

355911

P - 38.850

PHN 3227 C

31 JUL 1968

Memoria descriptiva



31 JUL 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en España por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN

entidad / ~~de nacionalidad~~ holandesa

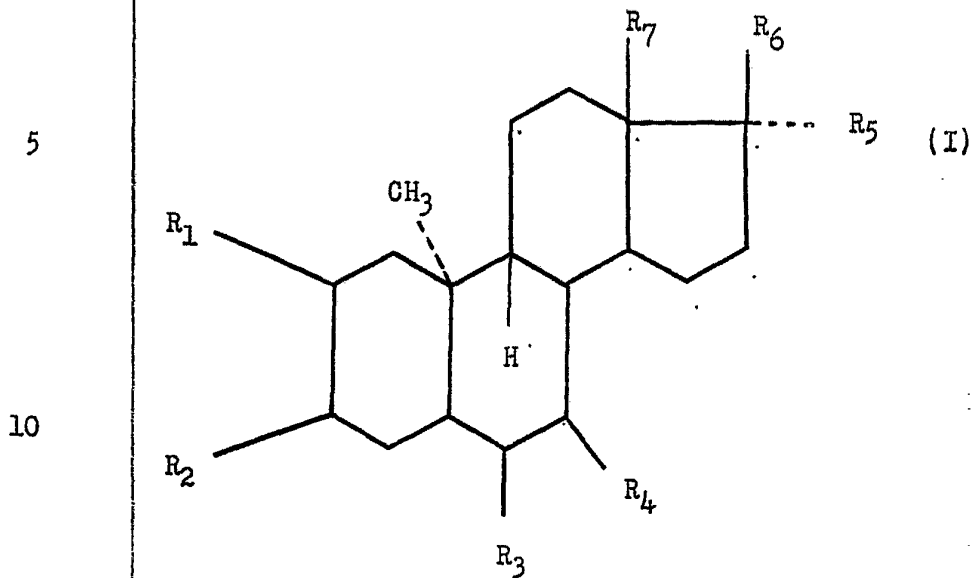
con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda

por: "METODO DE OBTENCION DE NUEVOS 9  $\beta$  , 10  $\alpha$  ESTEROI  
DES" (Clase Internacional C07c)

15-7-68



La presente invención se refiere a 9 beta.  
10 alfa-esteroides de fórmula general



en la cual

15  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2 metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro-,

3-ceto-1,4-bidehidro,

3-ceto-4,6-bidehidro-,

20 3-ceto-1,4,6-tridehidro-,

3-OR-4-dehidro-,

3-OR-4,6-bidehidro-,

3-OR'-3,5-bidehidro-,

o un 3-OR'-2,4,6-tridehidro,

25 en que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o acilo, y

R' es un grupo alquilo o acilo,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

30  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metil-



leno,

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxilo o aciloxilo,

5

R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado,

un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> eterificado o esterificado, y

10

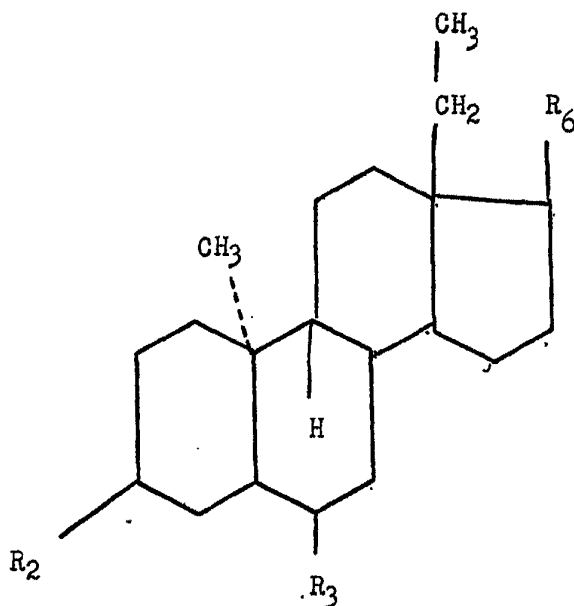
R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alqueno, conteniendo cada grupo de 2 a 3 inclusive, átomos de carbono.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen actividades farmacológicas interesantes. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen una actividad progestatoria. Esto es válido especialmente para aquellos compuestos de la fórmula (I) en que R<sub>7</sub> representa un grupo etilo, y que presentan una actividad progestatoria pronunciada.

15

Se ha encontrado que, muy en particular, los compuestos de la fórmula general

20



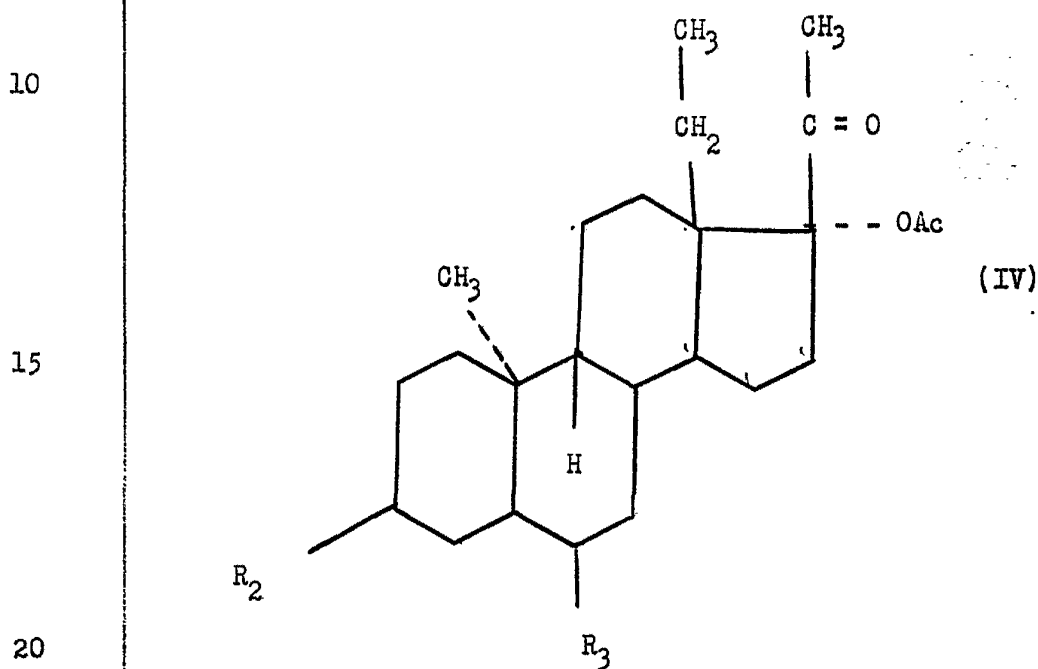
(III)

