que contiene 0,450 g de potasio. Se deja el producto a temperatura ambiente durante la noche y se disuelve durante la reacción. Cuando se ha
15. terminado la acidificación con ácido acético, se extrae la solución con acetato de etilo. Luego se lava el extracto con agua que contiene NaCl, a continuación con una solución de bicarbonato sódico al 10% y por último con agua hasta neutralidad. Después de destilar el disolvente, el residuo (0,900 g)
20. se cristaliza en cloruro de metileno/metanol.

Se obtiene la $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4-ol-3,11-dion-17alfa, 20,20,21-bismetilendioxi (punto de fusión = 310-315°C; λ_{\max} a 318 m μ ; ϵ = 20,300.

25. 250 mg del producto anterior, disueltos en 3 cm³ de piridina, se acetilan a temperatura ambiente, durante 12 horas, con 0,75 cm³ de anhídrido acético. El Correspondiente 4-acetato, que funde a 195-197°C, se aísla de la manera conocida.

30. 200 mg de $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4-ol-3,11-dion-17,20,20,21-bismetilendioxi se calientan durante dos horas a 100°C en



20 cm³ de ácido fórmico acuoso al 60%, para obtener al final la $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,17alfa,21-triol-3,11,20-triona (IX) que funde a 203-205°C λ_{\max} a 318 m μ ($\epsilon = 22,500$).

E J E M P L O 10.

5. 4-hidroxi-cortisona (X) a base de IX

Por hidrogenación de la $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,17alfa,21-triol-3,11,20-triona (IX), en presencia de 10% de paladio sobre carbón, a temperatura ambiente y presión atmosférica, hasta absorción de 1 mol de hidrógeno, se obtiene la 4-hidroxi-cortisona (X) (punto de fusión = 215-218°C).

10.

E J E M P L O 11.

$\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,11beta,17alfa,21-tetrol-3,20-diona (XI)

5 g de hidrocortisona 17,20,20,21-bismetilendioxi, tratados con potasio en alcohol butílico terciario tal como se ha descrito en el ejemplo 9, dan finalmente 4,5 g de producto bruto, que se cristalizan en cloruro de metileno/metanol.

15.

Este producto es la $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,11beta-diol-3-on-17alfa,20,20,21-bismetilendioxi, que funde a 288-290°C.

20.

λ_{\max} a 318 m μ ($\epsilon = 20,670$).

250 mg del producto anterior se calientan durante dos horas a 100°C en 20 cm³ de ácido fórmico acuoso al 60%, con lo que dan al final el producto XI, que funde a 218-220°C,

λ_{\max} a 318 m μ ($\epsilon = 22,800$).

25.

E J E M P L O 12.

4-hidroxi-hidrocortisona (XII) a base de XI

La 4-hidroxi-hidrocortisona (XII) se obtiene por hidrogenación de $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,11beta,17alfa,21-tetrol-3,11-diona (XI), en presencia de PtO₂ y a temperatura ambiente y presión normal, hasta absorción de un mol de hidrógeno.

30.



(punto de fusión = 205-206°C).

2700

E J E M P L O 13.

$\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,17alfa-diol-3,20-diona (XIII)

5. 5 g de 20-cetaletilenglicólico de 17alfa-hidroxiprogesterona se tratan con potasio en alcohol butílico terciario en la forma descrita en el ejemplo 9. Después extracción con acetato de etilo y destilación del disolvente, quedan 4,3 g de producto bruto, que se acilan con piridina y anhídrido acético. El producto acilado se cromatografía a través de Florisil. De las fracciones eluidas con benceno cristaliza el 4-acetato de 20-cetaletilenglicólico de $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,17alfa-diol-3-ona, que funde a 208-210°C λ_{\max} a 290 m μ ($\epsilon = 22,510$).

10. 0,200 g de este producto se calientan durante dos horas a 100°C en 20 cm³ de ácido fórmico acuoso al 60%, con lo que dan finalmente la $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,17alfa-diol-3,20-diona (XIII), que funde a 263-265°C; λ_{\max} a 318 m μ ($\epsilon = 23,760$).

