

829417

P.- 31.974

Nº 1025 E



MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS 3,17<sup>8</sup>-DIHIDROXI  
[  $\Delta$ <sup>2'</sup> O DIHIDRO ] [  $\Delta$ <sup>4'</sup>, 5'-16,17 ] -ISOXAZOLINO 13-Z GONANA 1,3,5(10)-TRIENOS"

=====

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados del gonano.

El invento tiene más particularmente como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados esteroideos 16, 17-oxazolino con núcleo A aromático y de los  
5 productos que resultan de la reducción del heterociclo en 16,17, a los cuales se cree que se debe atribuir también

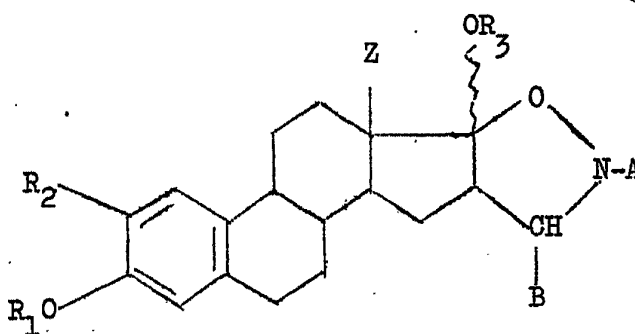
18-V-66



una estructura cíclica, sin querer comprometerse sin embargo en consideraciones que conciernen más a la química teórica.

Más particularmente, los compuestos obtenidos según el procedimiento del invento pueden ser designados como 3,17 <sup>6</sup>-dihidroxi  $\triangle^{2'}$  o dihidro  $\square^{4',5'-16,17}$  isoxazolino 13-Z gona 1,3,5(10)-trieno y representados por la fórmula general:

10



15

en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un radical alcohilo inferior;  $R_2$  representa hidrógeno o un átomo de halógeno;  $R_3$  representa hidrógeno, un radical alcohilo inferior o un resto de ácido orgánico carboxílico; Z representa un radical alcohilo inferior, que tiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono;

A y B representan cada uno un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace carbono-nitrógeno; con la restricción de que cuando  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno, y  $R_1$  y Z representan un grupo metilo, A y B representan siempre hidrógeno.

Esta clase de compuestos carece ya de cualquier analogía en cuanto a su estructura con los esteroides

17 <sup>6</sup>-hidroxi 16,17-isoxazolino descritos en la patente

11-VII-66

23 JUL



alemana 1.158.964 de una manera general. Se diferencia de éstos además por el hecho de que la patente alemana 1.158.964 menciona una acción anabolizante y andrógena. Este género de actividad parece excluido para los nuevos derivados, obtenidos por el procedimiento del invento, los cuales se distinguen por una acción hipocolesterolemizante importante y presentan la ventaja de ser poco estrógenos.

El procedimiento de preparación de estos compuestos, objeto del invento, está resumido en el esquema de reacción anejo, en el cual O-Al representa O-alcoholo y O-Ac representa O-acilo.

Dicho procedimiento está caracterizado esencialmente porque se hace reaccionar un formiato de alcoholo con un 17-oxo gonatrieno de fórmula II, después se trata el derivado 16-hidroxi metilénico, III, obtenido con hidroxilamina para obtener un  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17)17-hidroxi 13-Z gona 1,3,5(10)-trieno, I, el cual por acción de un halogenuro de alcoholo inferior o de un derivado funcional de un ácido carboxílico proporciona el éter o el éster en 17 deseado, o por reducción proporciona el compuesto dihidrogenado correspondiente.

Para la ejecución de la primera etapa de este procedimiento, la introducción del grupo hidroximetileno en la posición 16, que por otra parte puede presentarse bajo forma de un formilo tautómero, se podrá utilizar como agente el formiato de etilo o de metilo y efectuar la condensación en presencia de un reactivo básico, tal como un alcoholato alcalino, el hidruro de sodio, el sodio, y operando en un disolvente orgánico escogido entre la clase de los alcoholes, tal como metanol y etanol, de los hi-

23 JUL



drocarburos aromáticos, como benceno y tolueno, de las amidas sustituidas, tal como dimetilformamida, de las bases heterocíclicas, como piridina, y de los éteres como éter etílico, tetrahidrofurano y dioxano, pudiendo ser  
5 utilizados estos disolventes solos o en mezcla.

