

RAN 4104/7



1964

305690

30 5690

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES 10ALFA Y 9BETA, 10ALFA DE LAS SERIES ANDROSTANICA Y PREGNANICA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

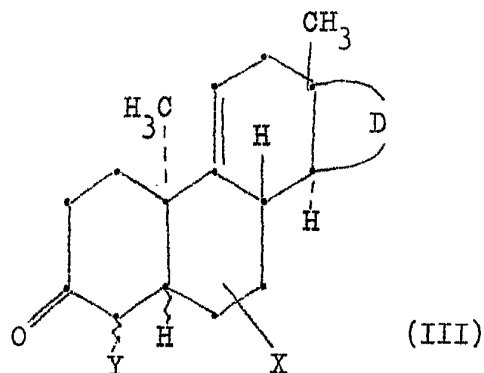
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los esteroides naturales poseen una configuración estereoquímica 9alfa, 10beta. Los compuestos esteroides que tienen la configuración innatural 10alfa o 9beta, 10alfa constituyen una clase de compuestos de valor farmacéutico que, aún cuando se conozcan en la especialidad numerosas miembros de ellos, no pueden obtenerse sino por vías preparatorias complicadas y entretenidas. En efecto, los únicos métodos conocidos para obtener esteroides que tengan la configuración innatural 9beta, 10alfa implican por lo menos una reacción fotoquímica. Esas reacciones fotoquímicas implican la irradiación con



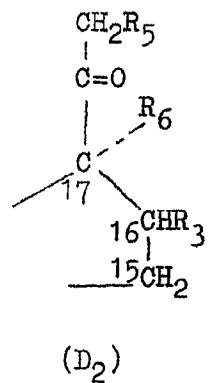
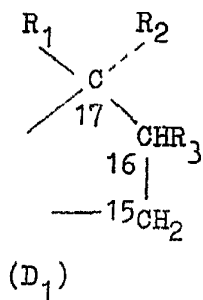
30 5590



En las fórmulas I a III anteriores, los símbolos X, Y y D tienen los significados siguientes:

5. X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno en la posición 6 o 7 o un grupo alquilo inferior, alquiltio inferior o alcancilylo inferior en la posición 6 o 7; Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y D representa el anillo D que completa los grupos D_1 y D_2 :

10.



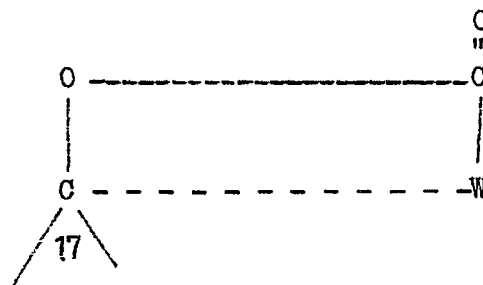


30 50 90

- donde R_1 es hidroxilo o hidroxilo esterificado; R_2 es hidrógeno o alquilo inferior; R_1 y R_2 , tomados juntos, son oxo o lactona de ácido 17beta-OH, 17alfa-alcanoico inferior; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o hidroxilo esterificado; R_3' es hidrógeno, alquilo inferior, fluoro hidroxilo o hidroxilo esterificado; R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o hidroxilo esterificado; y R_6 es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno hidroxilo o hidroxilo esterificado.

10. Tal como aquí se usa, la expresión "inferior" se refiere a grupos que contienen 7 átomos de carbono a lo sumo. La expresión "alquilo inferior" comprende los grupos hidrocarburos saturados tanto de cadena recta como ramificada. Del mismo modo, la expresión "alcanoilo inferior" comprende grupos tales como acetilo. La expresión "hidroxilo esterificado" comprende los grupos alcanoiloxi inferior, como acetoxi y análogos. "halógeno" comprende todos los 4 halógenos, o sea yodo, bromo, cloro y fluor.

20. La expresión "lactona de ácido 17beta-OH, 17alfa-alcanoico inferior" se refiere a una configuración en el átomo de carbono C-17 representada como sigue:





donde V es alqueno inferior, por ejemplo polimetileno tal como etileno, propileno o análogos.

- Respecto a los substituyentes en la posición 6 y 7 los compuestos preferidos son los que tienen hidrógeno o alqueno inferior en la posición 6 o 7 y los que tienen halogeno en la posición 7. La hidrogenación catalítica de acuerdo con este invento implica la saturación de la ligadura 9(11) de los materiales de partida. El átomo de hidrógeno insertado en la posición 9 puede asumir la configuración estereo 9alfa o 9beta.
5. El empleo de compuestos de las fórmulas I y III en que el substituyente 5-hidroxi o el átomo 5-hidroxi se halla en la posición 5 alfa favorece la formación de productos 9 alfa-hidrogenados, mientras que el empleo de compuestos de las fórmulas I y III con un substituyente 5beta-hidroxi o un átomo 5beta-hidrógeno favorece la inserción de un 9beta-hidrógeno.
- 10.
15. La hidrogenación catalítica, antes expuesta, de la ligadura doble 9(11) puede efectuarse convenientemente hidrogenando en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo un catalizador de metal noble como el platino, el paladio, el rutenio, el rodio o similares. La hidrogenación puede efectuarse en medio neutro, ácido o alcalino. Así, por ejemplo, la hidrogenación puede efectuarse con platino en ácido acético glacial, si se desea con adición de un ácido fuerte, por ejemplo un ácido mineral como un ácido halohídrico, tal como el ácido bromhídrico; o con platino o carbón paladiado en un
- 20.
25. disolvente orgánico como el etanol, el hexano, el dioxano o



- análogos, si se desea con adición de un ácido o de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino o un hidroxido de metal alcalinoterreo, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico o análogos. Aunque se prefieren los catalizadores
5. de metal noble, también son aptos otros catalizadores metálicos como el níquel Raney o el cobalto Raney. Para estos últimos catalizadores es muy conveniente efectuar la hidrogenación en medios neutros o alcalinos, por ejemplo en un alcohol inferior como el etanol, el metanol o análogos, con o sin
10. adición de una base tal como un hidróxido de metal alcalinotérreo o un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido potásico, el hidróxido sódico o análogos. La hidrogenación puede efectuarse a temperatura ambiente y presión normal. Pero si se desea también puede efectuarse a temperaturas elevadas y/o
15. a presiones elevadas.

- Además de la influencia, antes expuesta, de la configuración estereo en la posición 5 sobre la estereoespecificidad de la hidrogenación de la posición 9, se ha comprobado que la hidrogenación por medio de platino en medio ácido, sobre
20. todo en ácido acético glacial, favorece la configuración 9beta, mientras que el empleo de platino u otros catalizadores de metal noble en un medio neutro da por resultado predominantemente la formación de productos que tienen la configuración 9alfa. Además, se ha comprobado también que la cantidad del
25. catalizador afecta a la selectividad de la hidrogenación. Así,



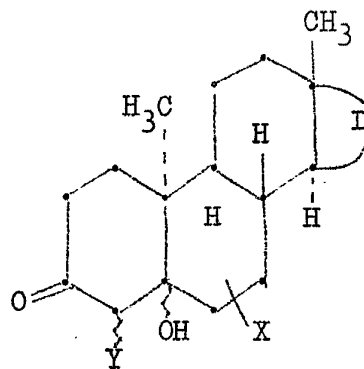
- cuando mayor es la cantidad utilizada de catalizador de platino, por ejemplo, tanto mayor es la proporción de producto que contiene una configuración 9 beta. Por ejemplo, se ha comprobado que el aumento de la relación en peso entre substancia y catalizador de 1:1 a 1:5 hace subir la cantidad del isómero 9beta en un factor de 2.
- 5.

