

18 ENE 1965

308275

P.- 28.272



PHN. 31

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

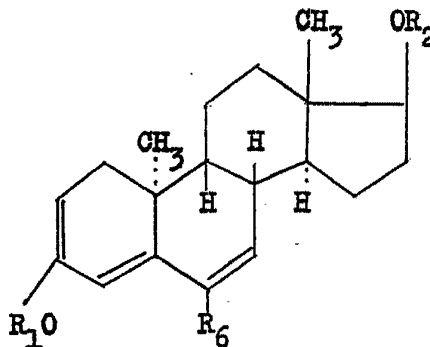
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOBILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"METODO DE PRODUCCION DE NUEVOS ESTEROIDES 9 BETA, 10 ALFA"

La invención se refiere a un método de producción de nuevos esteroides 9 beta, 10 alfa, de la fórmula general



5

10

308275



fórmula en que

$R_1O$  representa un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,

$R_6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, cloro o bromo,

5  $OR_2$  representa un oxhidrilo o un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado.

Los compuestos producidos con el método de acuerdo con la invención tienen actividad anabólica y muestran una intensa influencia sobre la pituitaria. Además de la actividad  
10 anabólica, los compuestos 6-cloro muestran una actividad estimulante intensa de la pituitaria y aumentan el efecto de la testosterona exógena y endógena sobre los órganos efectores periféricos. Este efecto estimulante de la pituitaria se comprobó también en hembras en donde en la presencia de los ovarios,  
15 se encontró actividad estrogénica, mientras que esta actividad estrogénica no podía ser medida en hembras esterilizadas.

Además debería mencionarse que en el caso en que  $R_6$  es hidrógeno, los compuestos son anabólicos e inhibidores de la  
20 pituitaria.

Los compuestos producidos con el método de acuerdo con la invención pueden ser aplicados para la corrección de problemas de la fertilidad, en particular en machos. Los compuestos 6-cloro producidos con el método de acuerdo con la  
25 invención tienen un efecto estimulante sobre las actividades relativas a la fertilidad en los machos.

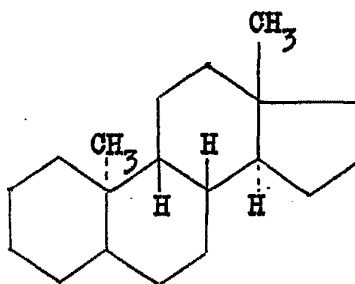
Los átomos de hidrógeno o grupos metilo en los átomos de carbono 8, 9, 10, 13 y 14 de los compuestos producidos con el método de acuerdo con la invención tienen la misma configuración estereoquímica que los átomos de hidrógeno y grupos  
30



metilos en la dihidro-isolumisterona. Castells et al. Proc. of the Chemical Society, En. 1958, pág. 7, ha mostrado que la dihidro-isolumisterona tiene la configuración 8 beta, 9 beta, 10 alfa-metilo, 13 beta-metilo, 14 alfa.

5 Los nuevos esteroides producidos con el método de acuerdo con la invención son indicados como esteroides 9 beta, 10 alfa, para indicar en qué átomos de carbono (9 y 10) la configuración estereoquímica se diferencia de uno de los esteroides normales y en qué sentido (9 beta, 10 alfa a diferencia de la 10 configuración 9 alfa, 10 beta de los esteroides normales).

15



En las fórmulas estructurales dadas precedentemente, la 20 posición beta en los átomos de carbono 8, 9 y 13 está indicada por una línea llena, mientras que la posición alfa en los átomos de carbono 10 y 14 está indicada por una línea punteada. Debería mencionarse que la configuración de los átomos de hidrógeno o sustituyentes en los otros átomos de carbono puede ser alfa, beta o planar. Si un átomo de hidrógeno o un 25 sustituyente en estos otros átomos de carbono está en una de estas posiciones es indicado por el nombre químico solamente y no por la fórmula química, a menos que explícitamente se exprese así, como en el caso de una línea punteada que siempre 30 indica la posición alfa.

3 0 8 2 7 5



Un grupo oxhidrilo eterificado es por ejemplo, un grupo alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, t-butoxi o un grupo arilalcoxi, siendo el grupo arilalcoxi de un alcohol aromático-alifático mixto en que el grupo oxi está unido a la parte alifática, conteniendo el último grupo entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo benciloxi ó 2-feniletoxi.