E J E M P L O 14.

4,17alfa-dihidroxi-progesterona (XIV) a base de XIII

20. Por hidrogenación de la $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-4,17alfa-diol-3,20-diona (XIII), en presencia de 10% de paladio sobre carbón y a temperatura ambiente y presión normal, hasta absorción de un mol de hidrógeno, se obtiene al final la 4,17alfa-dihidroxi-progesterona (XIV), que funde a 228-230°C.

25. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

30.



N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente italiana Nº 17074/60 del 3 de octubre de 1.960.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal Nº 269.744, por "nuevo procedimiento para la fabricación de 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides, del grupo de los androstanos, 19-norandrostanos y 17alfa-hidroxi-pregnanos, substituídos o no en 21 por un hidroxilo, caracterizado porque los 3-ceto- Δ^4 -esteroides de partida, provistos de un grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi o un grupo bismetilendioxi substituído en el caso de los pregnanos con la cadena dioxiacetónica en posición C-17 o, aunque no necesariamente, un grupo 20,20-etilendioxi en el caso de los pregnanos con la cadena acetilica en posición C-17, se hacen reaccionar con oxígeno o aire en alcoholes alifáticos terciarios, en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario, y los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides resultantes se purifican de manera conocida y se aíslan como tales, o se transforman en sus acilatos por acilación con un cloruro o con un ácido anhídrido, en presencia o no de aminas terciarias, o se convierten en los 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides correspondientes por hidrogenación catalítica del Δ^6 .
- 10.
- 15.
- 20.
25. 2. Mejoras en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque los 3-ceto- Δ^4 -es-



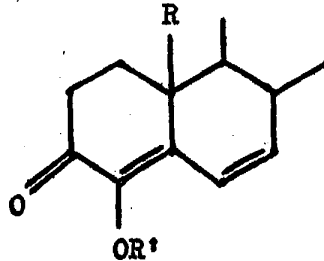
teroides de partida se disuelven en alcoholes alifáticos terciarios, tales como el alcohol butílico terciario o el alcohol amílico terciario, y se hacen reaccionar con oxígeno o con aire en la superficie o por insuflación del gas en la solución y en este último caso con eliminación del anhídrido carbónico y la humedad, si existen, en presencia de la sal potásica de un ácido alifático terciario, tal como el butilato potásico terciario o el amilato potásico terciario, en relaciones molares bases : esteroide variable entre 1 y 30, y de preferencia entre 5 y 10, a presión atmosférica y a temperatura de 10 a 50°C, y de preferencia a temperatura ambiente, por un período de unas horas a algunos días, de preferencia 1-2 días, y los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides resultantes se purifican de manera conocida y se aíslan como tales o se transforman en sus acilatos por acilación con un cloruro o un anhídrido de un ácido en presencia o no de aminas terciarias.

3. Mejoras en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los 4-hidroxi-3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides o sus acilatos se transforman en los correspondientes 4-hidroxi (o aciloxi) -3-ceto- Δ^4 -esteroides por hidrogenación en presencia de un catalizador, tal como 5 a 10% de paladio sobre carbón, o dióxido de platino, y en presencia o ausencia de aminas terciarias, como la trietilamina.

4. Mejoras según las reivindicaciones 1 a 3, en las que los productos esteroides de la serie androstánica, de los 19-nor-androstanos y del 17alfa-hidroxi-pregnano, sustituido o no en 21 por un hidroxilo, son caracterizados por ser 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides, excluf-



das la Δ^6 y la $\Delta^{1,6}$ -4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, cuyos anillos A y B tienen la fórmula estructural siguiente:



5.

en que R = H o CH_3 (en el caso de los androstanos)

10.

R = CH_3 (en el caso de los pregnanos)

R' = H o acilo.

5. Mejoras en el objeto de la patente principal Nº 269.744, por "nuevo procedimiento para la fabricación de 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides".

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de octubre de 1.961.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

JAIMÉ ISERN MORALES
P. P.