La separación de los productos de hidrogenación en las fracciones 9alfa,10alfa y las fracciones 9beta,10alfa (las primeras de las cuales se referiran aquí como 10alfa-androstanos y pregnanos, respectivamente) puede realizarse por medios convencionales, por ejemplo mediante cristalización y/o mediante cromatografía, verbigracia en alúmina o gel de sílice.

10.

La hidrogenación catalítica de los compuestos de la fórmula general I da por resultado la formación de esteroides 10alfa y 9beta,10alfa de la fórmula general IV:

15.

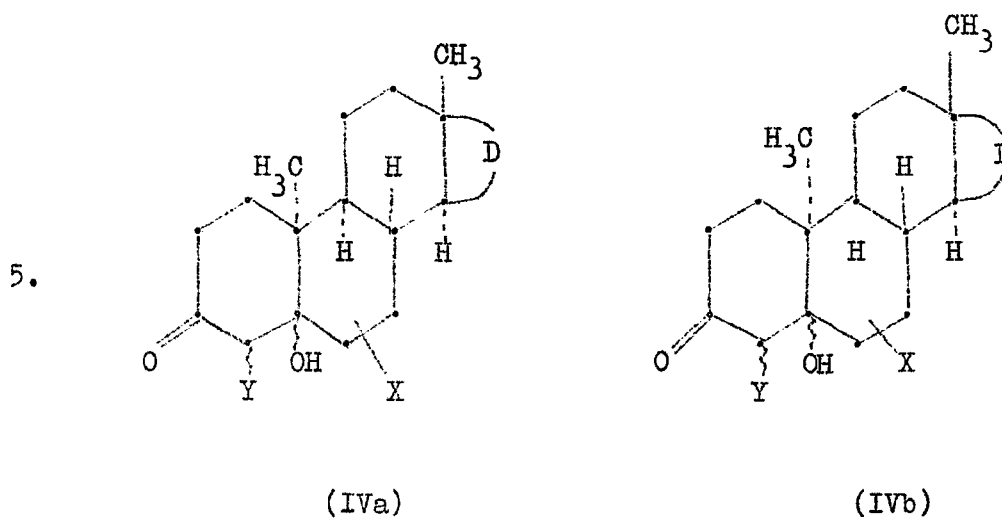


(IV)

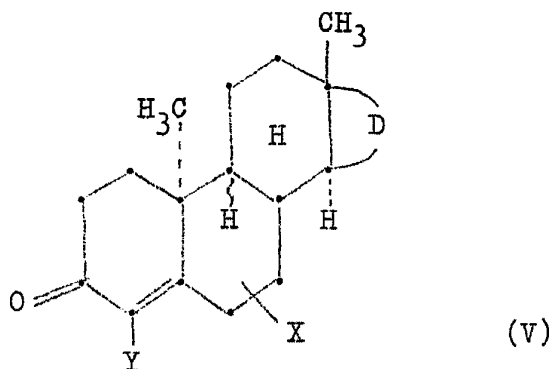


donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes.

La fórmula IV comprende los esteroides 10alfa de la fórmula IVa y los esteroides 9beta,10alfa de la fórmula IVb:



Los compuestos 3-hidroxi de la fórmula general IV pueden convertirse, por deshidratación, en los correspondientes derivados 4,5-insaturados de la fórmula general

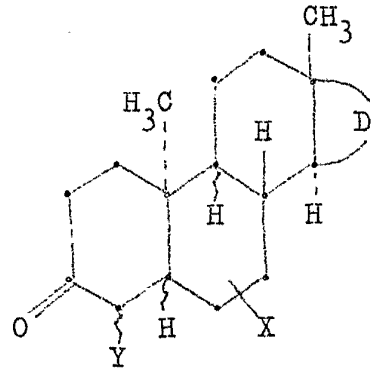




31 5090

donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes.

- La deshidratación de los compuestos de la fórmula IV puede efectuarse en condiciones de deshidratación catalítica básicas o ácidas. Así, se la puede efectuar en solución
5. básica o en solución ácida. Apto como base en un disolvente orgánico es, por ejemplo un hidróxido o alcóxido inferior de metal alcalino o metal alcalinotérreo en un alcohol inferior, por ejemplo hidróxido potásico en metanol o etóxido sódico en etanol. Se prefiere en particular un alcóxido inferior de me-
10. tal alcalino o metal alcalinoterreo en un alcohol inferior. Como solución ácida puede usarse, por ejemplo, ácido p-toluen-sulfónico en tolueno o un ácido carboxílico, por ejemplo un ácido alcanoico inferior como el ácido acético. Cuando la des-
15. hidratación se efectúa en condiciones alcalinas, los compues- tos de la fórmula IV que contienen un substituyente 7-halo (por ejemplo, cloro) se convierten en el correspondiente com- puesto delta^{4,6}-insaturado. Así, por ejemplo, a partir de la 5-hidroxi-7-cloro-9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona se obtiene la 9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona.
20. La hidrogenación catalítica de los compuestos de las fórmulas generales II y III da productos de hidrogenación de la fórmula general

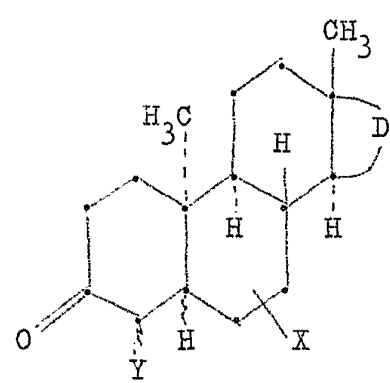


(VI)

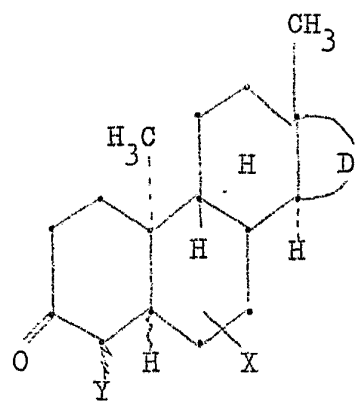
donde X, Y y D tienen el mismo significado que antes.

La fórmula VI comprende los esteroides 10alfa de la fórmula general VIa y los esteroides 9beta,10alfa de la fórmula general VIb:

5.



(VIa)



(VIb)

donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes.



Los productos de hidrogenacion de la fórmula general VI pueden ser convertidos en los correspondientes derivados delta⁴-insaturados de la formula general V mediante introduccion de una ligadura doble en la posicion 4,5. Esta 4,5-

5. -deshidrogenacion selectiva puede realizarse por procedimientos conocidos para convertir los derivados de ciclohexanona en los correspondientes derivados de ciclohexenona y ciclohexadienona, por ejemplo mediante tratamiento de 3-cetoesteroides con 2,3-

10. -dicloro-5,6-diciano-benzoquinona en disolventes organicos inertes, tales como el dioxano o el benceno, a temperatura elevada o a temperatura ambiente, con una cantidad catalítica de ácido clorhídrico. También puede usarse dióxido de selenio en un alcohol inferior, preferentemente en butanol terciario hirviente o benceno, o en benceno mezclado con ácido acético o

15. piridina o con un poco de agua.

Otra vía para los deseados delta⁴-3-ceto-esteroides implica una sucesión en dos etapas de halogenación y deshidrohalogenación. La halogenación de los compuestos de la fórmula III puede efectuarse con agentes halogenantes como el bromo,

20. el cloruro de sulfurilo o analogos. Se prefiere particularmente la bromacion. La bromación se efectúa convenientemente por tratamiento con bromo a temperatura ambiente o inferior a la ambiente, de preferencia a la temperatura del hielo o inferior. De conveniencia, se realiza en un medio orgánico, por

25. ejemplo un ácido orgánico como el ácido acético, un éter como un éter anhidro, el dioxano o el tetrahidrofurano, un disolvente orgánico clorado como el cloruro de metileno, el cloro-

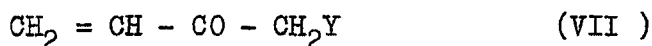


formo, el tetracloruro de carbono o análogos, con adición de bromuro de hidrógeno como catalizador.