Para llegar al derivado isoxazolino se utiliza un método general de síntesis de los isoxazoles, que consiste en condensar la hidroxilamina o una sal de ésta sobre una estructura beta-dicetónica. Esta condensación se  
10 efectúa ventajosamente en un alcohol, por ejemplo metanol o etanol.

La reducción eventual del doble enlace carbono-nitrógeno del heterociclo así formado se obtiene fácilmente por acción de un hidruro mixto, tal como el hidruro de litio y de aluminio, operando en las condiciones  
15 habituales de empleo de este agente reductor.

Las transformaciones del hidroxilo en 17 en el éter o éster deseado, se pueden efectuar según los métodos usuales.

20 Los ejemplos siguientes ilustran el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo I : Preparación del  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino  
(4',5'-16,17)2-fluor 3,17  $\beta$ -dihidroxi  
estra 1,3,5(10)-trieno, I,  
25 con R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = F y Z = CH<sub>3</sub>.

Etapa A : Preparación del 2-fluor 3-hidroxi  
16-hidroximetileno 17-oxo estra 1,3,5  
(10)-trieno, III, con R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = F  
30 y Z = CH<sub>2</sub>.  
-----2



Se ponen en suspensión 1,6 g de 2-fluor estrona, II, con  $R_1 = H$ ,  $R_2 = F$  y  $Z = CH_3$ , en  $140 \text{ cm}^3$  de benceno, se añaden  $18 \text{ cm}^3$  de formiato de etilo y 0,8 g de hidruro de sodio, y después, lentamente,  $0,8 \text{ cm}^3$  de metanol, se  
5 lleva a reflujo durante 1 hora y media, se enfría, se diluye con agua y se decanta la fase alcalina que se lava con una mezcla de benceno y éter, se filtra, se desgasifica bajo nitrógeno y se acidifica lentamente con ácido clorhídrico; se filtra con succión el precipitado, que se seca;  
10 se obtienen 1,57 g de 2-fluor 3-hidroxi 16-hidroximetileno 17-oxo estra 1,3,5(10)-trieno, III, con  $R_1 = H$ ,  $R_2 = F$  y  $Z = CH_3$ , bajo forma de un producto sólido incoloro soluble en los álcalis diluïdos acuosos, alcohol, benceno y cloroformo, insoluble en agua y los ácidos diluïdos acuosos, que funde a  $250^\circ\text{C}$ .  
15

Etapa B : Preparación del  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino  
(4',5'-16,17)2-fluor 3,17 } -dihidroxi  
1,3,5(10)-trieno, I, con  $R_1 = H$ ,  $R_2$   
= F y  $Z = CH_3$ .

20 Se mezclan 1,57 g de 2-fluor 3-hidroxi 16-hidroximetileno 17-oxo estra 1,3,5(10)-trieno, III, con  $R_1 = H$ ,  $R_2 = F$  y  $Z = CH_3$ ,  $35 \text{ cm}^3$  de etanol y 0,49 g de clorhidrato de hidroxilamina, se lleva a reflujo durante 1 hora,  
25 se neutraliza con trietilamina, se congela, se filtra con succión el precipitado que se lava con alcohol y se seca; se obtiene 1 g de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17)2-fluor 3,17 } -dihidroxi estra 1,3,5(10)-trieno, I, con  $R_1 = H$ ,  $R_2 = F$  y  $Z = CH_3$ , que funde a  $278-280^\circ\text{C}$ , /  $\alpha /_D^{20} = +110^\circ$   
30 (c = 0,6%, dimetilformamida).

18-V-66



Producto sólido incoloro, soluble en dimetilformamida, insoluble en agua, alcohol, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis :  $C_{19}H_{22}O_3NF = 331,36$

5      Calculado : C % 68,86    H % 6,69    N % 4,23

Encontrado:      69,2              7,0              4,4

Este producto no está descrito en la bibliografía.

El producto de partida, la 2-fluoro estrona, puede ser obtenido por el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa de la sociedad demandante nº. 10 3.751 depositada el 29 de enero de 1.965 y titulada "Derivados fluorados de esteroides aromáticos y procedimiento de preparación".