Un grupo oxhidrilo esterificado es, por ejemplo, un grupo oxhidrilo esterificado con un ácido alifático o alicíclico mono o dicarboxílico, que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido caprónico, ácido enantoico, ácido decanoico o ácido undecilénico, ácido palmítico, ácido ciclohexano mono-carboxílico, ácido succínico o un ácido fenilalquil mono- o dicarboxílico, por ejemplo ácido benzoico, ácido fenil-acético, ácido cinámico o ácido fenilpropiónico.

Compuestos producidos con el método de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, 3,17-diacetato de 9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3,17 beta-diol (actividad inhibidora de pituitaria y anabólica); 3,17-diacetato de 6-cloro-9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3,17-beta diol (actividad estimulante de la pituitaria y anabólica) y 3,17-diacetato de 6-fluor-9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3,17 beta diol (actividad anabólica).

Otros compuestos producidos con el método de acuerdo con la invención son, por ejemplo, 3,17-dicaproato de 9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3,17 beta diol y al correspondiente compuesto 6-cloro; 17 acetato de 3-etoxi-6-cloro-9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-17 beta-ol y los correspondientes compuestos 6-bromo y 6-fluor; 3-propionato de 9 beta, 10 alfa-



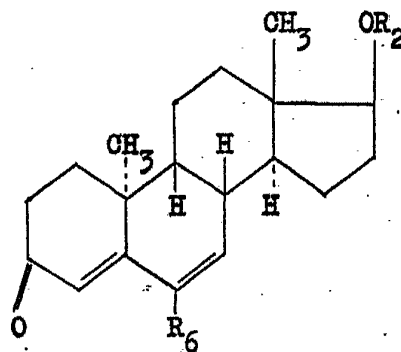
androstatrieno-2,4,6-3,17- beta diol y el correspondiente  
 compuesto 6-cloro; 3-acetato de 17 beta-benciloxi-9 beta,  
 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3-ol y los correspondientes com-  
 puestos 17 beta-t. butoxi y 17 beta-ciclopentiloxi; 3-acetato  
 5 de 6-cloro-17 beta-benciloxi-9 beta, 10 alfa-androstatrieno-  
 2,4,6-3-ol y los correspondientes compuestos 17 beta-t. bu-  
 toxi y 17-beta-ciclopentiloxi; 3-acetato de 6-fluor-17 beta-  
 benciloxi-9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3-ol y los co-  
 rrespondientes compuestos 17 beta-t. butoxi y 17-beta-ciclo-  
 10 pentiloxi; 17-acetato de 3-ciclopentiloxi-6-cloro-9 beta,  
 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-17 beta-ol y los correspondientes  
 compuestos 6-bromo y 6-fluor.

Los compuestos producidos con el método de acuerdo con  
 la invención pueden ser preparados partiendo de esteroides  
 15 9 beta, 10 alfa, por métodos ya conocidos.

En particular, los métodos de producción de los nuevos  
 esteroides 9 beta, 10 alfa se caracterizan porque:

a) Un compuesto de la fórmula

20



25

fórmula en que:

$R_6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, cloro  
 o bromo,

30  $OR_2$  representa un oxhidrilo o un grupo oxhidrilo eterificado o

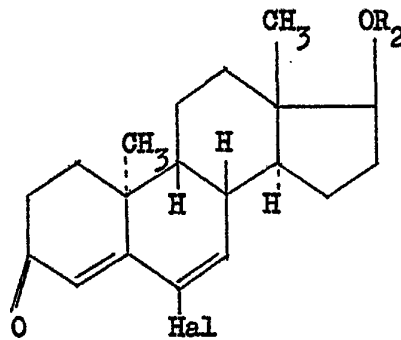
3 0 8 2 7 5



esterificado, es sometido a una reacción de enolesterificación;

b) Un compuesto de la fórmula:

5



10

fórmula en que:

Hal es un átomo de fluor, cloro o bromo,

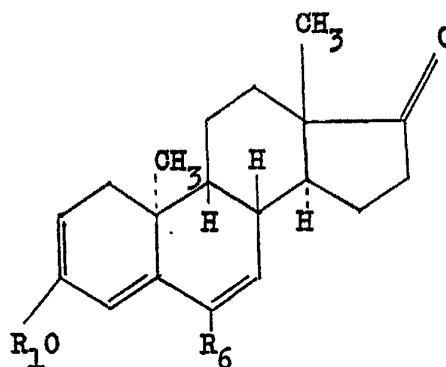
OR<sub>2</sub> representa un grupo oxhidrilo o un grupo oxhidrilo esterificado o esterificado,

