

PATENTE DE INVENCION

Case 5709/1-3/E.

327776



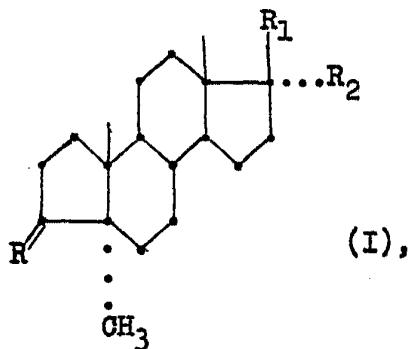
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 5 α -metil-A-
-nor-andostranos"

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se refie-
re a la obtención de nuevos 5 α -metil-A-nor-andostra
nos, especialmente a aquéllos de fórmula



5. en la cual R significa un radical oxo o un átomo de hidrógeno junto con un radical hidroxilo libre o esterificado, R_1 un radical hidroxilo libre, eterado o esterificado y R_2 un átomo de hidrógeno o un resto alifático inferior, saturado o sin saturar, ó R_1 y R_2 juntos un radical oxo.

10. Un radical hidroxilo esterificado significa especialmente el resto ácido de un ácido carboxílico alifático, alicíclico, aralifático o aromático con un máximo de 20 átomos de carbono, por ejemplo el del ácido fórmico, metilcarbónico, acético, trifluoracético, trimetilacético, propiónico, caprónico, decánico, indecílico, hexahidrobenczoico, ciclopentilpropiónico, fenilpropiónico, benzoico o furancarboxílico.

15. Un radical hidroxilo eterado es especialmente uno de aquéllos que está eterado con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, tal como alcoholes furanílico o piranílico.

20. Como restos alifáticos inferiores, saturados o sin saturar, entran en consideración por ejemplo los restos de alquilo inferior, tales como los restos de metilo, etilo, propilo o isopropilo, los restos de alquenilo inferior, tales como de vinilo, alilo o metalilo, o los restos de alquinilo inferior,

25. tales como los restos de etinilo o propinilo, ó los

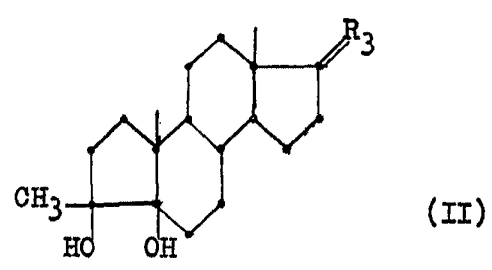


restos halogenados correspondientes, tal como por ejemplo el radical trifluormetiletinílico. La expresión "inferior", empleada anteriormente y a continuación en relación con los restos hidrocarburo, define aquéllos restos con máximo 5 átomos de carbono de cadena.

Los nuevos A-Nor-andostranos poseen valiosas propiedades farmacológicas, muestran en el animal de ensayo una eficacia antiandrógena especialmente elevada y producen una inhibición selectiva del efecto andrógeno de la testosterona sin influenciar su eficacia anabólica y son claramente superiores a la conocida 17 α -metil-B-Nor-testosterona. Por lo tanto se pueden emplear farmacológicamente en el animal de ensayo, así como medicamento, por ejemplo en el aca y hirsutismo, en caso dado, también en la medicina veterinaria como compuesto antiandrógeno. También son adecuados como productos intermedios para la obtención de medicamentos.

Especialmente valiosos son aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales R significa un radical oxo, R₁ un radical hidroxilo esterificado, o especialmente libre, y R₂ un radical metilo o etilo o, en primer lugar, un átomo de hidrógeno.