25

30



en la cual  $R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro-,  
 3-ceto-1,4-bidehidro-,  
 3-ceto-4,6-bidehidro-,  
 o un 3-ceto-1,4,6-tridehidro  
 $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno  
 o un grupo alquilo de bajo peso molecular,  
 y  $R_6$  representa un grupo acetilo o el grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ,  
 y compuestos de la fórmula general



en la cual  $R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro-,  
 3-ceto-4,6-bidehidro-,  
 o 3-ceto-1,4,6-tridehidro,  
 $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un  
 átomo de halógeno, y  
 OAc representa un grupo aciloxi,

muestran propiedades farmacológicas favorables y útiles.

Tienen propiedades excelentes los siguientes:

- 1.- Compuestos de la fórmula general III precedente-  
 mente citada, en que



$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro-,  
3-ceto-4,6-bidehidro-,  
o 3-ceto-1,4,6-tridehidro,

5

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de  
halógeno,

$R_6$  representa un grupo acetilo o el grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ .

2.- Compuestos de la fórmula general precedente III,  
en que

10

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, o  
3-ceto-4,6-bidehidro,

$R_3$  representa un grupo metilo, y

$R_6$  representa un grupo acetilo.

3.- Compuestos de la fórmula general IV, precedentemente  
indicada, en que

15

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro, o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de  
cloro, y

20

OAc significa un grupo acetoxi o un grupo aciloxi  
conocido por inducir una actividad prolongada.

25

Ejemplos de grupos aciloxi capaces de inducir una activi-  
dad prolongada en los esteroides de la fórmula IV, repre-  
sentada precedentemente, son: grupos aciloxi derivados  
de ácidos monocarboxílicos alifáticos que contienen de  
4 a 12 átomos de carbono y 3-(p-butoxifenil)-propionoxi.

Se hace mención particular de la lista siguiente  
de compuestos de acuerdo con la presente invención, que  
resultaron con propiedades útiles:

18-metil 9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

30

18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4-ene-3,20-diona,



- 18-metil-20-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dien-3-  
ona,
- 17-acetato de 17 alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-  
pregna-4,6-diene-3,20-diona
- 5 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona,  
17-acetato de 6-cloro-17 alfa-hidroxi-18-metil-9 beta,  
10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona,  
3-acetato de 3-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-  
dien-20-ona,
- 10 17-acetato de 6-cloro-17 alfa-hidroxi-18-metil 9 beta,  
10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona,  
6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-  
diona,  
6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-  
15 diona,  
6-beta-cloro-18-metil-9 beta,10 alfa-pregna-1,4-diene-3,20-  
diona,  
6-beta-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4-ene-3,20-  
diona,
- 20 6-fluor-18-metil-9 beta, 10 alfa,pregna-4,6-diene-3,20-  
diona,  
6-bromo-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-  
diona,  
6-cloro-17 alfa-metoxi-18-metil-9 beta, 10 alfa,pregna-  
25 4,6-diene-3,20-diona,  
6-alfa-metil-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-  
diona,  
6-metil-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-  
diona,
- 30 6,7-metileno-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-

31



diona,

6 alfa-cloro-6,7-metileno-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona,

5

6,7-metileno-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4-diene-3,20-diona,

17-acetato de 17 alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona,

3,17-diacetato de 3,17-dihidro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-dien-20-ona,

10

18-etil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona,

18-etil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona,

18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona,

18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona.