15

es sometido a una reacción de enolesterificación;

c) Un compuesto de la fórmula:

20



25

fórmula en que:

R<sub>1</sub>O representa un grupo oxhidrilo esterificado o esterificado,

R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, cloro o bromo,

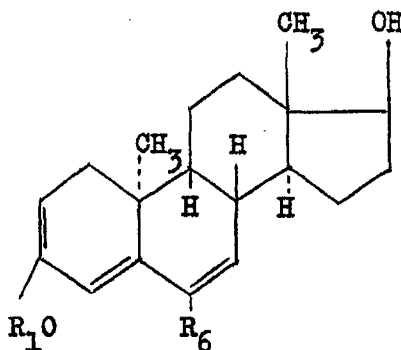
30 es sometido a una reducción del grupo 17-ceto con un agente



reductor capaz de reducir un átomo de oxígeno ceto en un grupo alcohólico secundario.

d) Un compuesto de la fórmula:

5



10

fórmula en que:

R<sub>1</sub>O representa un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,

R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, cloro o bromo,

15

es sometido a una reacción de esterificación o eterificación en el grupo 17-hidroxi.

Debería mencionarse que los esteroides 6-halógeno-3-ceto-4,6-bis-dehidro-9 beta, 10 alfa pueden ser preparados

20 haciendo reaccionar un esteroide 3-ceto-4,6-bisdehidro-9 beta, 10 alfa con un perácido, por ejemplo ácido monoperoxídico, haciendo reaccionar a continuación el esteroide 3-ceto-4-dehidro-6,7-óxido-9 beta, 10 alfa así producido con un hidrácido por ejemplo bromuro, cloruro o fluoruro de hidrógeno en un medio no acuoso seguido por deshidratación

25 del esteroide 3-ceto-4-dehidro-6-halógeno-7-hidróxido-9 beta, 10 alfa, así producido, por ejemplo con bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, por ejemplo en un solvente polar tal como ácido acético.

30

Los métodos enumerados precedentes bajo a a d inclusi-



ve, han sido descritos en la literatura más detalladamente, A continuación sigue un resumen de los mismos. (Las letras a a d se refieren al párrafo a a d correspondiente, como se ha indicado precedentemente).

5 La expresión "esteroide" en este resumen se usa para indicar que los métodos conocidos han sido descritos en la literatura en relación a los esteroides normales o a los esteroides 9 beta, 10 alfa y para indicar que estos métodos pueden ser aplicados a los esteroides 9 beta, 10 alfa para preparar  
10 los compuestos de acuerdo con la presente invención.

a) Introducción del sistema 3-enolester-delta<sup>4,6</sup>-

Mediante enolesterificación de un esteroide 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>-9 beta, 10 alfa, por ejemplo mediante:

1) Reacción de un esteroide 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>-9 beta, 10 alfa,  
15 con un éster de isopropenilo, tal como acetato de isopropenilo, en presencia de un catalizador, por ejemplo ácido p-tolueno sulfónico.

Patente Británica 893.237.-

2) Reacción de un esteroide 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>-9 beta, 10 alfa  
20 con un anhídrido carboxílico y un halogenuro carboxílico, por ejemplo anhídrido acético y cloruro de acetilo.

I.M. Heilbron et. al. J. Chem. Soc. 1938, 869.

3) Mediante enolesterificación de un esteroide 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>-6-halógeno-9 beta, 10 alfa, por ejemplo mediante reacción con  
25 un anhídrido carboxílico y un halogenuro carboxílico en presencia o no de un catalizador, por ejemplo por reacción con anhídrido acético y cloruro de acetilo en presencia de piridina.

K. Brückner et al. chem. Ber. 94, 1225, (1961).

b) Introducción del sistema 3-enoléster-delta<sup>2,4,6</sup>-6-halógeno.

30 Mediante enolesterificación de un esteroide 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>-



6-halógeno-9 beta, 10 alfa por ejemplo, por reacción de este esteroide 9 beta, 10 alfa con un éster de ortoformiato en presencia de un catalizador, por ejemplo con ortoformiato de etilo y ácido p-tolueno sulfónico.