Los nuevos 5 α -metil-A-nor-andostranos se obtienen si un compuesto de fórmula





- en la cual R_3 significa un radical ceto libre o protegido, tal como un radical cetal, por ejemplo un radical alquilendioxi, en primer lugar el radical etilendioxi, un radical 17 ψ -hidroxi en la posición ψ , libre, eterado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno ó un resto alifático inferior, saturado o sin saturar, en la posición α junto con un radical hidroxilo esterificado en la posición ψ , se somete a las condiciones de transposición pinacolínica, en los compuestos obtenidos, en caso dado, se libera el radical oxo protegido y, si se desea, en caso dado bajo protección intermedia del radical 3-oxo, un compuesto 17 ψ -hidroxi, insustituído en 17 α , obtenido se oxida al compuesto 17-oxo, un compuesto oxo obtenido se reduce al correspondiente compuesto hidroxilo ó con un derivado de metal de un compuesto alifático inferior, saturado o sin saturar, se hace reaccionar al compuesto 17 ψ -hidroxi sustituido en 17 α , y/o los compuestos hidroxilo obtenidos se esterifican o eteran.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Las condiciones de la transposición pinacolínica son conocidas, por ejemplo se pueden reaccionar los materiales de partida con medios ácidos disociadores de agua, tales como cloruro de cinc, pentóxido de fósforo, ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácidos fosfóricos, ácido perclórico o ácido peryódico o ácidos orgánicos fuertes, tales como por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido fórmico u oxálico, o sus halogenuros o mezclas de

25.

30.



- tales medios. La transposición se efectua preferentemente en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, un éter, por ejemplo tetra hidrofurano, dioxano, éter dimetil glicol o especialmente un ácido orgánico débil, tal como el ácido propiónico o, en primer lugar, ácido acético o una mezcla de tales disolventes. Pero también se puede emplear como disolvente el mismo medio ácido disociador de agua.
- 5.
10. Si después de la transposición se obtiene un compuesto con un radical ceto protegido en la posición 17, entonces se puede reducir el radical oxo, en la posición 3, en forma selectiva mediante reducción, por ejemplo con un hidruro de metal ligero complejo, especialmente con un borohidruro de metal alcalino o hidruro de litio-aluminio, al radical 3-hidroxi. Esta reducción se puede efectuar también
15. después de la liberación del radical 17-oxo, reduciéndose simultáneamente ambos radicales ceto a los correspondientes radicales hidroxi. Un radical oxo libre en la posición 17 se puede transformar también después de la protección intermedia del radical 3-ceto con un derivado metálico, especialmente con un compuesto de Grignard o un derivado de metal alcalino,
20. tal como de litio o sodio del compuesto mencionado, a compuestos 17 η -hidroxi sustituidos en 17 Δ . Un radical hidroxilo libre en caso dado existente en los productos del presente procedimiento se puede esterificar según métodos conocidos, por ejemplo mediante
25. reacción con derivados funcionales, capaces de reac
- 30.



ACFR

- ción, de los ácidos mencionados al principio, especialmente sus anhídridos o haluros. Aquí es posible realizar esta esterificación simultáneamente con la transposición. Los ésteres en caso dado obtenidos -
5. se pueden transformar en forma conocida, por ejemplo por hidrólisis o hidrogenólisis, en los compuestos - hidroxí libres. Un radical hidroxí libre también se puede eterar, por ejemplo con éter vinilético 2,3-dihidrofurano o -pirano o con alcoholes alifáticos.
10. Se puede transformar también por oxidación, en la forma usual, en el correspondiente compuesto oxo.

- La invención se refiere también a aquéllas formas de ejecución del procedimiento en - las cuales se parte de un compuesto que se obtiene -
15. en cualquier etapa como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el - procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción. Los compuestos empleados -
20. como materiales de partida de fórmula II se pueden obtener en forma conocida, por ejemplo de los correspondientes Δ 3(5)-A-nor-andostranos mediante trióxido de osmio.

- Los nuevos compuestos de fórmula
25. I se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo - en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla con un material vehículo orgánico o - inorgánico, sólido o líquido, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para la forma
30. ción de los mismos entran aquéllos materiales en con



sideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilén glicol, polialquilen glicoles, colestérine y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas o unguentos. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para regular la presión osmótica o tampones. Pueden contener asimismo otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usuales.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo en una de las formas arriba mencionadas o en forma de pienso o aditivos para los piensos. Aquí se emplean por ejemplo los alargadores y diluyentes o piensos usuales.

La invención se refiere también a los nuevos materiales de partida.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos a continuación.

Las temperaturas están indicadas en grados centígrados; las rotaciones específicas se determinaron con soluciones de cloroformo.