Ejemplo II: Preparación del  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino

15      (4',5'-16,17) 3,17<sup>6</sup>-dimetoxi estra 1,3,5(10)-trieno, Ia, con  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $Z = CH_3$ , siendo el alcoholo un  $CH_3$ .

20      Etapa A : Preparación del  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino(4',5'-16,17) 3-metoxi 17<sup>6</sup>-hidroxi estra 1,3,5(10)-trieno, I, con  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = H$  y  $Z = CH_3$ .

25      Se mezclan 5 g de 3-metoxi 16-hidroximetileno 17-oxo estra 1,3,5(10)-trieno, III, con  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = H$  y  $Z = CH_3$ , con 150 cm<sup>3</sup> de etanol y 1,45 g de clorhidrato de hidroxilamina y se lleva a reflujo durante 1 hora; se enfría a 20°C, se neutraliza con 2 cm<sup>3</sup> de trietilamina, 30 se concentra a 50 cm<sup>3</sup> bajo vacío y agitación; se añaden



29.87

150 cm<sup>3</sup> de agua, se congela, se filtra con succión el precipitado que se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado y se seca bajo vacío; se recogen 5,23 g de producto bruto que se purifica por recristalización en acetato de etilo; se obtienen 2,31 de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17)3-metoxi 17  $\frac{6}{3}$ -hidroxi estra 1,3,5(10)-trieno, I, con R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H y Z = CH<sub>3</sub> (rendimiento 44%) bajo forma de un producto cristalizado en agujas, poco soluble en alcohol, insoluble en agua, que funde a 241-242°C; su /  $\alpha /_D^{20} = + 113^\circ$  (c = 0,8%, dimetilformamida).

Análisis : C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N = 327,41

Calculado : C % 73,37 H % 7,70 N % 4,28

Encontrado : 73,3 7,7 4,2

El producto de partida, el 3-metoxi 16-hidroxime tileno 17-oxo estra 1,3,5(10)-trieno, puede ser obtenido según el procedimiento descrito por P. De Ruggieri y colaboradores, Gazz., 269, 93, 1.963.

Etapa B : Preparación del  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17) 3,17  $\frac{6}{3}$ -dimetoxi estra 1,3,5(10)-trieno, Ia, con R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, Z = CH<sub>3</sub> y siendo el alcoholo un CH<sub>3</sub>.

Se disuelven 10 g de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17)3-metoxi 17  $\frac{6}{3}$ -hidroxi estra 1,3,5(10)-trieno, I, con R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H y Z = CH<sub>3</sub>, obtenido en el ejemplo precedente, en 500 cm<sup>3</sup> de acetona y 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida; se añaden 75 g de óxido de plata y 50 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, se agita durante 4 horas, bajo nitrógeno y al abrigo de la luz, se filtra, se lava el precipitado con la

23 JUL



mezcla de acetona-dimetilformamida (1:1) y se añaden 2.000 cm<sup>3</sup> de agua; se filtra y se extrae el precipitado con cloro de metileno; la fase orgánica se lava con agua, después con agua salada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad; se recogen 12,7 g de producto amorfo que se purifica por recristalización en acetato de etilo; se obtienen 3,07 g de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino(4',5'-16,17) 3,17  $\delta$ -dimetoxi estra 1,3,5(10)-trieno, Ia, con R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, Z = CH<sub>3</sub> y siendo el alcoholo un CH<sub>3</sub>, bajo forma de un producto cristalizado en agujas, soluble en alcohol y cloroformo, insoluble en agua, que funde a 164°C; /  $\alpha /_D^{20} = +137,6^\circ$  (c = 1%, dimetilformamida).

Análisis : C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N = 341,44  
 Calculado : C % 73,86 H % 7,97 N % 4,11  
 Encontrado: 73,7 7,9 4,3

Espectro I.R.: Ausencia de hidroxilo; ausencia de carbonilo.