5 c) Introducción de un oxhidrilo o un grupo oxhidrilo esterificado o eterificado en el átomo de carbono 17.-

Por reducción de un esteroide 17-ceto-9 beta, 10 alfa con un agente reductor capaz de reducir un átomo de oxígeno ceto en un grupo alcohólico secundario. La reducción puede ser realizada con hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-boro, hidruro de litio-aluminio tri-butoxi terciario, hidruro de sodio-boro trimetoxi, hidruro de litio-boro, diborano ( $B_2H_6$ ) o puede ser realizada de acuerdo con el método de reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley.

15 La reducción preferentemente se realiza bajo condiciones suaves, a fin de mantener los grupos específicos en los anillos A y B del núcleo esteroide, por ejemplo temperatura suave y cantidades equivalentes de agentes de reacción.

d) Esterificación o eterificación del grupo 17-hidroxi.

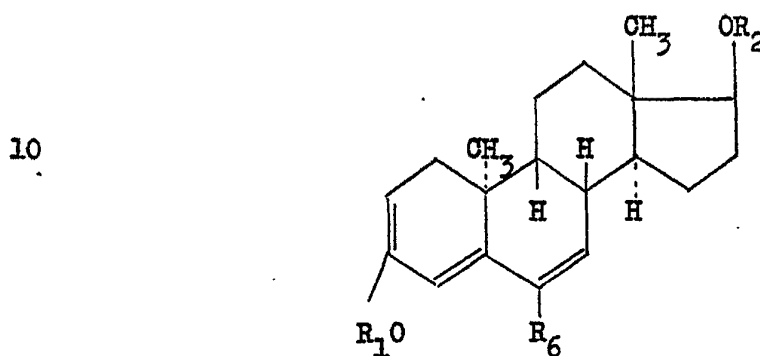
20 La esterificación del grupo 17-hidroxi puede ser realizada haciendo reaccionar un compuesto 17-hidroxi con un ácido, anhídrido de ácido o cloruro de ácido, por ejemplo ácido acético, anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de un catalizador por ejemplo ácido p-tolueno sulfónico, piridina-HCl o agentes fijadores de ácido (por ejemplo bases orgánicas por ejemplo dietilanolilina) o agentes fijadores de agua (por ejemplo anhídrido de ácido trifluoro acético).

La eterificación del grupo 17 hidroxi puede ser realizada haciendo reaccionar el compuesto 17-hidroxi con un compuesto hidroxilado adecuado, por ejemplo metanol o etanol, si fuera de-



seable en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo, ácido clorhídrico, piridina-ácido clorhídrico y ácido p-tolueno sulfónico, de acuerdo con el método descrito por Ercoli et al. (J.Am.Chem. Soc. 82, 746 (1960)).

5 Debería mencionarse que una realización preferida de la invención consiste de compuestos de la fórmula:



15 fórmula en que:

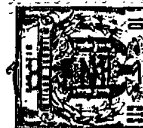
$R_1O$  representa un grupo oxhidrilo esterificado

$R_6$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor o cloro, y

$OR_2$  es un grupo oxhidrilo o un grupo oxhidrilo esterificado.

20 Resulta especialmente ventajoso cuando el grupo oxhidrilo esterificado en los átomos de carbono 3 y/ó 17 contiene entre 10 y 20 átomos de carbono en vista de la prolongada actividad de tales compuestos. Tales grupos oxhidrilo esterificados favorables son, por ejemplo, grupos oxhidrilo esterificados con ácido caprónico o ácido enantoico.

25 Los compuestos producidos con el método de acuerdo con la invención pueden ser trabajados para formar preparaciones farmacéuticas o veterinarias de la manera usual. Así ellos pueden ser trabajados para constituir líquidos inyectables, supositorios, tabletas, cápsulas y lo similar. Al trabajarlos  
30 debería tenerse en cuenta que los compuestos son poco solubles



1965

308275

en medios acuosos. En cambio ellos son bastante solubles en aceites y en grasas o ceras. Debido a estas propiedades, los compuestos producidos con el método de acuerdo con la invención son adecuados para ser trabajados para constituir líquidos inyectables aceitosos o supositorios. Por ejemplo pueden usarse soluciones estériles de 10 mg de sustancia activa en 1 ml de aceite arachid. Los supositorios pueden ser producidos a base de manteca de coco, una mezcla de gelatina y glicerol (gelatina glicerizada), glicoles de polietileno o ésteres de alcoholes alifáticos de alto peso molecular y ácido carboxílico alifático de alto peso molecular, por ejemplo ceras. Un supositorio normal tiene un peso de 2 a 3 gr y contiene entre 10 y 50 mgr de sustancia activa.