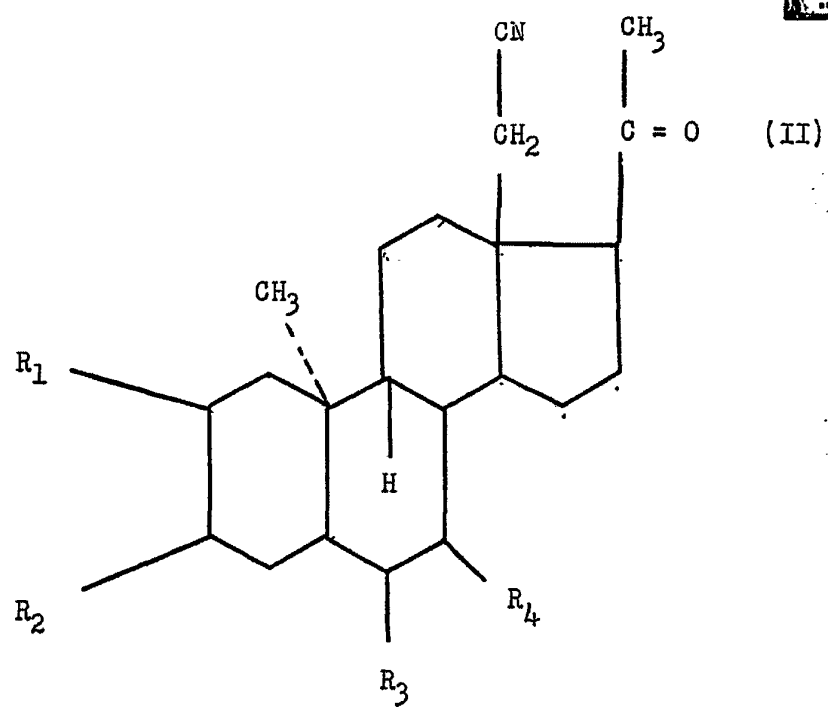
15

Debido a sus propiedades, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser usados como agentes progestativos. En esta relación debería mencionarse que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser usados de la misma manera y para los mismos fines que los agentes progestatorios conocidos. Así, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden encontrar aplicación, por ejemplo, en el tratamiento de desórdenes climatéricos, de amenorrea primaria y secundaria como agentes contraceptivos y para el mantenimiento del embarazo.

20

25

La presente invención se refiere además a compuestos de la fórmula general



en que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo 1,2-metileno,

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
 3-ceto-1,4-bidehidro,  
 3-ceto-4,6-bidehidro. o  
 3-ceto-1,4,6-tridehidro,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular y,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno.

Estos compuestos son productos intermedios muy interesantes en la preparación de los compuestos de la fórmula general I, indicada precedentemente, presentando estos últimos compuestos las propiedades farmacológicas útiles, ya mencionadas.

Ejemplos de los compuestos intermedios de acuerdo

30  
15-7-68

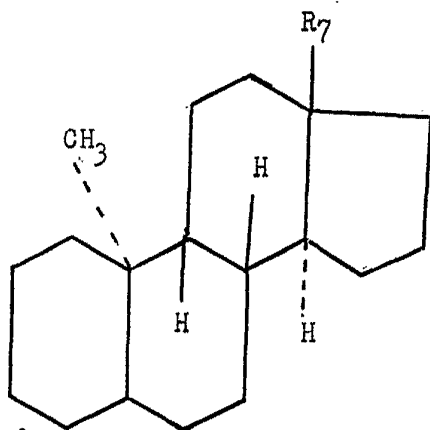


con la presente invención son:

18-ciano-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona,  
 18-ciano-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona,  
 18-ciano-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20 diona,  
 5 6-fluor-18-ciano- 9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-  
 diona.

Los nuevos esteroides de acuerdo con la presen  
 te invención se describen como 9 beta, 10 alfa-esteroides  
 para indicar en que átomo de carbono (9 y10) la configu-  
 10 ración estereo difiere de la correspondiente a los este-  
 roides normales y en que sentido (9 beta, 10 alfa-en con-  
 traposición a la configuración 9 alfa, 10 beta de los es-  
 teroides normales).

La configuración estereo-química en los átomos  
 15 de carbono 8, 9, 10, 13 y 14 de los compuestos de acuerdo  
 con la presente invención es la misma que en la dihidroiso-  
 lumisterona. Castells et al han demostrado que la dihidro-  
 isolumisterona tiene la configuración 8 beta, 9 alfa, 10  
 alfa, 13 beta y 14 alfa (Proc. of the Chemical Society,  
 20 1958, página 7).



30 En la fórmula estructural precedente la posi



ción beta en los átomos de carbon 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 substituyentes en los otros átomos de carbono puede ser ya sea alfa, beta o planar. Si un átomo de carbono o un substituyente en estos otros átomos de carbono se encuentra en una de estas posiciones está indicado solo por el nombre químico y no por las fórmulas químicas, con excepción de los casos en que esto se indica precisamente mediante una línea punteada que siempre se refiere a la configuración alfa.

Cuando  $R_3$  representa un grupo alquilo de bajo peso molecular dicho grupo contiene de 1 a 6, inclusive, átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo o propilo. Cuando  $R_2$  representa un sistema que contiene un grupo alcoxi, el grupo alcoxi preferentemente es un grupo alifático o alifático-aromático mixto o alifático-alicíclico mixto. Como tal pueden mencionarse metoxi-, etoxi-, propoxi, butoxi terciario, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y benciloxi. Cuando  $R_2$  representa un grupo aciloxi, dicho grupo preferentemente es el grupo aciloxi de un ácido monocarboxílico alifático que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, y especialmente de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales ácidos carboxílicos son: ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico y ácido valérico.

Cuando  $R_5$  representa un grupo alcoxi, dicho grupo preferentemente es un grupo alifático, alifático-aromático mixto o un grupo alifático-alicíclico mixto.