Espectro U.V. en etanol:

inflexion hacia 219 m  $\mu$  E 1 % = 273  
 1 cm  
 inflexion hacia 229 m  $\mu$  E 1 % = 204  
 1 cm  
 max. a 277-278 m  $\mu$  E 1 % = 59  
 1 cm  
 max. a 286 m  $\mu$  E 1 % = 56  
 1 cm

Espectro U.V. en etanol + ácido clorhídrico N/10:

inflexion hacia 220 m  $\mu$  E 1 % = 265  
 1 cm  
 inflexion hacia 229 m  $\mu$  E 1 % = 199  
 1 cm  
 30 max. a 278 m  $\mu$  E 1 % = 58  
 1 cm



23.118

max. a 286 m $\mu$

$$\begin{aligned} & 1 \% \\ E & = 52 \\ & 1 \text{ cm} \end{aligned}$$

Este producto no está descrito en la bibliografía.

5 Ejemplo III: Preparación del  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino' (4',5'-16,17)3-metoxi 17 <sup>4</sup>-aceto-  
xi estra 1,3,5(10)-trieno, Ib, con  
 $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $Z = \text{CH}_3$  y siendo  
el acilo un  $\text{CH}_3\text{CO}$ .

10

Se disuelve 1 g de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17) 3-metoxi 17 <sup>4</sup>-hidroxi estra 1,3,5(10)-trieno, I, obtenido en el ejemplo II, etapa A, con  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$  y  $Z = \text{CH}_3$ , en 10 cm<sup>3</sup> de piridina y 5 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y, se abandona durante 72 horas, bajo nitrógeno y agitación, a la temperatura ambiente; después se vierte la solución en una mezcla de 5 cm<sup>3</sup> de piridina y 100 cm<sup>3</sup> de mezcla de agua-hielo, se agita durante 2 horas, se filtra con succión el precipitado que se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado; se disuelve el precipitado en caliente en 10 cm<sup>3</sup> de metanol, se trata con negro de humo, se filtra, se concentra la solución hasta 8 cm<sup>3</sup>, se congela y se filtra; se recogen 650 mg de producto bruto que se purifica por recristalización en metanol; se obtienen 400 mg de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17)3-metoxi 17 <sup>4</sup>-aceto-

25 xi estra 1,3,5-(10)-trieno, Ib, con  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $Z = \text{CH}_3$  y siendo el acilo un  $\text{CH}_3\text{CO}$ , bajo forma de un producto cristalizado en agujas, soluble en cloroformo, insoluble en agua y alcohol, que funde a 135-136°C;  $[\alpha]_D^{20} =$

30 +170,8° (c = 0,5%, cloroformo) y +182,6° (c = 0,5%, dime-



29

tilformamida).

Análisis :  $C_{22}H_{27}O_4N = 369,45$

Calculado : C % 71,50 H % 7,37

Encontrado : 71,3 7,4

5 Espectro I.R.: Carbonilo a  $1.750\text{ cm}^{-1}$ .

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo IV: Preparación del dihidroisoxazolino

(4',5'-16,17)3-metoxi 17<sup>6</sup>-hidroxi

10

estra-1,3,5(10)-trieno, Ic, con R<sub>1</sub>

= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H y Z = CH<sub>3</sub>.

15

A 4 g de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino(4',5'-16,17)3-metoxi 17<sup>6</sup>-hidroxi estra-1,3,5(10)-trieno, I, obtenido en el ejemplo II, etapa A con R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H y Z = CH<sub>3</sub> se añaden 200 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 160 cm<sup>3</sup> de éter, se lleva la suspensión a 0°C, se añaden lentamente 4 g de hidru

ro de litio-aluminio y se mantiene la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C, + 5°C; se destruye el exceso de hidru

ro de litio-aluminio por adición de 15 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se añaden lentamente 100 cm<sup>3</sup> aproximadamente de una solución saturada de cloruro de sodio agitando; la fase orgánica se decanta, se lava después con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato

de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío; se recogen 4.700 g de producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice y se eluye el producto con cloruro de metileno con 1% de metanol; se obtienen así 2,500 g de producto que funde a 187-188°C que se purifica por

recristalización en acetato de etilo; se obtienen 1,700 g

30



23.11.66

de dihidroisoxazolino (4',5'-16,17)3-metoxi 17 <sup>4D</sup>β-hidroxi  
 estra 1,3,5(10)-trieno, Ic, con R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H y Z =  
 CH<sub>3</sub>, bajo forma de un producto cristalizado en agujas in-  
 coloras, soluble en piridina, insoluble en agua, alcohol,  
 5 éter, benceno y cloroformo que funde a 188°C, / α /<sub>D</sub><sup>20</sup> =  
 +39° (c = 0,8%, dimetilformamida).