#### PREPARACION DEL MATERIAL DE PARTIDA

17-beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3-ona obtenido por deshidrogenación de 17 beta,-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstano-4-3-ona (conocido por la patente belga 577.615) con cloranilo, fué acetilado en piridina seca por la adición de cloruro de acetilo recientemente destilado disuelto en benceno seco a una temperatura de 0° C con agitación y enfriamiento a 0° C. Después de continuar la agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fué trabajada vertiéndola en una mezcla de 1 parte (en peso) de ácido sulfúrico concentrado y 4 partes de hielo molido. La mezcla fué extraída con éter dietílico, la solución etérea fué lavada con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua; después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, el solvente fué evaporado. El producto resultante fué recristalizado en una mezcla de acetona-hexano produciéndose cristales de 17-acetato de 17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3 ona.

308275



El compuesto así producido fué disuelto en una solución de ácido perbenzoico en cloroformo a 0° C. Después de reposar a temperatura ambiente durante 45 horas, la mezcla fué trabajada y cromatografiada haciéndola pasar por una columna de gel de sílice. El 6,7-epóxido crudo fué dividido en dos partes iguales: una parte fué tratada de acuerdo con el método a) y la otra parte por el método b) que siguen a continuación:

a) El epóxido crudo fué disuelto en cloroformo (libre de etanol) y a esta solución se agregó una solución al 6 % de gas de ácido clorhídrico seco en ácido acético libre de agua. Después de reposar a temperatura ambiente durante 4 horas, se trabajó vertiéndolo en hielo-agua y extracción con dicloruro de metileno.

La capa orgánica fué lavada con una solución acuosa de bicarbonato de sodio en agua.

La evaporación de la solución de cloruro de metileno secada y filtrada produjo el 17-acetato de 6-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa androstadieno-4,6-3 ona crudo. El compuesto fué recristalizado en etanol a 0° C. Punto de fusión 156,5-157,5° C (dec.) (vacío).

$\epsilon$  (max = 286 nm) = 20.800 (metanol).

$[\alpha]_D^{25} = -431,5$  (cloroformo).

I.R.: 1740, 1670, 1620, 1590, 1420, 1250, 1048, 1032 y 890  $\text{cm}^{-1}$ .

b) Una parte del epóxido crudo precedentemente mencionado, fué disuelta en 30 partes de cloroformo, solución a la que se agregó una mezcla de 4 partes de fluoruro de hidrógeno, 4 partes de cloroformo y 7 partes de tetrahidrofurano.

Después de reposar a temperatura ambiente durante 3 días la mezcla fué vertida en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La 6,7-fluorhidrina así producida fué extraída con clo-



reformo. Después de lavar con agua, secar sobre sulfato de sodio y filtrar, el cloroformo fué evaporado en vacío. El producto crudo fué disuelto en 20 partes de ácido acético libre de agua, después de lo cual se agregaron 2 partes de bromuro de hidrógeno disueltas en seis partes de ácido acético. Después de una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fué vertida en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de lavar con agua, secar sobre sulfato de sodio y filtrar, el solvente fué evaporado en vacío. El residuo fué recristalizado en etanol a  $-5^{\circ}$ , produciendo así 17-acetato de 6-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3 ona. Punto de fusión  $154-155,5^{\circ}$ .

$\xi$  (max = 285 nm) = 23.000 (metanol).

$[\alpha]_D^{25} = -372^{\circ}$  (cloroformo).