Ejemplo 1

- A una disolución de 2,76 g de 3-metil-3,5,17 ψ -trihidroxi-A-nor-androstano de p.f. 188-191 $^{\circ}$ en 100 ml de ácido acético glacial se agregan 0,2 g de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico y se calienta durante 2 horas a 110-115 $^{\circ}$. A continuación se diluye la solución de reacción enfriada y teñida de oscuro con agua y se extrae exhaustivamente con éter. El extracto etéreo se lava primeramente con solución de sosa, después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto en bruto que queda suministra, después de recrystalizar en metanol, 1,4 g de acetato de 5 α -metil-17 ψ -hidroxi-A-nor-androstan-3-on que funde entre 183-184 $^{\circ}$ $\Delta \frac{7}{D} =$ -54 $^{\circ}$ (c=1% en cloroformo).

- El material de partida empleado en este ejemplo se puede obtener por ejemplo como sigue:
- 4,50 g de $\Delta 3(5)$ -3-metil-17 ψ -hidroxi-A-nor-androstano se disuelven en 120 ml de éter absoluto. Se agrega una solución de 5 g de tetróxido de osmio en 225 ml de éter absoluto y 4 ml de piridina absoluta, con lo cual comienza inmediatamente a precipitarse el producto de reacción. La mezcla de reacción se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente. En vacío se filtra el producto de reacción marrón y se lava ulteriormente con éter absoluto enfriado. El rendimiento en producto de adición de tetróxido de osmio asciende después de secar a 20-30 $^{\circ}$ a 10,8 g.

El producto obtenido se mezcla con



- 160 ml de alcohol etílico al 95% y 160 ml de benceno y después de agregar una solución de 22,5 g de hidróxido potásico en 30 ml de alcohol etílico al 50% así como 22,5 g de manita se agita intensamente durante
5. 10 horas. A continuación se diluye con agua y se extrae exhaustivamente con éter. El extracto étereo, lavado neutro con agua y secado sobre sulfato sódico, suministra después de concentrar por evaporación 2,76 g de 3-metil-3,5,17 β -trihidroxi-A-nor-androstano que
10. funde entre 188-191 $^{\circ}$ $[\alpha]_D^{25} = -15^{\circ}$ (c=1% en cloroformo).

Ejemplo 2

- 1,35 g de acetato de 5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on se disuelven en 100 ml de metanol y después de agregar 2 ml de solución concentrada de potasa cáustica se hierve durante 1 hora en el condensador al reflujo. A continuación se diluye con agua - la solución de reacción enfriada y se extrae exhaustivamente con éter, los extractos etéreos se lavan - neutro con agua, se secan sobre sulfato sódico y se
15. evaporan. El residuo suministra después de recristalizar en metanol 0,6 g de 5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on que funde entre 214-217 $^{\circ}$ $[\alpha]_D^{25} = -51^{\circ}$ (c=1% en cloroformo).
- 20.

Ejemplo 3

25. Una suspensión de 500 mg del 3-oxo-5 α -metil-17 β -acetoxi-A-nor-androstano descrito en el ejemplo 1 y de 100 mg de ácido p-toluenosulfónico en 150 ml de etilén glicol se calienta bajo vacío de chorro de agua durante 3 horas bajo lenta destilación
30. de aproximadamente 50 ml del disolvente hasta hervir.



ACFF

- La mezcla de reacción enfriada se vierte en una solución acuosa de bicarbonato sódico enfriada con hielo, el producto de reacción amorfo precipitado se filtra en vacío, se lava con agua y se recibe en éter. La
5. solución obtenida se lava neutro, se seca y se evapora bajo vacío al chorro de agua. Se obtienen 560 mg de 3,3-etilendioxi-5 α -metil-17 β -acetoxi-A-nor-androstano que contiene pequeñas cantidades del compuesto 17-hidroxi libre. Se disuelve sin limpiar en 15 ml
10. de metanol y después de agregar 2 ml de una solución acuosa al 5% de carbonato potásico se hierve durante 5 horas bajo reflujo. La elaboración usual da 480mg de 3,3-etilendioxi-5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-androstano en bruto. El producto así obtenido se disuelve
15. en 15 ml de acetona y la solución enfriada a 0 $^{\circ}$ se mezcla gota a gota con 0,5 ml de una solución 8N de ácido crómico en ácido sulfúrico diluido. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 0 $^{\circ}$, se agregan entonces 2 g de acetato sódico sólido, se diluye con
20. benceno y agua, se separa la capa acuosa, se lava 4 veces la solución bencénica con solución de sal común semisaturada, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El 3,3-etilendioxi-5 α -metil-17-oxo-A-nor-androstano en bruto, obtenido, se disuelve directa-
25. mente en 30 ml de éter absoluto y se gotea a una solución de yoduro de metil-magnesio en éter en exceso. La mezcla de reacción se hierve durante 4 horas bajo reflujo, se enfría, el reactivo en exceso se descompone y se elabora como de costumbre. Se obtienen -
30. 390 mg de 3,3-etilendioxi-5 α y 17 α -dimetil-17 β -hidro