También pueden mencionarse los mismos ejem-



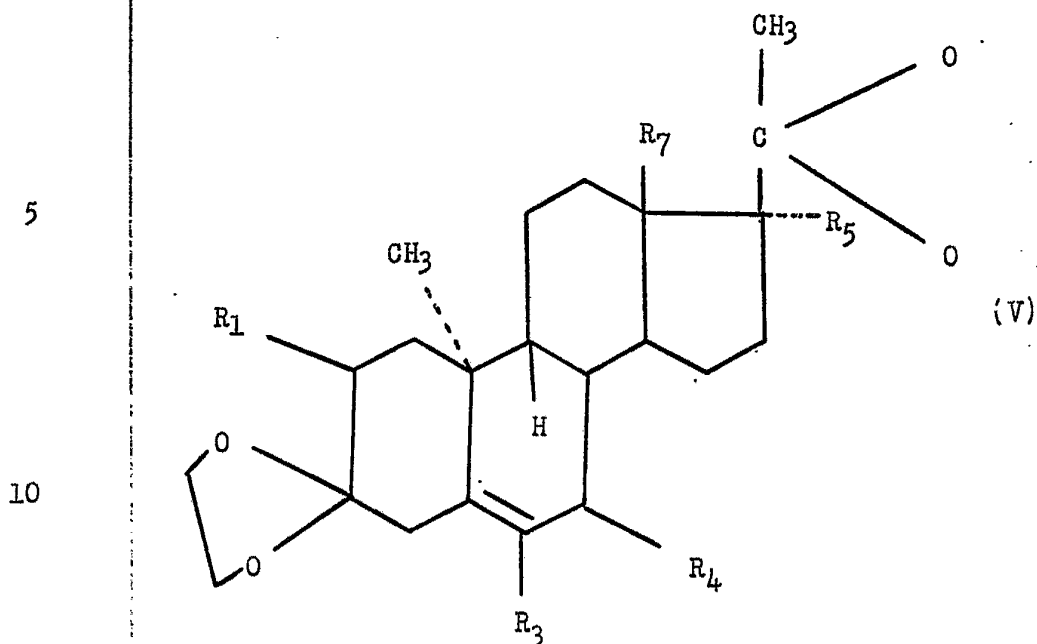
plos como en el penúltimo párrafo, además ciclopentil-eniloxi-, 1'-etoxi-ciclopentiloxi- y tetrahidro-pirani-  
xi.

5                    Cuando  $R_5$  representa un grupo aciloxi, di-  
cho grupo preferentemente contiene de 1 a 20 átomos de  
carbono. La parte acilo del grupo aciloxi preferentemente  
es el grupo acilo de ácido mono-, di- o tricarboxílico  
alifático, saturado o no, un ácido carboxílico alifático-  
aromático mixto, un ácido carboxílico aromático, un ácido  
10 monocarboxílico alicíclico saturado o no saturado, un  
ácido monocarboxílico alifático-alicíclico mixto, satu-  
rado o no, especialmente aquellos que tienen de 1 a 6 áto-  
mos de carbono. Ejemplos de grupos aciloxi sin: formoxi,  
acetoxi, propionoxi, butiroxi, los grupos aciloxi del  
15 ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido  
enantoico, ácido undeciloico, ácido caproico, ácido pi-  
váltico, ácido succínico, ácido malónico, ácido cítrico,  
ácido benzoico, ácido hexahidrobenzoico, ácido fenilacé-  
tico, ácido p-hexiloxifenilpropiónico, ácido beta-ciclo-  
20 pentilpropiónico y ácido beta-ciclohexil-propiónico.

                  Cuando  $R_6$  representa un grupo acetilo  
hidroxilado esterificado o un grupo  $-CH(OH)-CH_3$ , el gru-  
po éster preferentemente es derivado de un ácido tal como  
ha sido definido precedentemente para  $R_5$ .

25                    Los compuestos de acuerdo con la presente  
invención pueden ser preparados de los esteroides 9 beta,  
10 alfa usando las técnicas ya conocidas. En particular,  
los compuestos de acuerdo con la presente invención pue-  
den ser preparados por métodos caracterizados porque

3                    a.-                    Un compuesto de la fórmula



en la cual

15

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

20

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi, y

25

$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo que contiene de 2 a 3 átomos de carbono,

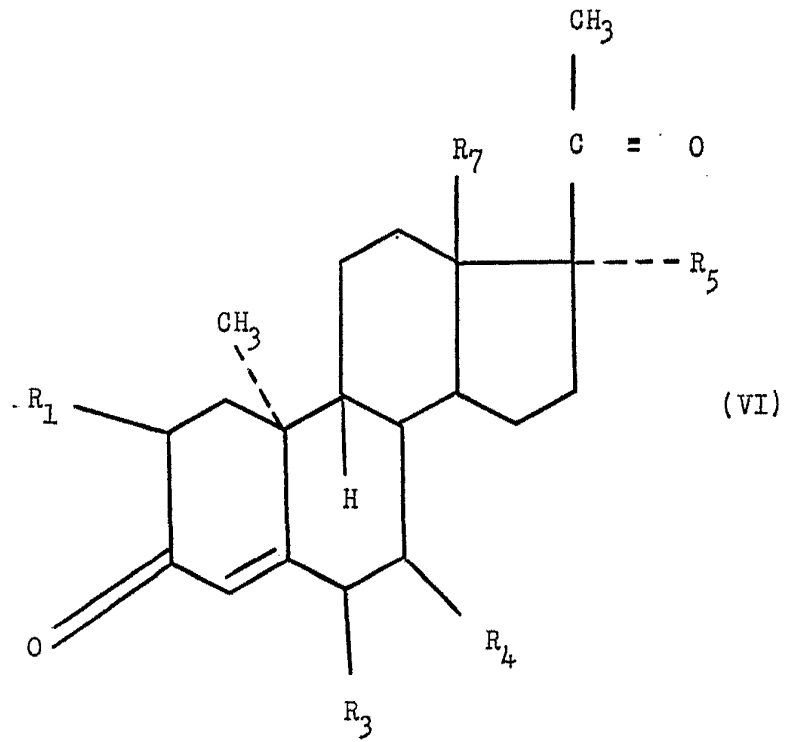
es decetalizado en los átomos de carbono 3 y 20 para producir un compuesto de la fórmula