La reacción subsiguiente de deshidrohalogenación se efectúa de preferencia en condiciones deshidrohalogenantes

5. suaves; por ejemplo, mediante el uso de un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato lítico) o de un haluro de metal alcalino (por ejemplo, un haluro lítico) en un disolvente orgánico como una di-alkilo inferior-formamida, o con una base orgánica como la colidina o la piridina.

10. Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse condensando una desA-androst-9-en-5-ona o una desA-pregn-9-en-5-ona con una alquilvinilcetona inferior de la fórmula general



15. donde Y tiene el significado expuesto antes.

La condensación se efectúa convenientemente a temperatura inferior o superior a la ambiente, por ejemplo a la temperatura de reflujo del medio reaccional o a la temperatura del hielo (0°C) o inferior. Además la condensación se efectúa convenientemente en un medio orgánico. De preferencia, el disolvente es un alcohol inferior, como metanol o etanol, u otro disolvente orgánico no cetónico, como un éter, por ejemplo dioxano, un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno,

20. De preferencia, el disolvente es un alcohol inferior, como metanol o etanol, u otro disolvente orgánico no cetónico, como un éter, por ejemplo dioxano, un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno,



- tolueno o xileno, un ácido organico, como el ácido acético, o análogos. Es conveniente catalizar la condensación, y esto puede efectuarse con el uso de un catalizador tal como un alcóxido inferior de metal alcalino, por ejemplo etoxido sódico
5. o análogos, un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido amónico cuaternario como el hidróxido de bencil-trimetil-amonio, o el ácido p-toluensulfónico o similares.

- Para realizar la reacción de condensación, pueden usarse los siguientes substitutos de la alquil-vinil-cetona
10. inferior de la fórmula VII:

- 1,3-dicloro but-2-eno,
1,3-dicloro pent-2-eno,
1-bromobutan-3-ona,
cetal alquilénico inferior de 1-bromobutan-3-ona,
15. 1-bromobutan-3-ol,
1-bromobutan-3-ol esterificado,
1-bromobutan-3-ol esterificado,
1-bromopentan-3-ona,
cetal alquilénico inferior de 1-bromopentan-3-ona,
20. 1-bromopentan-3-ol,
1-bromopentan-3-ol esterificado,
1-bromopentan-3-ol esterificado,
1-dialkilamino-3-butanona,
1-dialkilamino-3-pentanona



y las sales amónicas cuaternarias de los dos últimos reactivos.

- Cuando se usa como componente de reacción para la condensación una alquil-vinil-cetona inferior, 1-bromobutan-3-ona o 1-bromopentan-3-ona, se produce simultáneamente con la condensación cierre del anillo formando el anillo A (que contiene una mitad 3-oxo) del deseado 10-alfa-esteroide de la fórmula I. Sin embargo, cuando se usa como componente de la reacción 1,3-diclorobut-2-eno, 1,3-dicloropent-2-eno, cetal alquilénico inferior de 1-bromobutan-3-ona, 1-bromobutan-3-ol, éter de 1-bromobutan-3-ol, 1-bromobutan-3-ol esterificado, cetal alkilénico inferior de 1-bromopentan-3-ona, 1-bromopentan-3-ol, éter de 1-bromopentan-3-ol o 1-bromopentan-3-ol esterificado, se requiere un paso subsiguiente para engendrar la mitad 3-oxo. Cuando se usa como componente de la reacción 1-bromobutan-3-ol o 1-bromopentan-3-ol, la mitad oxo puede engendrarse por oxidación y para este fin es conveniente usar medios de oxidación ya de sí conocidos, por ejemplo ácido crómico, trióxido crómico en ácido acético o similares. Cuando se usa como componente de la reacción 1-bromobutan-3-ol esterificado o eterificado o 1-bromopentan-3-ol esterificado o eterificado, la hidrólisis del grupo hidroxil esterificado o eterificado debe efectuarse antes de la oxidación. Mitades formadores de éster apropiadas son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, verbigracia ácido alcanoico inferior como ácido acético, ácido ben-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



10 50 30

- zoico y similares; y la hidrólisis de los productos de reacción obtenidos haciendo reaccionar esos ésteres de 1-bromopentan-3-ol se efectúa convenientemente mediante hidrólisis alcalina, por ejemplo con uso de un hidróxido acuoso de metal alcalino, como el hidróxido sódico acuoso. Éteres apropiados son, por ejemplo, los éteres alquílicos inferiores, como 3-metoxi, 3-etoxi o similares; y estos se hidrolizan convenientemente por hidrólisis ácida, por ejemplo mediante el uso de un ácido mineral acuoso como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o similares. Cuando se usa como componente de la reacción un cetal alquilénico inferior de 1-bromobutan-3-ona o un cetal alquilénico inferior de 1-bromopentan-3-ona, la hidrólisis ácida suave de la mitad cetálica da por resultado la generación de la mitad 3-oxo. Por último, cuando se usa como componente de la reacción 1,3-diclorobut-3-eno o 1,3-dicloropent-3-eno, la mitad 3-óxido puede engendrarse por tratamiento con un ácido mineral concentrado, preferentemente un ácido fuerte como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico. Como es evidente, cuando se utiliza un componente de la reacción a base de butano (es decir, que tiene un esqueleto de 4 átomos de carbono), se obtiene un compuesto de la fórmula I en que X es hidrógeno. Del mismo modo, cuando se utiliza un componente de la reacción a base de pentano, se obtiene un compuesto de la fórmula I en que Y es metilo.
25. Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse



30 5000

de los compuestos de la fórmula I por deshidratación. Esta deshidratación puede efectuarse de la misma manera que se ha descrito antes para la deshidratación de un compuesto de la fórmula IV a fin de formar un compuesto de la fórmula V.

5. Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula II o por hidrogenación selectiva. Esta reducción selectiva se efectúa convenientemente con el uso de un medio de reducción de metal alcalino/amoníaco. Así, la reducción de las 10alfa-androsta-4,9(11)-dien-3-onas o 10alfa-pregna-4,9(11)-dien-3-onas de la fórmula II con un agente de reducción de metal alcalino/amoníaco tal como litio/amoníaco da por resultado la reducción selectiva de la legadura doble que enlaza los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 y proporciona una mezcla de esteroides 5alfa,10alfa de 9(11)-en-3-ona y de esteroides 5beta,10alfa de 9(11)-en-3-ona de la fórmula III. Esta mezcla puede separarse por medios convencionales, y los productos de la fórmula III así obtenidos pueden someterse a hidrogenación catalítica tal como se ha descrito antes.
- 10.
- 15.
20. La hidrogenación catalítica de acuerdo con este invento puede resultar también en la reducción de mitades reducibles presentes en las moléculas esteroideas, por ejemplo en la reducción de los grupos ceto en las posiciones 3, 17 y/o 20. Si la reducción de los grupos reducibles es indeseable, pueden protegerse estos grupos antes de la hidrogenación;
- 25.