Análisis : C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N = 329,42  
 Calculado : C % 72,92 H % 8,26 N % 4,25  
 Encontrado: 72,8 8,3 4,2

10 Este producto no está descrito en la bibliogra-  
 fía.

Ejemplo V: Preparación del  $\triangle$ <sup>2'</sup>-isoxazolino  
 (4',5'-16,17)3,17 <sup>4D</sup>β-dihidroxi 13 be-  
 ta-etil gona 1,3,5(10)-trieno, I, con  
 15 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H y Z = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Etapas A: Preparación del β-hidroxi 13 beta-etil  
16-formil 17-oxo gona 1,3,5(10)-trieno,  
 III, con R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H y Z = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

20 Se introducen 1,48 g de β-hidroxi 17-oxo 13 be-  
 ta-etil gona 1,3,5(10)-trieno, II, con R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H y Z =  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, en 120 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, después se añaden  
 13,5 cm<sup>3</sup> de formiato de etilo, 6 g de hidruro de sodio al  
 25 50% en aceite, 30 cm<sup>3</sup> de benceno, y 0,2 cm<sup>3</sup> de metanol an-  
 hidro.

Se agita la suspensión así formada bajo atmósfe-  
 ra de nitrógeno a la temperatura ambiente durante una no-  
 che, después se calienta a reflujo durante 2 horas y media.  
 Se añade después de enfriamiento una mezcla de agua y de  
 30 hielo, se decanta la fase acuosa que contiene la sal de so

23 JUN 1966

5 dio del derivado formilado, se lava con éter etílico y después con éter de petróleo. Se reúnen las fases acuosas, se acidifica con ácido clorhídrico 4N y se agita durante 1 hora. Se filtra con succión el producto formado, se lava con agua y se seca. Se recogen 1,38 g de 3-hidroxi 13 beta-etil 16-formil 17-oxo gona 1,3,5(10)-trieno, III, con  $R_1 = R_2 = H$  y  $Z = C_2H_5$ , p. de f. = 100-110°C. Producto de color blanco, soluble en los álcalis diluidos acuosos y en cloroformo, insoluble en agua.

10 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B : Preparación del  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17)3,17-dihidroxi 13 beta-etil gona 1,3,5(10)-trieno, I, con  $R_1 = R_2 = H$  y  $Z = C_2H_5$ .

15 Se introducen 1,28 g de acetato de sodio y 0,4 g de clorhidrato de hidroxilamina en 10 cm<sup>3</sup> de etanol, se agita la suspensión durante algunos minutos a 40°C, después se añaden 1,276 g de 3-hidroxi 13 beta-etil 16-formil 17-oxo gona 1,3,5(10)-trieno, III, con  $R_1 = R_2 = H$  y  $Z = C_2H_5$ , en 10 cm<sup>3</sup> de etanol. Se calienta la mezcla de reacción al reflujo durante 1 hora, después se concentra bajo vacío, se añade agua, se agita y se filtra con succión el producto formado. Se lava con agua, se seca y se purifica por cromatografía del producto sobre gel de sílice, siendo el disolvente de elución la mezcla benceno-etanol-dioxano (36:4:5). El producto así purificado es disuelto seguidamente en acetato de etilo en caliente, se filtra, se concentra hasta pequeño volumen y se obtiene una prime



ra cosecha de 270 mg de  $\Delta^{2'}$ -isoxazolino (4',5'-16,17)  
3,17  $\beta$ -dihidroxi 13 beta-etil gona 1,3,5(10)-trieno, I,  
con  $R_1 = R_2 = H$  y  $Z = C_2H_5$ ; el producto funde a 208-210°C,  
 $[\alpha]_D^{20} = +96 \pm 3$  ( $c = 0,5\%$ , dimetilformamida).