5. xi-A-nor-androstano que se disuelven en 10 ml de ácido acético al 66% y se calienta durante 30 minutos a 80°. La elaboración suministra 340 mg de 3-oxo-5 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi-A-nor-androstano en bruto que se limpia mediante cromatografía en óxido de aluminio.

Ejemplo 4

10. 3,48 g de 3,3-etilendioxi-5 α -metil-A-nor-androstan-17-on se disuelven en 250 ml de éter y se gotea a una solución de yoduro de metil-magnesio en exceso en éter, obtenida de 2,38 g de limaduras de magnesio, 12 ml de yoduro de metilo y 150 ml de éter, agitando en el plazo de 45 minutos. La solución de reacción se hierve durante otras 16 horas bajo reflujo y se vierte entonces, enfriada, sobre 1000 ml de agua de hielo. Después de acidificar con 50 ml de solución 4N de ácido clorhídrico, así como después de agregar 50 ml de solución concentrada de bisulfito sódico, se extrae con éter y el extracto etérico se lava con agua,
15. se seca sobre sulfato sódico y se evapora totalmente. Se obtienen 3,85 g de 3,3-etilendioxi-5 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi-A-nor-androstano que funde entre 172-177° y contiene pequeñas cantidades de la 3-cetona libre. El producto en bruto se disuelve en 100 -
20. ml de ácido acético glacial y después de agregar 20 ml de agua se calienta durante 2 horas en el baño -
25. María hirviendo. La solución de reacción se vierte sobre 1000 ml de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con solución diluida de sosa y
30. agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora to-



- talmente, El producto en bruto se limpia mediante -
cromatografía en gel de sílice; después de separar -
una fracción previa se eluye con benceno-éster acéti-
co 9:1 una fracción principal, que es unitaria en el
5. cromatograma de capa delgada, y que, después de recris-
talizar en éter, suministra 0,92 g de 5 α , 17 β -dime-
til-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on que funde entre
190-192 $^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20}$ = -68 $^{\circ}$ (c= 0,447 % en dioxano). -
 $[\alpha]_D^{20}$ = -65 $^{\circ}$ (c=1,164 % en cloroformo).
10. El material de partida se puede -
obtener de la manera siguiente:
- Una solución de 2,83 g de 5 α -me-
til-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on, 3,5 ml de eti-
len glicol y 0,25 g de monohidrato del ácido p-tolue-
nosulfónico en benceno se calienta durante 4 días has-
ta hervir, bajo destilación azeotrópica continua del
15. agua de reacción formada en un separador de agua de
Dean-Stark. La solución de reacción enfriada se la-
va a continuación con solución acuosa fría como el -
hielo de bicarbonato sódico, después con agua, y des-
pués de secar sobre sulfato sódico se evapora total-
mente. Se obtienen 4,1 g de 3,3-etilendioxi-5 α -me-
til-17 β -hidroxi-A-nor-androstano en bruto que contie-
ne aún algo de 3-cetona no cetalizada. El producto
20. en bruto se limpia mediante cromatografía en gel de
sílice; después de separar una fracción previa con -
benceno-éster acético 9:1 se eluye con benceno-éter
acético 8:2 una fracción principal libre de cetona,
unitaria según el cromatograma de capa delgada (2,2g).
25. A una suspensión de 7,2 g de trió
- 30.