30 5690

ejemplo, si es indeseable la reducción de los grupos ceto a grupos hidroxilo, pueden protegerse los grupos ceto efectuando la cetalización tal como se ha descrito antes; así, el 3,3; 17,17-bis-etilendioxi-10alfa-androsta-4,9(11)-dieno puede ser
5. sometido a hidrogenación en lugar de la 10alfa-androsta-4,9-(11)-dien-3,17-diona. Alternativamente, cuando los grupos ceto no están protegidos y se los convierte en grupos hidroxilo mediante hidrogenación, es posible reconvertir dichos grupos hidroxilo a grupos ceto por medio de un agente de oxidación convencional, por ejemplo mediante oxidación con trióxido crómico
10. en un disolvente orgánico, tal como el ácido acético glacial, la dimetilformamida o la acetona, o mediante oxidación de Oppenauer.

Las desA-androst(o pregn)-9-en-5-onas mencionadas antes pueden prepararse, por ejemplo, a partir de esteroides de la serie androstánica o 17beta-pregnánica, por ozonólisis y pirólisis de un 3-ceto-androst-4-eno o 3-ceto-pregn-4-eno e introduciendo en la desA-androstan-5-ona o desA-pregnan-5-ona obtenida una ligadura doble 9, por ejemplo mediante
20. una sucesión en dos vasos de bromación y deshidrobromación.

Los productos preparados por el procedimiento de este invento pueden usarse, por ejemplo, como agentes anabólicos, progestativos o retentores de sales o como intermediarios para la fabricación de compuestos de valor farmacéutico.
25. co.



= 18 = 30 5690

EJEMPLO 1.

- Se hidrogenó a temperatura ambiente y presión de 50 p.s.i., durante 6 horas, una suspensión de 1,5 g de dióxido de platino en una solución de 330 mg de 5alfa-hidroxi-10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona en 60 cc de ácido acético glacial. Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado en vacío. Se disolvió el residuo cristalino en 200 cc de cloruro de metileno y, después de añadir 9 cc de trióxido crómico al 2% en ácido acético al 90%, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó con 300 cc de cloruro de metileno, se lavó con sulfito de hidrógeno sódico acuoso al 10% y con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío hasta sequedad. La cristalización del residuo en acetona dio 5alfa-hidroxi-10alfa-pregnan-3,20-diona, de punto de fusión 217-220° $[\alpha]_D^{25} + 86^\circ$, c = 1 en metanol).
- El material de partida (5alfa-hidroxi-10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona) se preparó de la manera siguiente:
- A una solución de 4,5 g de desA-pregn-9-en-5,20-diona en 150 cc de etanol absoluto, enfriada en un baño de hielo y sal, se añadió primeramente una solución de 1,15 g de etóxidos sódico en 70 cc de etanol absoluto y luego, a gotas, se añadieron 4,5 cc de metil-vinil-cetona recién destilada. Se dejó la mezcla reaccional durante la noche en un refrigerador (es decir, a 42°) y luego se la acidificó con ácido acético glacial y se la diluyó con un gran volumen de éter (2 litros).



Se lavó la solución etérea con solución 2-n de carbonato sódico y con agua, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la concentró en vacío. Se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice y las fracciones eluidas con acetato de etilo al 3% en benceno se combinaron y evaporaron. El residuo, cristalizado en éter, dio 10alfa-pregna-4,9(11)-dien-3,20-diona, de punto de fusión 162-167°; $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ$ (c = 0,10 en dioxano).

Los eluatos con acetato de etilo al 10% en benceno dieron 5alfa-hidroxi-10alfa-pregna-9(11)-en-3,20-diona cristalina, de punto de fusión 197-198,5° (después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo); $[\alpha]_D^{25} = +88^\circ$ (c = 1 en cloroformo).

15. EJEMPLO 2.

Se sometió a reflujo durante 48 horas una solución de 195 mg de 5alfa-hidroxi-10alfa-pregnan-3,20-diona y un equivalente molar de etóxido sódico en 30 cc de etanol absoluto. Se acidificó con ácido acético glacial y se diluyó con 1 litro de éter. La solución turbia se lavó con 6 porciones de 50 cc de solución 2-n de carbonato sódico y luego con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo cristalino, cromatografiado en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 3% en benceno, dio 10alfa-progesterona, de punto de fusión 193,5-195° (en éter);



$[\alpha]_D^{25} -125,6^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo).

EJEMPLO 3.

285 mg de 10alfa-androst-4,9(11)-dien-3,17-diona se disolvieron en 20 cc de ácido acético glacial, se mezclaron con una suspensión de 10 g de platino, finamente dividido, en 10 cc de ácido acético glacial y por último se hidrogenaron a 25° y presión normal en un aparato de hidrogenación provisto de agitador magnético. Se interrumpió la hidrogenación cuando se hubieron absorbido 105,8 cc de hidrógeno. Se filtró entonces la solución hidrogenada, se concentró el filtrado en vacío hasta 5 cc, se le mezcló con una solución de 250 mg de trióxido crómico en 2,5 cc de ácido acético glacial al 90% (con el fin de efectuar la reoxidación del grupo hidroxilo ahora presente tanto en la posición 3 como en la 17, para convertirlo en grupo ceto) y se mantuvo la mezcla reaccional a 55° durante 2½ horas. Luego se añadieron 5 cc de etanol a la mezcla, que fue calentada durante 10 minutos más a 55°, vertida en agua y extraída por 3 veces con 50 cc de benceno cada vez. Los extractos bencénicos combinados se lavaron luego por 5 veces con 50 cc de agua cada vez, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se evaporaron en vacío y a 50° hasta sequedad. El residuo oleoso que así se obtuvo fue disuelto en 30 cc de éter de petróleo/benceno (9:1) y cromat-



3. 3. 30

tografiado en una columna de 28 g de óxido de aluminio (neutro), actividad III). Los eluatos de éter de petróleo/benceno (1:2) y (1:4) contenían, según estableció el análisis por cromatografía de capa delgada, el isómero 9alfa,10alfa, o sea la

5. 5alfa,10alfa-androstan-3,17-diona. El residuo obtenido con la evaporación de este eluato dio cristales de dicho producto que, después de recrystalizados en éter de petróleo, fundieron a 133-133,5°; $[\alpha]_D^{25} = +88^\circ$ (c = 0,103 en dioxano).

Los eluatos de éter de petróleo/benceno (1:9) y

10. de benceno contenían, según estableció el análisis por cromatografía de capa delgada, el isómero 9beta,10alfa, o sea la 5beta,9beta,10alfa-androstan-3,17-diona. El residuo obtenido con la evaporación de este eluato dio, después de recrystalizado en acetona/éter de petróleo, el citado producto en forma

15. purificada, que fundió a 130-131°; $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ (c = 0,107 en dioxano).

EJEMPLO 4.

Por el método que se ha descrito antes, se hidrogenó una mezcla de 100 mg de 10alfa-androsta-4,9(11)-dien-3,17-

20. -diona en 30 cc de ácido acético glacial con catalizador de platino preparado mediante hidrogenación de 500 mg de óxido de platino. Se interrumpió la hidrogenación en cuanto se hubieron absorbido 37,2 cc de hidrógeno. Se filtró entonces la solución hidrogenada y se concentró el filtrado hasta 2 cc. Después de



36 5090

- añadir 50 mg de trióxido crómico en 0,5 cc de ácido acético al 90%, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 2½ días. El acabado final dio el producto bruto en forma de un aceite que cristalizó pronto. Mediante purificación cromatográfica en 15 g de óxido de aluminio y cristalización, se obtuvo 5beta,9beta,10alfa-androstan-3,17-diona (punto de fusión, 131-132°) y también 5 alfa,10alfa-androstan-3,17-diona (punto de fusión, 133-134°).
10. EJEMPLO 5.
- 135 mg de 10alfa-pregna-4,9(11)-dien-3,20-diona se disolvieron en 9 cc de etanol puro y se añadieron a una suspensión, previamente hidrogenada, de 200 mg de carbon palladiado (al 5%) en 5 cc de etanol. Se hidrogenó la mezcla hasta saturación a temperatura ambiente y presión normal. En el curso de los primeros 30 minutos se produjo muy rápidamente la absorción de 2 equivalentes molares de hidrógeno (27 cc de hidrógeno). Al cabo de 1 hora, se interrumpió la hidrogenación se separó del catalizador la solución hidrogenada y se la evaporó. La separación cromatográfica del residuo cristalino en una columna de 11 g de óxido de aluminio (neutro, actividad III) dio, en las fracciones de éter de petróleo/benceno (1:4) y (1:2), la 5alfa,10alfa-pregnan-3,20-diona, que, después de ser recristalizada por 2 veces, fundió a 164-165°. Los eluatos de éter de petróleo/benceno (1:1) y de benceno contenían 5be-



30 5690

ta, 9beta, 10alfa-pregnan-3,20-diona, fundente a 125-126°.