15-7-68



5

10



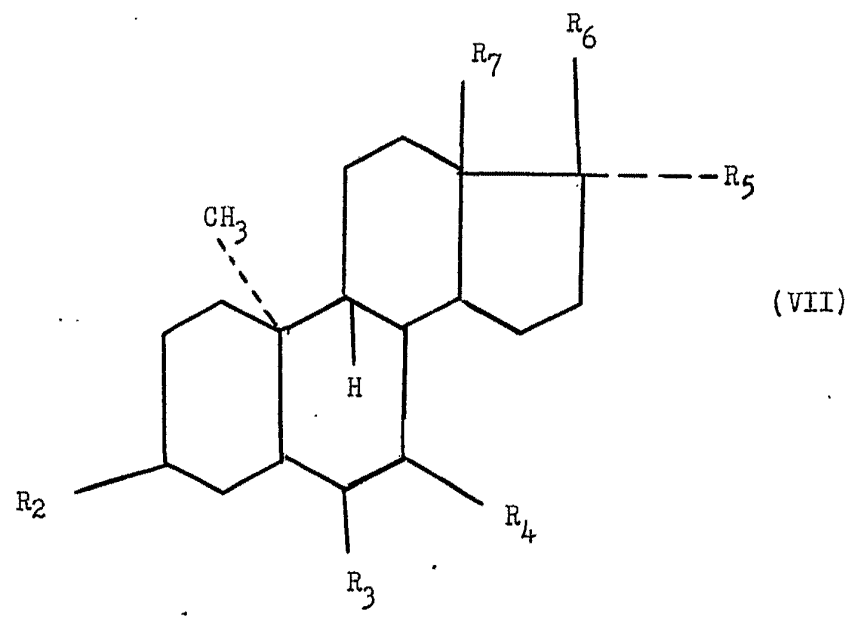
15

en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_7$  tienen los significados precedentes.

b.- Un compuesto de la fórmula

20

25



30

en la cual



$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular;

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

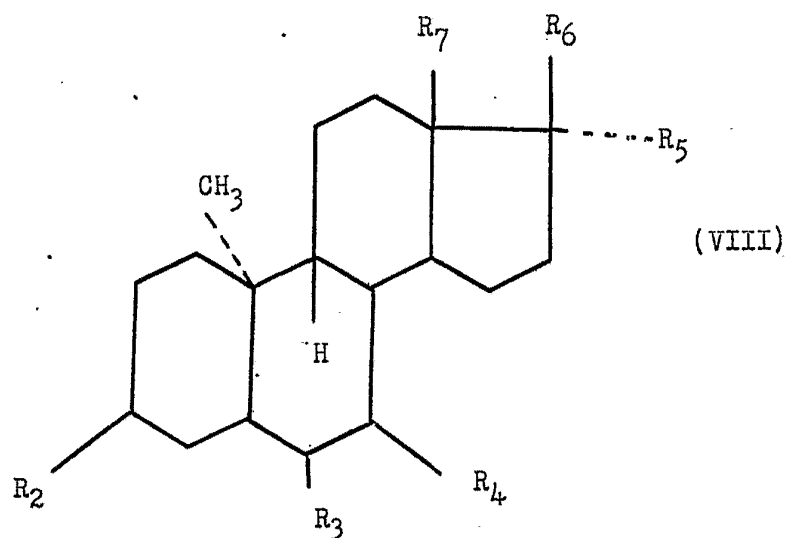
$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado esterificado o eterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$  eterificado o esterificado, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,

es sometido a una 1-dehidrogenación microbiológica.

c.- Un compuesto de la fórmula





en la cual

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno o un grupo alquilo de bajo  
peso molecular

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un gru-  
po 6,7-metileno,

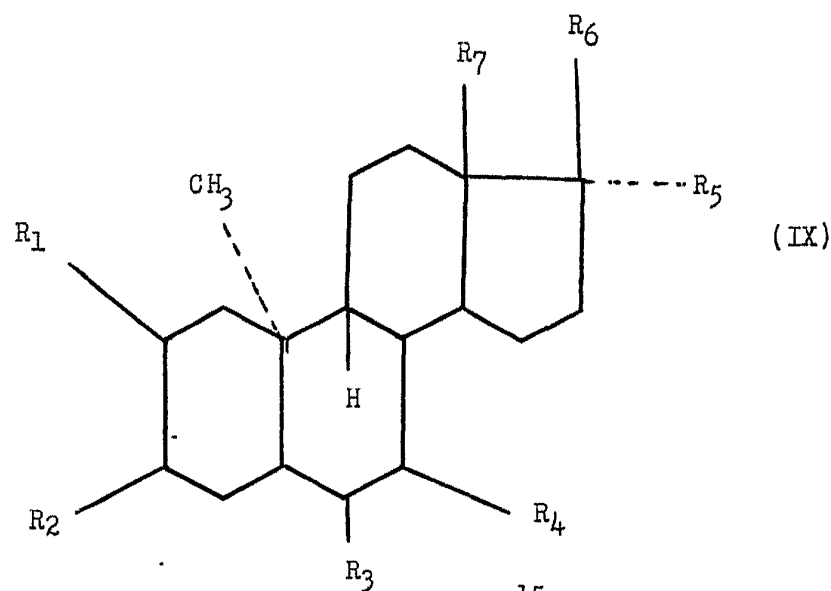
$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  
hidroxi, alcoxi o aciloxi,

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo  
acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hi-  
droxilado eterificado o esterificado, un  
grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$   
eterificado o esterificado, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueni-  
lo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de  
carbono

es sometido a una 1,2-dehidrogenación directa.