- xido de cromo en 100 ml de piridina se vierte en el transcurso de 30 minutos a 15-22° una solución de 3,6 g de 3,3-etilendioxi-5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-androstano en 40 ml de piridina. La mezcla de reacción
5. se agita a continuación aún durante 45 minutos a temperatura ambiente, con lo que se forma una solución marrón oscuro, en la cual existe finalmente aún trióxido de cromo en exceso. La solución de reacción se vierte sobre 1000 ml de agua de hielo, se agregan 200
10. ml de solución concentrada de bisulfito sódico y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 3,4 g de 3,3-etilendioxi-5 α -metil-A-nor-androstan-17-on que funde entre 185-188°.

15. Ejemplo 5

- A una suspensión de 8,0 g de trióxido de cromo en 120 ml de piridina se vierte en el transcurso de 30 minutos a 15-20° una solución de 4,6 g de 5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on en
20. 50 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita - aún durante 4 horas a temperatura ambiente con lo - que lentamente se forma una solución marrón oscuro - hasta negra, en la que finalmente aún existe trióxido de cromo en exceso. La solución de reacción se -
25. vierte sobre 1000 ml de agua de hielo, se agregan 200 ml de solución acuosa concentrada de bisulfito sódico y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto en bruto obtenido se limpia mediante cro
30. matografía en gel de sílice; después de separar una

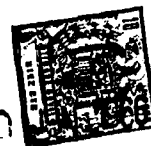


fracción previa con benceno se eluye con benceno-éster acético 9:1 una fracción principal, que es unitaria según el cromatograma de capa delgada, y que después de recrystalizar en alcohol etílico suministra

- 5. 2,7 g de 5 α -metil-A-nor-androstan-3,17-dion que funde entre 190-191 $^{\circ}$ $[\alpha]_D^{20} = +26^{\circ}$ (c= 1,080% en dioxano), $[\alpha]_D^{20} = +29^{\circ}$ (c=1,166% en cloroformo).

Ejemplo 6

- 10. 10,0 g de acetiluro de litio etilen-diamina se disuelven bajo nitrógeno agitando a 10-15 $^{\circ}$ en 300 ml de dimetilsulfóxido destilado sobre hidruro de calcio. A continuación se agregan en porciones 10,0 g de 3,3-etilendioxi-5 α -metil-A-nor-androstan-17-on y la mezcla de reacción se agita durante 15. 24 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se gotean entonces 120 ml de agua lentamente y se diluye con otros 2000 ml de agua, con lo que el producto de reacción cristaliza lentamente. El producto de reacción se filtra en vacío, se lava a fondo con 20. agua y se seca en vacío a 50-60 $^{\circ}$. Se obtienen así 11,2 g de 3,3-etilendioxi-5 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-A-nor-androstano en bruto, que en el cromatograma de capa delgada muestra solo pequeñas cantidades de productos secundarios. El producto en bruto 25. se limpia ahora mediante cromatografía en gel de sílice; después de separar una fracción previa con benceno se eluye con benceno-éster acético 9:1 una fracción principal unitaria según el cromatograma de capa delgada.
- 30. La fracción principal obtenida se



- diluye en 200 ml de ácido acético, se agregan 50 ml de agua y se calienta durante 3 horas en el baño María hirviendo. La solución de reacción se vierte sobre 3000 ml de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con solución diluída de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta secar. El producto en bruto obtenido suministra, después de recrystalizar en acetona, 5,2 g -
5. de 5 α -metil-17 α -etiril-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on del p.f. 233-23 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -92^{\circ} - 1^{\circ}$ (C = 1,030% en dioxano).
- 10.

Ejemplo 7

- 11,0 g de 5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on y 0,22 g de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico se suspenden en 330 ml de éter absoluto; después de agregar 11,0 ml de 2,3-dihidrofurano se forma bajo ligero autocalentamiento una solución clara de la que, después de dejar reposar durante la noche a temperatura ambiente, comienza a cristalizar el producto de reacción. La mezcla de reacción se diluye con 3 l de éter y la solución clara se lava con 500 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y después con agua. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra por evaporación a 80-100 ml, con lo que comienza a cristalizar el producto de reacción. Después de reposar en frío durante la noche se filtra el cristalizado en vacío, se lava con éter enfriado con nieve carbónica y se seca en el armario de sodio a 50 $^{\circ}$. Se obtienen así 7,39 g de éter tetrahidrofuranílico de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



1966

5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-andros... que funde
 entre 181-182 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ} - 1^{\circ}$ (c = 1,004% en
 dioxano) resp. $[\alpha]_D^{20} = -55^{\circ} - 1^{\circ}$ (c = 1,040% en el
 roformo).