El material de partida (10alfa-pregna-4,9(11)-dien-3,20-diona) se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 1 anterior.

5. EJEMPLO 6.

314 mg de 17alfa-etil-10alfa-delta⁹⁽¹¹⁾-testosterona se disolvieron en 31 cc de ácido acético glacial y se hidrogenaron utilizando 300 mg de catalizador de platino. Luego se trató el producto bruto de la hidrogenación con trióxido crómico. La cromatografía del producto de la reacción en alúmina dió 17alfa-etil-5beta,9beta,10alfa-androstan-17beta-ol-3-ona, de punto de fusión 123-124°; $[\alpha]_D^{25} = -47^\circ$ (dioxano), 17alfa-etil-5alfa,10alfa-androstan-17beta-ol-3-ona, de punto de fusión 124-125°, $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ (dioxano) y una pequeña cantidad de 17alfa-etil-5alfa,beta,10alfa-androstan-17beta-ol-3-ona, de punto de fusión 204-205°, $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ (dioxano).

El material de partida se preparó de la manera siguiente:

20. A una solución de etóxido sódico, preparada a base de 654 mg de sodio y 630 cc de etanol absoluto, se añadieron 7,454 g de 17alfa-etil-17beta-hidroxi-desA-androst-9-en-5-ona y, después de enfriamiento en un baño de hielo y sal, se introdujeron a gotas 7,5 cc de metil-vinil-cetona recién destilada.

25.



30 5090

5. Luego se mantuvo la mezcla reaccional a -5° durante 90 horas y, después de añadir 2 cc de ácido acético glacial, se concentró la solución hasta pequeño volumen y se la diluyó con 2 litros de éter. Se lavó la solución etérea con solución 2-n de carbonato sódico y con agua, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo oleoso fué cromatografiado en una columna de gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo al 5 y al 10% en benceno se combinaron y dieron cetona conjugada de partida.
10. Los eluatos con acetato de etilo al 20% en benceno dieron 17alfa-etil-5alfa,17beta-dihidroxi-10alfa-androst-9(11)-en-3-ona cristalina, de punto de fusión $200-202^{\circ}$ después de recristalización en acetona; $[\alpha]_D^{25} = -4,40$ ($c = 0,5$ en metanol).
15. Una solución de 3,2 g de 17alfa-etil-5alfa,17beta-dihidroxi-10alfa-androst-9(11)-en-3-ona en 25 cc de etanol absoluto se combinó con una solución de etóxido sódico preparada a base de 0,23 g de sodio y 25 cc de etanol absoluto. Luego se dejó la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 4 horas y, después de añadir 1 cc de ácido acético glacial, se la diluyó con 1 litro de éter. Se lavó la solución etérea con solución 2-n de carbonato sódico y con agua y luego se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 7,5% en benceno. Se combinaron
- 20.



las fracciones cristalinas, que, después de recristalización en éter, dieron 17alfa-etil-17beta-hidroxi-10alfa-androsta-4,9(11)-dien-3-ona, de punto de fusión 184,5-185,5°;

$$[\alpha]_D^{25} = -134,3 \quad (c = 0,28 \text{ en metanol}).$$

5.

EJEMPLO 7.

100 mg de 5alfa,10alfa-androst-9(11)-en-3,17-diona se hidrogenaron con platino en ácido acético glacial y se reoxidaron con trióxido crómico en ácido acético al 90%. La purificación cromatográfica y la cristalización dieron 5alfa,10alfa-androstan-3,17-diona y 5alfa,9beta,10alfa-androstan-3,17-diona purificadas.

15. La 5alfa,10alfa-androst-9(11)-en-3,17-diona empleada como material de partida se preparó de la manera siguiente:

20. Empleando 100 mg de platino, se hidrogenaron a temperatura ambiente y presión normal 285 mg de 10alfa-androsta-4,9(11)-dien-3,17-diona en 30 cc de etanol. Se interrumpió la hidrogenación cuando se hubieron absorbido 69,3 cc de hidrógeno. Se filtró la solución hidrogenada, se concentró el filtrado en vacío hasta sequedad, se le disolvió en 5 cc de ácido acético glacial y, después de añadir 135 mg de trióxido crómico, se disolvió en 1,35 cc de ácido acético al 90% y luego se le dejó en reposo a temperatura ambiente durante 22 horas. La elaboración

25.



final dió un producto bruto, fundente a 160-170°, que después de cristalización en acetona/hexano dió 5 alfa,10alfa-androst-9(11)-en-3,17-diona purificada, fundente a 174-176°.

5. EJEMPLO 8.

80 mg de 5beta,10alfa-androst-9(11)-en-3,17-diona se hidrogenaron con platino en ácido acético glacial y se reoxidaron. La cromatografía del producto bruto resultante dió, además de 5beta,10alfa-androstan-3,17-diona, 5beta,9beta,10alfa-androstan-3,17-diona, que, después de cristalización en éter diisopropílico, fundió a 131-132°.

La 5beta,10alfa-androst-9(11)-en-3,17-diona utilizada como material de partida se preparó de la manera siguiente:

En reflujo (condensador de acetona/hielo seco), en el curso de 3 minutos y agitando, se añadió una solución de 500 mg de 10alfa-androsta-4,9(11)-dien-3,17-diona en 50 cc de tetrahidrofurano a una solución de 100 mg de litio en 100 cc de amoníaco líquido. Luego, con precaución, se trató con 5 g de cloruro de amonio la mezcla de reacción resultante, se la añadió a 100 cc de éter y se la evaporó inmediatamente a 25°. Se lavó con agua la solución residual, se la secó sobre sulfato sódico, se la filtró y se la evaporó en vacío hasta sequedad, con lo cual se obtuvo un producto de reacción bruto amorfo. Se cromatografió este producto en 20 g de óxido de aluminio (neutro, actividad III) y los eluatos de éter de petróleo/benceno (1:1) y (1:2) dieron 5beta,10alfa-androst-9(11)-en-3,17-



30 5 30

diona, que, después de cristalización en hexano, fundió a 132-134°. Los eluatos de benceno y de benceno/éter (9:1) dieron 5beta,10alfa-androst-9(11)-en-17beta-ol-3-ona, fundente a 170-173° (después de cristalización en benceno/éter isopropílico), la cual se empleó como material de partida para el ejemplo 9.

EJEMPLO 9.

100 mg de 5beta,10alfa-androst-9(11)-en-17beta-ol-3-ona se hidrogenaron con platino en ácido acético glacial y se reoxidaron con trióxido crómico. La purificación cromatográfica dió 5beta,9beta,10alfa-androstan-3,17-diona, fundente a 131-132° después de cristalización en acetona/hexano:

EJEMPLO 10.