d.- Un compuesto de la fórmula





en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de halógeno,

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro,

5 R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

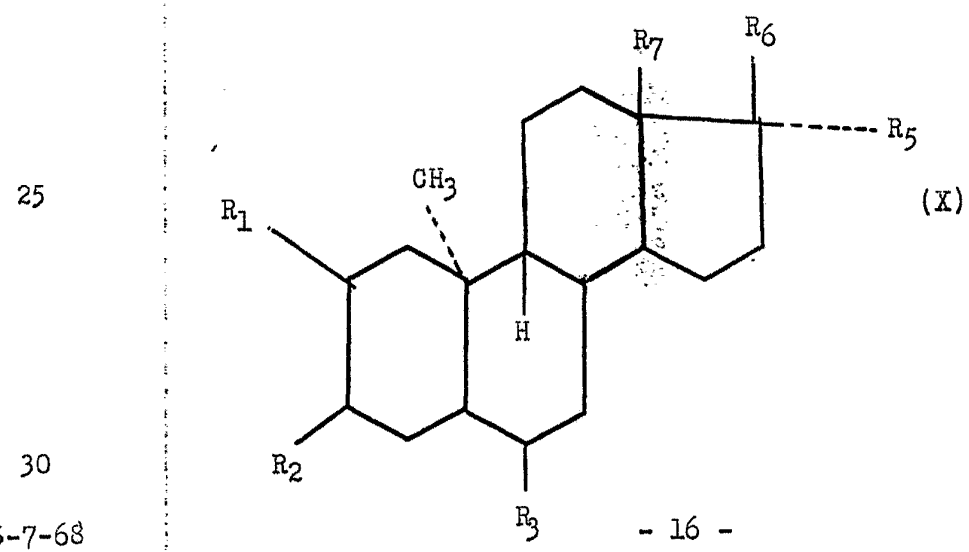
10 R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> eterificado o esterificado, y

15 R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alquenilo, teniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,

20 es sometido a una 1,2-dehidrohalogenación selectiva.

e.- Un compuesto de la fórmula





en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno,  
o un grupo 1,2-metileno,

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un  
átomo de halógeno o un grupo alquilo de  
bajo peso molecular.

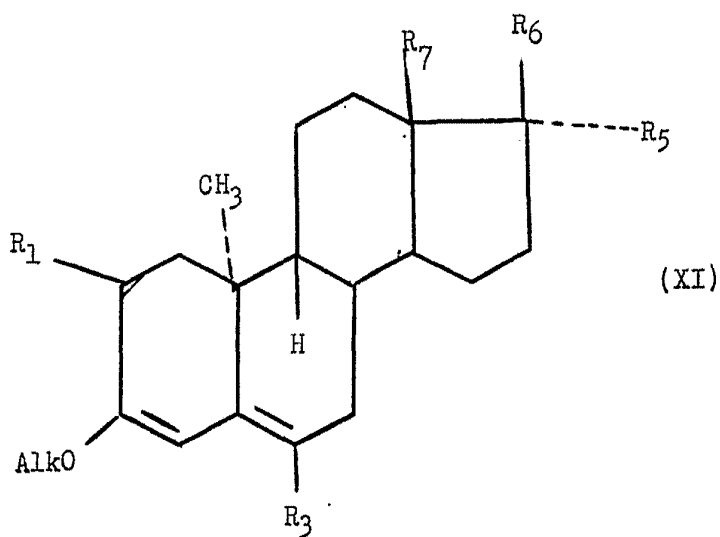
R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un gru-  
po hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo  
acetilo hidroxilado, un grupo acetilo  
hidroxilado eterificado o esterificado,  
un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub>  
eterificado o esterificado, y

R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo, o alqueni-  
lo, teniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de  
carbono,

es sometido a una 6,7-dehidrogenación directa

f.- Un compuesto de la fórmula





en la cual

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno, o un grupo 1,2-metileno,

5

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

10

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado,

15

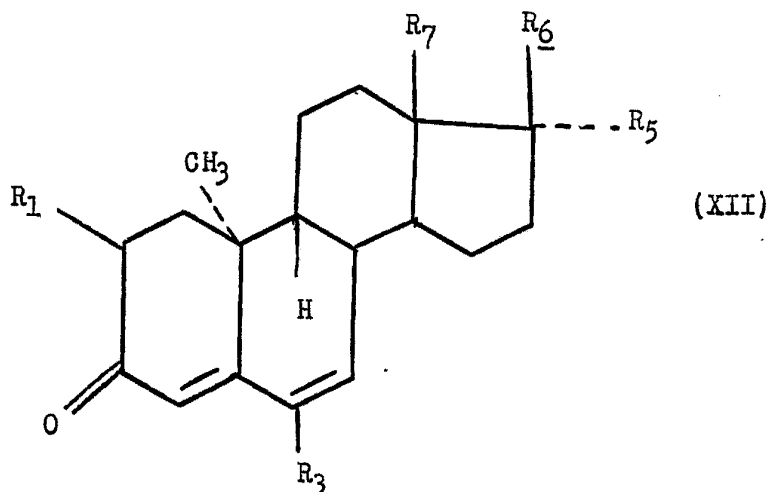
$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenoilo, teniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, y

Oalk representa un grupo alcoxi,

20

es sometido a una reacción con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, benzoquinona sustituida con halógeno, dióxido de manganeso o butilcromato terciario, para producir un compuesto de la fórmula