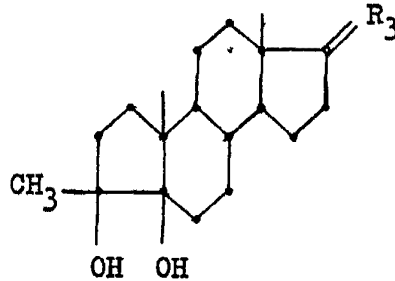
5. En forma análoga se obtiene del
 5 α -metil-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on mediante
 reacción con 2,3-dihidropirano en éter absoluto, en
 presencia de algo de ácido p-toluenosulfónico como
 catalizador, el éter tetrahidropiránilico de 5 α -me-
 10. til-17 β -hidroxi-A-nor-androstan-3-on.

N O T A

Descrita suficientemente la natu-
 raleza del invento, así como la manera de realizarlo
 en la práctica, debe hacerse constar que las disposi-
 15. ciones anteriormente indicadas son susceptibles de -
 modificaciones de detalle en cuanto no alteren su -
 principio fundamental. También se hace constar que
 el invento corresponde a unas solicitudes de patentes
 presentadas en Suiza con fechas 11 de junio 1.965, -
 20. 26 de julio de 1.965 y 20 de octubre de 1.965, bajo
 los números 8192/65, 10443/65 y 14494/65, acogiéndose
 se por tanto a los beneficios que conceden los Con-
 venios Internacionales en vigor, siendo lo que cons-
 tituye la esencia del referido incentivo y por lo que
 25. se solicita Patente de Invención por 20 años en Espa-
 ña sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 5 α -ME-
 TIL-A-NOR-ANDROSTANOS"; caracterizándose por lo si-
 guiente:

1 $^{\circ}$.- Procedimiento para la obten-
 30. ción de 5 α -metil-A-nor-androstanos, caracterizado -

porque un compuesto de fórmula



5. en la cual R₃ significa un radical ceto libre o protegido, un radical 17 β -hidroxilo en la posición β , libre, eterado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno o un resto alifático inferior, saturado o sin saturar, en la posición α , junto con un radical hidroxilo esterificado en la posición β , se somete a las condiciones de transposición pinacolínica, con -
10. los compuestos obtenidos, en caso dado, se libera el radical oxo protegido, si se desea, en caso dado, bajo protección intermedia del radical 3-oxo se oxida un compuesto 17 β -hidroxi insustituído en 17α , un compuesto oxo obtenido se reduce al compuesto hidroxilo correspondiente o se reacciona con un derivado
15. metálico de un compuesto alifático inferior, saturado o sin saturar el compuesto 17 β -hidroxi sustituido en posición 17α y/o los compuestos hidroxilo obtenidos se esterifican o eteran.

20. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los materiales de partida se hacen reaccionar con medios ácidos disociadores de agua.

3ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los materia



les de partida se hacen reaccionar con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes o sus halogenuros o mezclas de los mismos.

5. 4ª.- Procedimiento, según las reindicaciones 1-3, caracterizado porque los materiales de partida se hacen reaccionar con ácido p-toluenosulfónico en ácido acético glacial.

10. 5ª.- Procedimiento, según las reindicaciones 1-4 caracterizado porque se emplean materiales de partida en los cuales R_3 significa un radical ceto libre, un radical metilo o etilo junto con un radical hidroxilo esterificado.

15. 6ª.- Procedimiento, según las reindicaciones 1-4, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los cuales R_3 significa un radical hidroxilo libre o esterificado junto con un átomo de hidrógeno.

20. 7ª.- Procedimiento, según las reindicaciones 5 y 6, caracterizado porque el radical hidroxilo está esterificado con un ácido carboxílico alifático, alicíclico, aralifático o aromático con un máximo de 20 átomos de carbono.

25. 8ª.- Procedimiento, según las reindicaciones 1-7, caracterizado porque se parte de un compuesto, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.

30.



92.- Procedimiento, para la obten-
ción de 5 α -metil-A-nor-androstanos"; tal y como que
da sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMZ A. EBO Y MODET

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

15 MAR 1952