5 Análisis :  $C_{20}H_{25}O_3N = 327,41$   
Calculado : C % 73,37 H % 7,70 N % 4,28  
Encontrado : 73,3 7,8 4,4

10 Por evaporación hasta sequedad de las aguas ma-  
dres se puede obtener una segunda cosecha del producto,  
que, después de recristalización en metanol, funde igual-  
mente a 208-210°C. Se recuperan así 225 mg de producto.

15 Este nuevo compuesto se presenta bajo forma de  
cristales blancos, solubles en los álcalis diluidos acúo-  
sos, poco solubles en los alcoholes y cloroformo, insolu-  
bles en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-  
fía.

20 La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Francia, el 11 de Agosto de 1.965, bajo el nú-  
mero P.V. 28.020, se acoge a los beneficios del artículo  
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

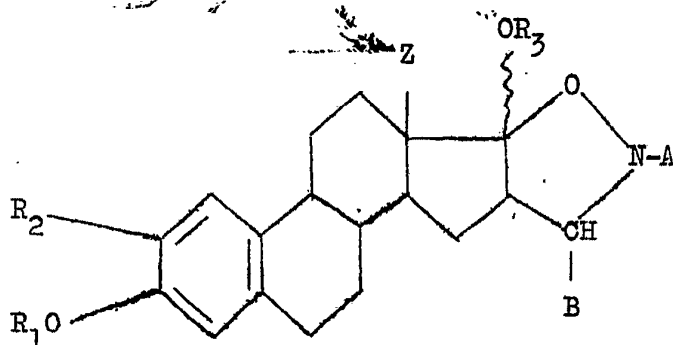
24 Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-

18-V-66

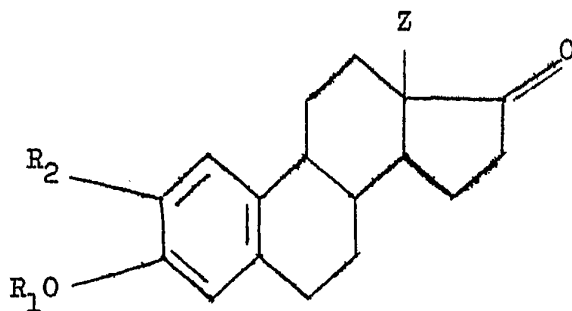


güentes:

1.- Un procedimiento de preparación de los 3,17 <sup>6</sup>-dihidroxi  $\square \triangle^{2'}$  o dihidro  $\square \square^{4',5'-16,17}$ -isoxazolino 13-Z gona 1,3,5(10)-trienos de fórmula general:



5 en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un radical alcoholo inferior;  $R_2$  representa hidrógeno o un átomo de halógeno;  $R_3$  representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior o un resto de ácido orgánico carboxílico; Z representa un radical alcoholo inferior que tiene preferentemente 1 a 4  
10 átomos de carbono; A y B representan cada uno un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace carbono-nitrógeno con la restricción de que cuando  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno y  $R_1$  y Z representan un grupo metilo, A y B representan siempre hidrógeno, caracterizado porque se hace  
15 reaccionar un formiato de alcoholo con un 17-oxo gonatrieno de la siguiente fórmula general:



en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un radical alcoholo inferior,  $R_2$  representa hidrógeno o un átomo de halógeno y  $Z$  un radical alcoholo inferior que tiene preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, después se trata el derivado  
5 16-hidroximetilénico resultante con hidroxilamina para obtener un  $\Delta^{2'}$  (4',5'-16,17)-isoxazolino 17  $\gamma$ -hidroxi  
13-Z gona 1,3,5(10)-trieno, el cual por acción de un halogenuro de alcoholo inferior o de un derivado funcional de un ácido carboxílico proporciona el éter o el éster en 17  
10 deseado o, por reducción, proporciona el compuesto dihidrogenado correspondiente.

2.- Un procedimiento de preparación de los 3,17  $\gamma$ -dihidroxi  $\Delta^{2'}$  o dihidro  $\Delta^{2'}$  (4',5'-16,17)-isoxazolino 13-Z gona 1,3,5(10)-trienos.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

23



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

Madrid, 23 JUL 1959

P. A.

Alberto de Elizabura  
Por Poder

G.D.S.

18-V-66



23.11.19