230 mg de 5alfa,10alfa-pregn-9(11)-en-3,20diona, disueltos en 20 cc de ácido acético glacial, se mezclaron con una suspensión de catalizador de platino, obtenido por hidrogenación de 100 mg de óxido de platino en 5 cc de ácido acético glacial, y luego se hidrogenó la mezcla hasta saturación. La espuma obtenida después de apartar el catalizador por filtración y de evaporar el filtrado, fué disuelta en 10 cc de acetona y luego, agitando y a 0°, se le añadieron 0,3 cc de reactivo de Jones (J. Chem. Soc. 1946, 39). Después de un tiempo de reacción de 4 minutos, se virtió la mezcla en una mezcla de

25.



31 51 30

hielo y bicarbonato sódico, se la extrajo con éter/cloruro de metileno (3:1) y se lavó la fase orgánica con agua, hasta neutralidad. Luego se la evaporó y se separó cromatográficamente el residuo, lo que dió un residuo cristalino que, después de ser recristalizado por dos veces en acetona/hexano, dió 5alfa, 10alfa-pregnan-3,20-diona purificada, fundente a 164-165°. De las fracciones siguientes se obtuvo 5alfa,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona, fundente a 105-106°.

La 5alfa,10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona utilizada como material de partida se preparó de la manera siguiente:

Utilizando 100 mg de platino, se hidrogenaron a temperatura ambiente y presión normal 313 mg de 10 alfa-pregna-4,9(11)-dien-3,20-diona, disueltos en 20 cc de etanol. La hidrogenación cesó después de absorbidos 27 cc de hidrógeno. Se filtró la solución hidrogenada y se la evaporó en vacío hasta sequedad. Por cromatografía de capa delgada, se estableció que el residuo cristalino, fundente a 151-156°, era una substancia única. Después de varias recristalizaciones en acetona/hexano, se obtuvo 5alfa,10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona, fundente a 167-168°.

EJEMPLO 11.

50 mg de 5beta,10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona se hidrogenaron con platino en ácido acético glacial y se reo-



30 5390

xidaron. La cromatografía del producto bruto así obtenido dió 5beta,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona, que, después de cristalización en cloruro de metileno/éter isopropílico, fundió a 125°. Se obtuvo también 5beta,10alfa-pregnan-3,20-diona.

5. La 5beta,10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona utilizada como material de partida se preparó de la manera siguiente:

- En reflujo (condensador de acetona y hielo seco), en el curso de 3 minutos y agitando, se añadió una solución de
10. 200 mg de 10 alfa-pregna-4,9(11)-dien-3,20-diona en 28 cc de éter/dioxano (1:1) a una solución de 150 mg de litio en 100 cc de amoníaco líquido. Al cabo de 1/2 hora, la mezcla reaccional, de color azul, se trató cautamente con 5 g de cloruro amónico, se añadió a 150 cc de éter y se evaporó inmediatamente a 25°.
15. Se lavó con agua la solución residual, se la secó sobre sulfato sódico, se la filtró y la evaporó en vacío hasta sequedad. El producto bruto oleoso resultante fué oxidado con 0,17 cc de reactivo de Jones en 4 cc de acetona a 0° y, después de la elaboración final ordinaria, se cromatografiaron los cristales
20. resultantes en 9 g de óxido de aluminio (neutro, actividad III). El eluato de hexano/benceno (4:1) dió primeramente 5alfa,10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona. Los eluatos más polares dieron 5beta,10alfa-pregn-9(11)-en-3,20-diona, que, después de cristalización en acetona/hexano, fundió a 176-178°.



EJEMPLO 12.

5. A una solución bien agitada de 1,9 g de 5beta,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona en 20 cc de ácido acético, que contenía 0,5 cc de HBr al 33% en ácido acético, se añadió en el curso de 5 minutos una solución de 1,056 g de bromo en 10 cc de ácido acético. Se agitó la mezcla reaccional durante 10 minutos más y luego se la diluyó con 50 cc de agua helada. Se separó por filtración el precipitado cristalino, se lavó con agua y se le secó en vacío a temperatura ambiente. Después de re-
10. cristalización en acetato de etilo, la 2beta-bromo-5beta,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona fundió a 160-161°.

15. 1,5 g de esta sustancia se disolvieron en 40 cc de dimetilformamida. Después de añadir 1,5 g de cloruro de litio y 1,5 g de carbonato de litio, se calentó la mezcla en reflujo y bajo nitrógeno durante 2 horas. Luego se añadió agua y se extrajo con éter el material orgánico. El extracto se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. El residuo fue cromatografiado en gel de sílice. Con benceno/
20. acetona (99:1) se eluyeron 800 mg de 5beta,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona, de punto de fusión 91-93°. La ulterior elución con benceno/acetona (98:2) proporcionó 250 mg de 9beta,10alfa-pregnan-4-en-3,20-diona, de punto de fusión 155-157° (en etanol).

EJEMPLO 13.

25. A una solución agitada de 1,9 g de 5alfa,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona en 20 cc de ácido acético, que contenía



1964

3 4 90

- 10 gotas de HBr al 33% en ácido acético, se añadió a gotas, en el curso de 5 minutos, una solución de 0,96 g de bromo en 10 cc de ácido acético. Se agitó la solución durante 10 minutos más y luego se la diluyó con agua helada y se la extrajo con éter.
5. La solución etérea se lavó con solución fría de bicarbonato sódico y con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. El residuo fué cromatografiado en gel de sílice. Las fracciones de benceno/acetona (99:1) proporcionaron 890 mg de 4-bromo-5alfa,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona, de punto de fusión 178-179°.
- 10.

- Se sometió a reflujo durante 2 horas una solución de 200 mg de esta substancia, 200 mg de cloruro de litio y 200 mg de carbonato de litio en 5 cc de dimetilformamida. Después de diluir la mezcla con agua, se la extrajo con éter. El extracto etéreo dió un residuo cristalino, que, después de cristalización en etanol, proporcionó 9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, de punto de fusión 154-156°.
- 15.

EJEMPLO 14.

20. Se disolvieron en 8 cc de ácido acético 636 mg de 17 alfa-etil-17beta-hidroxi-5beta,9beta,10alfa-androstan-3-ona. A la solución, bien agitada, se añadió una gota de HBr al 33% en ácido acético y a continuación inmediata se agregó en el curso de 15 minutos una solución de 352 mg de bromo y 190 mg de acetato sódico en 10 cc de ácido acético. Se agitó la mezcla reaccional durante 15 minutos más y luego se la diluyó con
- 25.



= 32 =

3 1 10

agua. Se separó por filtración el precipitado cristalino y se le secó en vacío.

Esta 2beta-bromo-17alfa-etil-17beta-hidroxi-5beta, 9beta, 10alfa-androstan-3-ona bruta fué disuelta en 10 cc de di-
 5. metilformamida. Después de añadir 600 mg de cloruro de litio y 600 mg de carbonato de litio, se calentó la solución en reflujo durante 2 horas. Luego se diluyó la mezcla con agua y se la extrajo con éter. El producto bruto aislado del extracto etéreo se cromatografió en óxido de aluminio de actividad II. Los elua-
 10. tos de benceno/éter de petróleo (1:1) contenían la 17alfa-etil-17beta-hidroxi-5beta, 10alfa-androst-1-en-3-ona, mientras que las fracciones de benceno/éter de petróleo (2:1) dieron la 17alfa-etil-17beta-hidroxi-9beta, 10alfa-androst-4-en-3-ona, de punto de fusión 131-133°.

15.

EJEMPLO 15.