I.R. 1732, 1674, 1657, 1600, 1252, 1246, 1101, 1029 y  $877 \text{ cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO I

Una mezcla de dos gotas de ácido sulfúrico concentrado, 12,5 ml de acetato de isopropenilo recientemente destilado y 2,5 gr de 17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3 ona preparado de acuerdo con P. Westerhof et. al. Recueil des Travaux Chimiques des Pays Bas 79, pág. 794 (1960), fué calentada a temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno con exclusión de humedad, durante 2 horas. Después de enfriamiento a  $0^{\circ}$ , el ácido fué neutralizado mediante la adición de 0,25 ml de piridina y 100 mgr de bicarbonato de sodio. Después de dilución con éter dietílico seco, se realizó el filtrado. El filtrado fué evaporado hasta sequedad en vacío a baja temperatura. El residuo fué cristalizado en metanol que contenía 1 % de piridina a  $-25^{\circ}$ . La succión daba 1,80 gr

308275



18

de 3,17-diacetato de 9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3.  
17 beta diol con un punto de fusión de 155-157°. Una recris-  
talización producía la sustancia pura con un punto de fusión  
de 164-165°.

5  $\xi$  (301 nm) = 13.300 (metanol)

$$[\alpha]_D^{25} = -45^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Encontrado: C 74,59, 74,25; H 8,09, 7,98; O 17,92, 17,66

Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (370,47): C 74,56; H 8,16; O 17,28.

Bandas infrarrojas a: 786, 870, 885, 921, 1023, 1048, 1121,

10 1218, 1259, 1373, 1562, 1662, 1742 y 1760  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO II

Una solución de 1,9 gr de 17-acetato de 6-fluor-17 beta-  
hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3 ona en 25 ml de  
15 anhídrido de ácido acético destilado. 5 ml de cloruro de  
acetilo destilado y 1,1 ml de piridina seca, fué calentada  
a temperatura de baño de vapor en una atmósfera de nitróge-  
no durante tres horas. Los solventes fueron separados por  
destilación en vacío y el residuo cristalino fué recristali-  
20 zado en metanol que contenía un rastro de piridina a 0°.

La succión daba 1,81 gr de 3,17-diacetato de 6-fluor-9 beta  
10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3,17 beta diol, con un punto  
de fusión de 184-185°. Las constantes físicas de la sustan-  
cia analíticamente pura son:

25 Punto de fusión 185,5-187°

$\xi$  (301,5 nm) = 13.450 (metanol)

$$[\alpha]_D^{25} = -324^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Encontrado: C 70,93, 71,08; H 7,11, 7,25; F 4,49, 4,28

Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{F}$  (388,46): C 71,11; H 7,52; F 4,89

30 Bandas infrarrojas a: 862, 1032, 1045, 1080, 1125, 1155,



1214, 1255, 1648, 1672, 1688, 1725, 1732, 1763, 3020 y 3060  
cm<sup>-1</sup>.

EJEMPLO III

5 De acuerdo con el ejemplo II, una solución de 1,9 gr de  
17-acetato de 17-beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa, androstadieno-  
4,6-3 ona en 26 ml de anhídrido acético, 10 ml de cloruro de  
acetilo y 1,1 ml de piridina, fué calentada durante 3 horas  
a ~ 95° en una atmósfera de nitrógeno. Se continuó trabajando  
10 mediante recristalización en metanol que contenía algo de pi-  
ridina a 0°; rendimiento 1,95 gr de 3,17-diacetato de 6-cloro-  
9 beta, 10 alfa-androstatrieno-2,4,6-3,17 beta diol con un  
punto de fusión de 157-158°. La sustancia pura mostraba las  
siguientes constantes físicas:

15 Punto de fusión 158-159°

$\epsilon$  (303 nm) = 12.950 (metanol)

$[\alpha]_D^{25} = -365^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>)

Encontrado: C 67,94, 68,05; H 7,15, 7,27; Cl 8,46, 8,64

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>Cl (404,92): C 68,22; H 7,22; Cl 8,75

20 Bandas infrarrojas a: 889, 901, 1029, 1045, 1119, 1160, 1185,  
1215, 1250, 1615, 1732, 1755, 3060 y 3070 cm<sup>-1</sup>.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holan-  
da, el día 20 de enero de 1964, bajo el nº 6.400.370, se aco-  
25 ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-  
bre Propiedad Industrial.