25



30

15-7-68



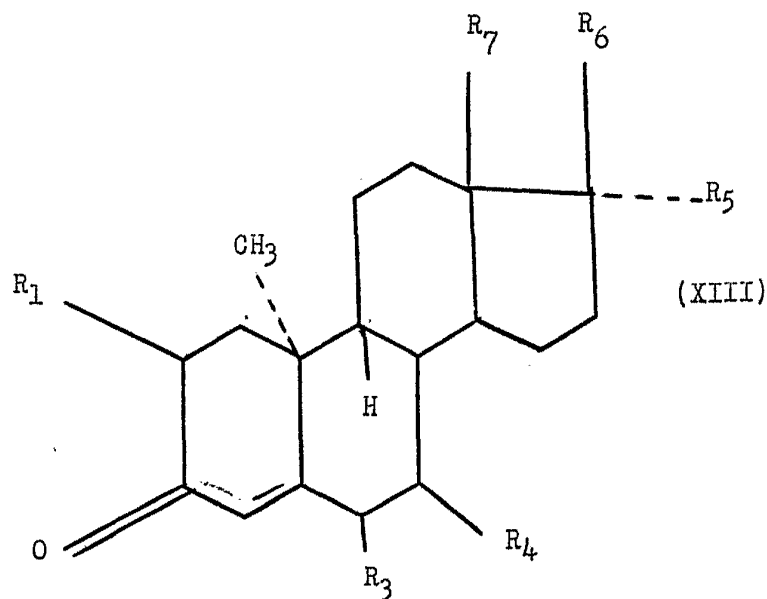
en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados precedentes,

g.- Un compuesto de la fórmula

5

10

15



en la cual

20

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular, con lo que el átomo de carbono en la posición 6 contiene al menos un átomo de hidrógeno,

25

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí, alcoxi o aciloxi,

30

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo

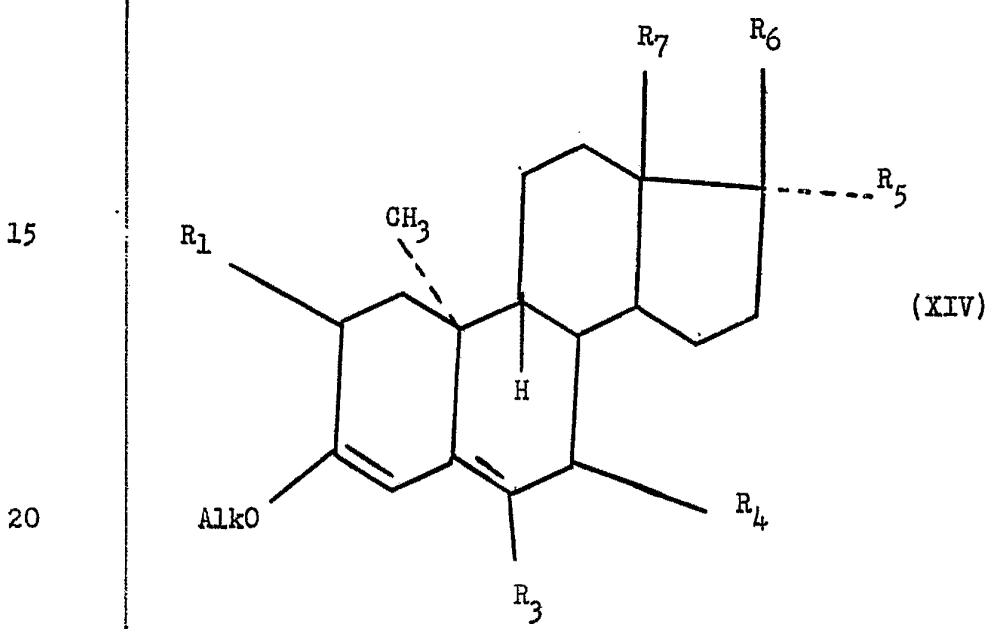
31 JUN 1968



hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado  
eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$   
o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esteri-  
ficado, y

5  $R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo, con  
teniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de car-  
bono,

es sometido a una reacción de enoletterificación del átomo  
de oxígeno ceto en el átomo de carbono 3 para producir un  
10 compuesto de la fórmula



en la cual

25  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
1,2-metileno,

$R_3$  representa en combinación con  $R_4$  un grupo  
6,7-metileno, o  $R_3$  representa un átomo de  
hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo  
alquilo de bajo peso molecular, y

30  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno,  
 $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo



5

hidroxi, alcoxi, o aciloxi,

R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> eterificado o esterificado,

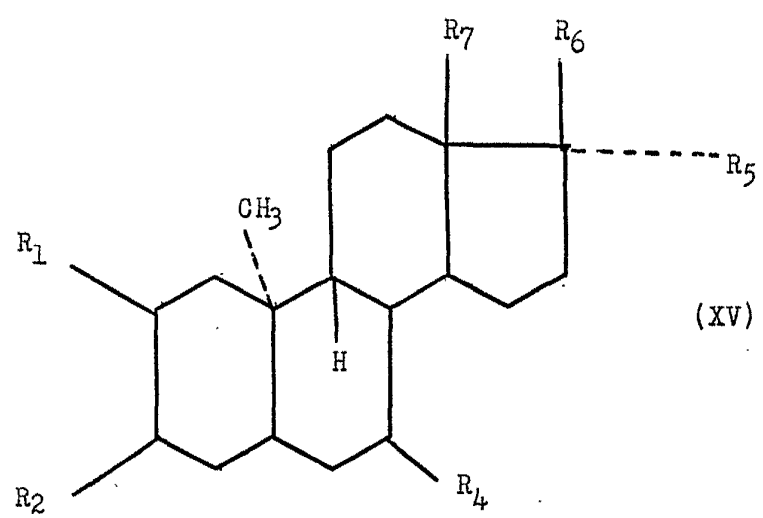
R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alquenilo, teniendo cada grupo de 2 a 3 inclusive, átomos de carbono, y

10

OAlk representa un grupo alcoxi.

h.- Un compuesto de la fórmula

15



20

en la cual

25

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro, 3-aciloxi-3,5-bidehidro, o

3-ceto-4-dehidro,

30

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo

15-7-68



6,7-metileno, con lo que el átomo de carbono en la posición 6 contiene al menos un átomo hidrógeno,