A una solución agitada de 200 mg de 5alfa, 10alfa-pregnan-3,20-diona en 5 cc de ácido acético se añadió una gota de HBr al 33% en ácido acético. Luego se añadió en el curso de
 20. 10 minutos una solución de 108 mg de bromo en 5 cc de ácido acético, se agitó la mezcla durante 15 minutos más, se la diluyó con agua helada y se la extrajo con éter. El extracto se lavó con solución de NaHCO_3 y con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Se obtuvieron 257 mg de un aceite ama-
 25. rillo. Se disolvió este material en 10 cc de dimetilformamida



30 50 90

5. y, después de la adición de 260 mg de cloruro de litio y 260 mg de carbonato de litio, se calentó la mezcla en reflujo durante 2 horas. Tras la elaboración final, se cromatografió el residuo (205 mg) en gel de sílice. Las primeras fracciones dieron 5alfa,10alfa-pregn-1-en-3,20-diona, de punto de fusión 180-183° (en acetona/hexano). Las últimas fracciones dieron 10alfa-pregn-4-en-3,20-diona.

EJEMPLO 16.

10. En el curso de 3 minutos, a 5° y agitando, se añadieron 0,2 cc de ácido bromhídrico al 11% en ácido acético y una solución de 2 milimoles de bromo en 1 cc de ácido acético a una solución de 305 mg de 5alfa,10alfa-pregnan-3,20-diona en 6 cc de ácido acético. Se mantuvo la solución a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se la virrió en hielo y se
 15. la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica con agua por 3 veces, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. Este producto bruto de bromación se sometió a reflujo durante 2 horas en 10 cc de acetona y 500 mg de yoduro sódico y luego se virrió en hielo y se extrajo con cloruro de metileno.
 20. Se lavó la capa de cloruro de metileno una vez con una solución acuosa de tiosulfato sódico y 3 veces con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. Se obtuvieron 150 mg de un residuo oleoso, que fué sometido a reflujo durante 1 y 1/2 horas
 25. con 5 cc de dimetilformamida, 200 mg de carbonato de litio y

-5 NOV.



= 34 =

30 5690

200 mg de bromuro de litio. La cromatografía sobre gel de sílice del producto bruto de deshidrobromación proporcionó 10alfa-progesterona, de punto de fusión 193,5-195° (en acetona/hexano).

5. EJEMPLO 17.

Se agitaron a temperatura ambiente durante 40 minutos 200 mg de 17alfa-etil-17beta-acetoxi-5alfa,9beta,10alfa-androstan-3-ona y 150 mg de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, disueltos en una mezcla de 10 cc de benceno y 10 cc de dioxano que contenía 29 mg de cloruro de hidrógeno. Luego se neutralizó la mezcla reaccional con 90 mg de carbonato cálcico y se la sometió a reflujo durante 15 minutos. Se vertió la mezcla en hielo, se la extrajo con éter/cloruro de metileno 3:1, se lavó la fase orgánica una vez con solución 2-n de hidróxido sódico y luego con agua hasta neutralidad y se la secó sobre sulfato sódico. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se cromatografió en gel de sílice con éter isopropílico. Después de la elución de 107 mg del material de partida, se aisló la 17alfa-etil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, que después de recristalización en acetona/hexano fundió a 182-184°.

Una solución etérea de la 17alfa-etil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona se agitó con una cantidad igual de hidruro de litio-aluminio, a temperatura ambiente y durante 90 minutos. El reactivo no reaccionado se descompuso con unas gotas de agua y se eliminó por filtración el precipi-



30 5000

5. tado. Se elaboró el filtrado hasta sequedad, y el residuo obtenido se volvió a disolver en cloroformo y se trató a temperatura ambiente, durante una hora, con un gran exceso de dióxido de manganeso. Se diluyó con éter la mezcla reaccional, se lavó la fase orgánica con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. La 17alfa-etil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, parcialmente cristalina, fundió, después de varias recristalizaciones en acetona/éter, a 131-133^o.

10. EJEMPLO 18.

15. Una solución de 200 mg de 17alfa-etil-17beta-hidroxi-5beta,9beta,10alfa-androstan-3-ona y 100 mg de N-bromo-succinimida en 15 cc de tetracloruro de carbono se sometió a reflujo y se irradió durante 25 minutos con una lámpara de mercurio de alta presión. Se diluyó con éter la mezcla reaccional, se la lavó una vez con solución 2-n de hidróxido sódico y luego con agua hasta neutralidad, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó hasta sequedad. El residuo (280 mg) se volvió a disolver en 20 cc de dimetilformamida y se sometió a reflujo
20. bajo nitrógeno durante 2 horas, con 180 mg de carbonato de litio y 180 mg de bromuro de litio. Luego se añadió agua y se extrajo con éter el material orgánico, se secó la solución etérea sobre sulfato sódico y se la evaporó hasta sequedad. La cromatografía del residuo en gel de sílice con ciclohexano/acetato
25. de etilo (1:1) dió, después de elución del material de partida y de la 17alfa-etil-17beta-hidroxi-5alfa,9beta,10alfa-androst-



30 50 90

1-en-3-ona, la 17alfa-etil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, de punto de fusión 131-133°.

EJEMPLO 19.

Se bromó y deshidrobromó tal como se ha descrito
5. antes 17alfa-etil-17beta-hidroxi-5alfa,10alfa-androstan-3-ona.
Del producto bruto de la reacción se aislaron con éter isopropílico, por cromatografía en gel de sílico, 17alfa-etil-17beta-hidroxi-5alfa,10alfa-androst-1-en-3-ona y 17alfa-etil-17beta-hidroxi-10alfa-androst-4-en-3-ona (punto de fusión, 213-214°).

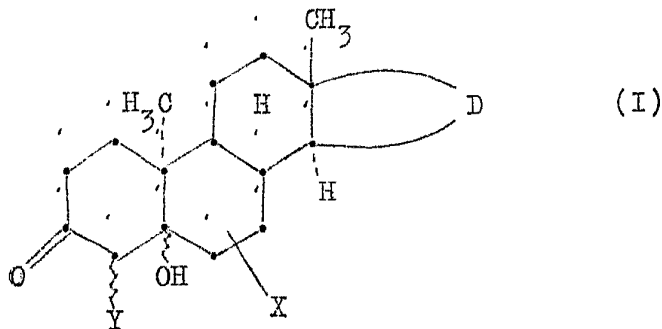


NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la patente suiza nº 13632/63 del 6.11.63

1. Un procedimiento para la preparación de esteroides
10. 10alfa y 9beta,10alfa de las series androstánica y pregnánica, caracterizado porque consiste en hidrogenar catalíticamente un esteroide 10alfa-delta⁹⁽¹¹⁾ de las series androstánica o pregnánica y, si se desea, en introducir una ligadura doble en la posición 4,5 del producto de hidrogenación.
15. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa como material de partida una 5-hidroxi-10alfa-androst(9pregn)-9(11)-en-3-ona.
3. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el que se hidrogena catalíticamente
20. un compuesto de la fórmula general

25.