- N O T A -

30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan

3 0 8 2 7 5

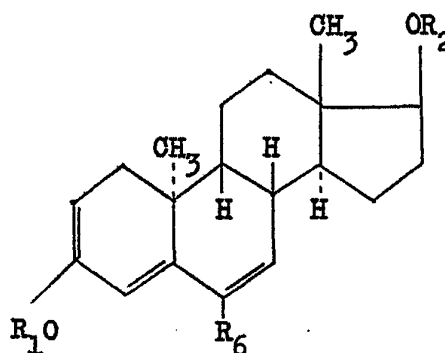


para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Inven-  
ción en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Método de producción de nuevos esteroides 9 beta,  
10 alfa, caracterizado porque esteroides de la fórmula gene-

5 ral

10



15 fórmula en que:

R<sub>1</sub>O representa un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,

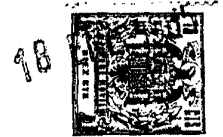
R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, clo-  
ro o bromo,

20 OR<sub>2</sub> representa un oxhidrilo o un grupo oxhidrilo eterificado  
o esterificado,

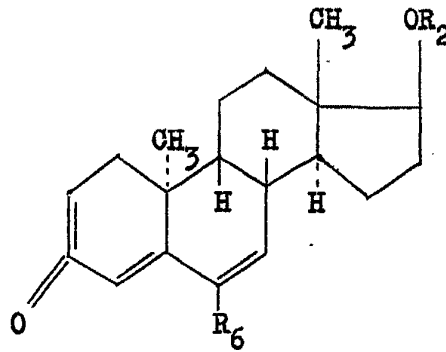
son preparados de acuerdo con métodos ya conocidos para pro-  
ducir esteroides análogos.

2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracte-  
rizado porque:

25 a) un compuesto de la fórmula:



5



fórmula en que:

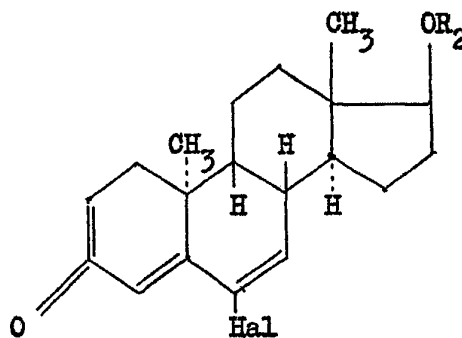
10  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, cloro o bromo,

$OR_2$  representa un oxhidrilo o un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,

es sometido a una reacción de enolesterificación;

b) un compuesto de la fórmula:

15



20

fórmula en que:

Hal es un átomo de fluor, cloro o bromo,

25  $OR_2$  representa un oxhidrilo o un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,

es sometido a una reacción de enolesterificación.

c) un compuesto de la fórmula:

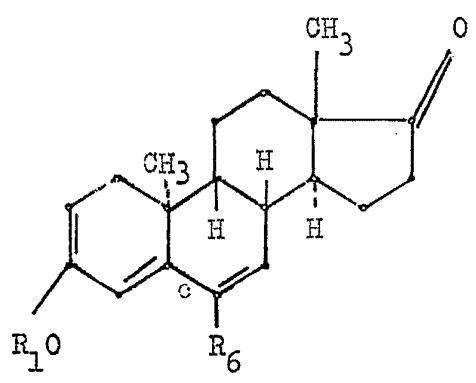
30



3 0 8 2 7 5

18 ENE 1965

5



fórmula en que:

10

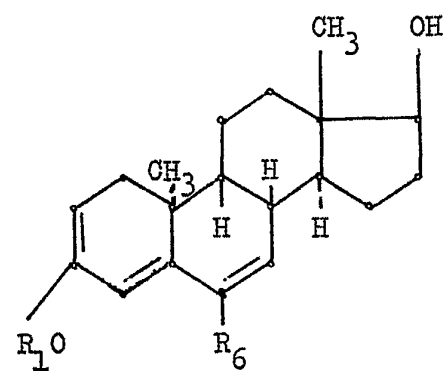
$R_1O$  representa un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,  
 $R_6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, clo-  
 ro o bromo,

es sometido a reducción del grupo 17-ceto con un agente re-  
 ductor capaz de reducir un átomo de oxígeno ceto en un grupo  
 alcohólico secundario;

15

d) un compuesto de la fórmula:

20



25

fórmula en que:

$R_1O$  representa un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,  
 $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, o un átomo de fluor, clo-  
 ro o bromo,

es sometido a una reacción de esterificación o eterificación  
 en el grupo 17 hidroxilo.

30

308275

18



3.- Método de producción de nuevos esteroides 9 beta,  
10 alfa.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y  
con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de 19 hojas, escritas a máquina por  
una sola cara.

Madrid,

P.A.

18 ENE 1965

Alberto de Elzabara  
Por Poderes