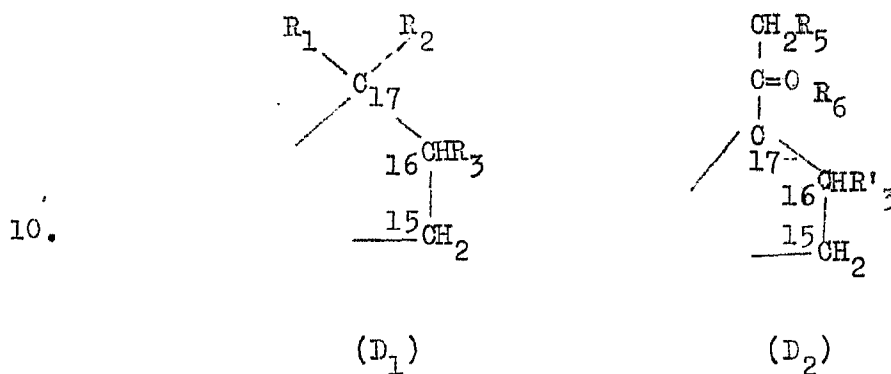


donde

X es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior o alcancoltioinferior en la posición 6 o 7,

Y es hidrógeno o alquilo inferior y

5. D representa el anillo D que completa los grupos D_1 y D_2

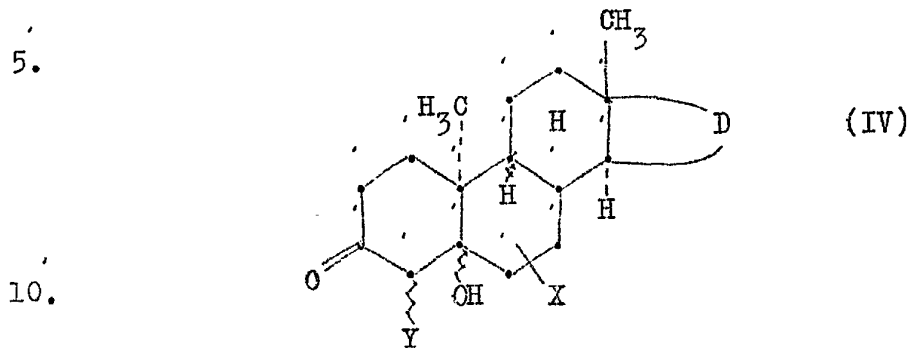


donde

15. R_1 es hidroxí o hidroxí esterificado
 R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,
 R_1 y R_2 , tomados juntos, son oxo o lactona de ácido 17beta-OH,17alfa-alcancico inferior,
 R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxí o hidroxí esterificado,
20. R_3' es hidrógeno, alquilo inferior, fluoro, hidroxí o hidroxí esterificado,
 R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxí o hidroxí esterificado y



R_6 es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo o hidroxilo esterificado,
para formar un compuesto de la fórmula general

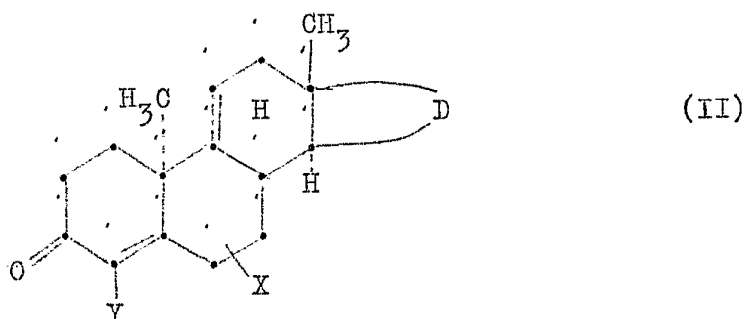


donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes

15. 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa como material de partida una 10alfa-androsta (o pregna)-4,9(LL)-dien-3-ona.
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, en el que se hidrogena catalíticamente
20. un compuesto de la fórmula general

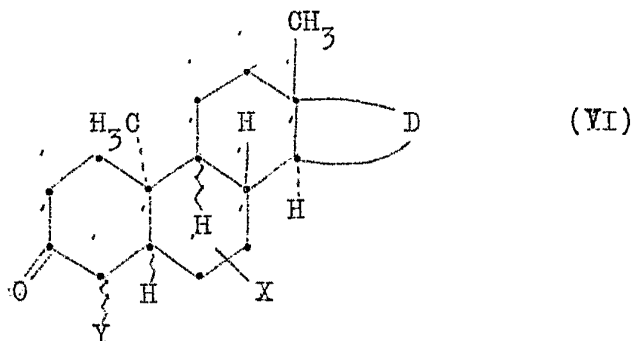


5.



donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes,
para formar un compuesto de la fórmula general

10.



15. donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes.

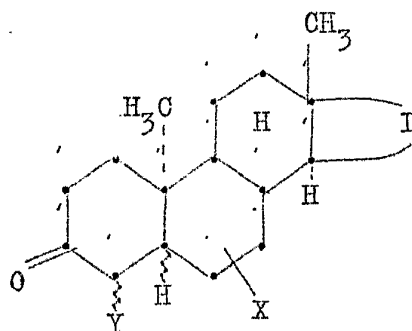
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que se hidrogena catalíticamente un compuesto de la fór-



3 5590

mula general

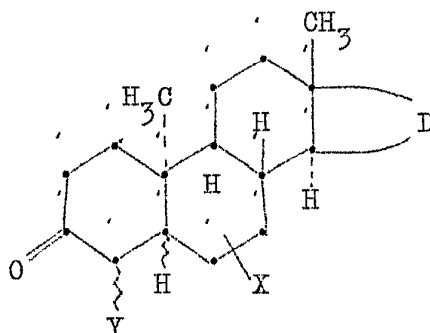
5.



(III)

10. donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes,
para formar un compuesto de la fórmula general

15.



(VI)

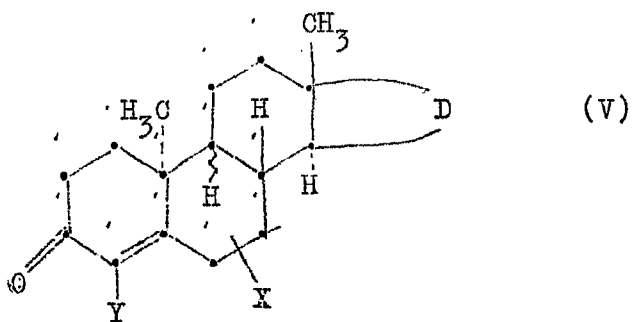
donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes.



3 5590

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto 5-hidroxi- obtenido se deshidrata para formar el correspondiente derivado 4,5-insaturado.
5. 8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 y 7, en el que el compuesto 5-hidroxi de la fórmula general IV se deshidrata para formar un compuesto de la fórmula general

10.



donde X, Y y D tienen el significado expuesto antes.

15. 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el producto de hidrogenación obtenido se deshidrogena para formar el correspondiente derivado 4,5-insaturado.
10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las
20. reivindicaciones 5, 6 y 9, en el que el compuesto de la fórmula general IV se deshidrogena para formar un compuesto de la fórmula general V.



3 5690

11. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que la 5-hidroxi-10alfa-androst (pregn)-9(11)-3-ona empleada se obtiene condensando una desA-androst (o pregn)-9-en-5-ona con una alquil-vinil-cetona inferior.
12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, en el que la 10alfa-androsta (o pregna)-4,9(11)-dien-5-ona empleada se obtiene deshidratando una 5-hidroxi-10alfa-androst (o pregn)-9(11)-en-3-ona.
10. 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la 5-hidroxi-10alfa-androst (o pregn)-9(11)-en-3-ona empleada se obtiene condensando una desA-androst (pregn) 9-en-5-ona con una alquil-vinil-cetona inferior.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en que el compuesto de la fórmula general III se obtiene mediante hidrogenación selectiva de un compuesto de la fórmula general II.
15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto de la fórmula general II se obtiene deshidratando un compuesto de la fórmula general I.
20. 16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el compuesto de la fórmula genetal I se obtiene condensando una desA-androst (o pregn)-9-en-5-ona con una alquil-vinil-cetona inferior.



30 5690

17. Un procedimiento para la preparación de esteroides 10alfa y 9beta, 10alfa de las series androstánica y pregnánica.

Según se describe y reivindica en la presente
5. memoria descriptiva que consta de 44 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 NOV. 1964

p. a.

JAIME ISERN

p. p.