5

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,

10

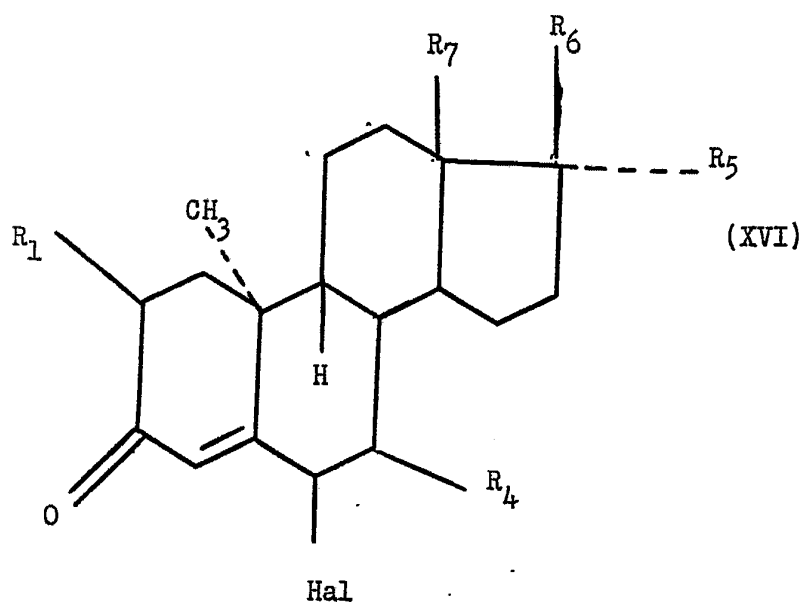
$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,

15

es sometido a una reacción de halogenación para introducir halógeno en el átomo de carbono 6, con lo que es producido un compuesto de la fórmula

20



25

30

en la cual

15-7-68



R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

5 R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> eterificado o esterificado,

10

R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3, inclusive átomos de carbono, y

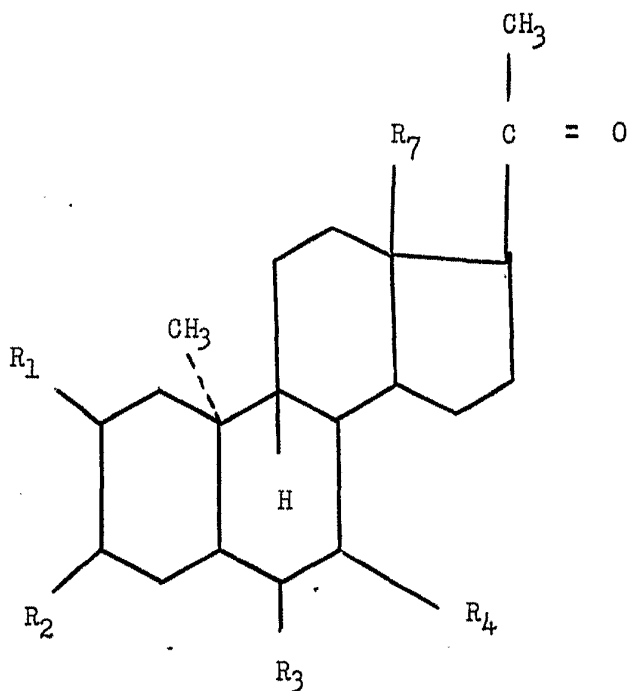
15

Hal representa un átomo de halógeno.

i.-

Un compuesto de la fórmula

20



25

(XVII)

30

en la cual



$R_1$  representa un átomo de hidrógeno, o un grupo  
1,2-metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro  
3-ceto-4,6-bidehidro,  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,  
3-OR-4-dehidro, o  
3-OR-4,6-bidehidro.

5

en que R representa un átomo de hidrógeno,  
un grupo alquilo o acilo

10

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso  
molecular

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
6,7-metileno, y

15

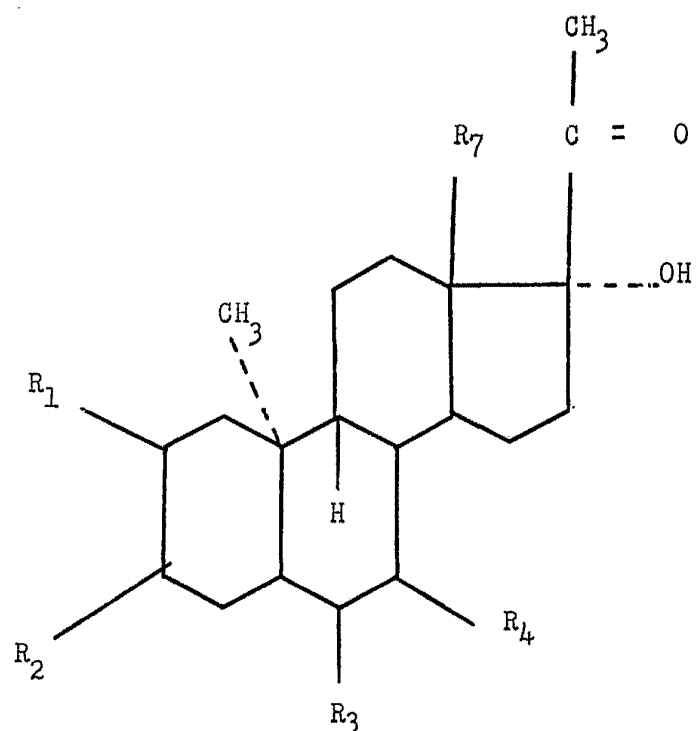
$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueno,  
conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de  
carbono,

es sometido a epoxidación seguida por una reacción con  
un halógeno-haluro, para producir el correspondiente  
compuesto 17 alfa-hidroxi-16-halógeno, seguida por  
una deshalogenación por medio de una reducción catalítica  
con níquel de Raney, para producir un compuesto de la  
fórmula

20

15-7-68

5



(XVIII)

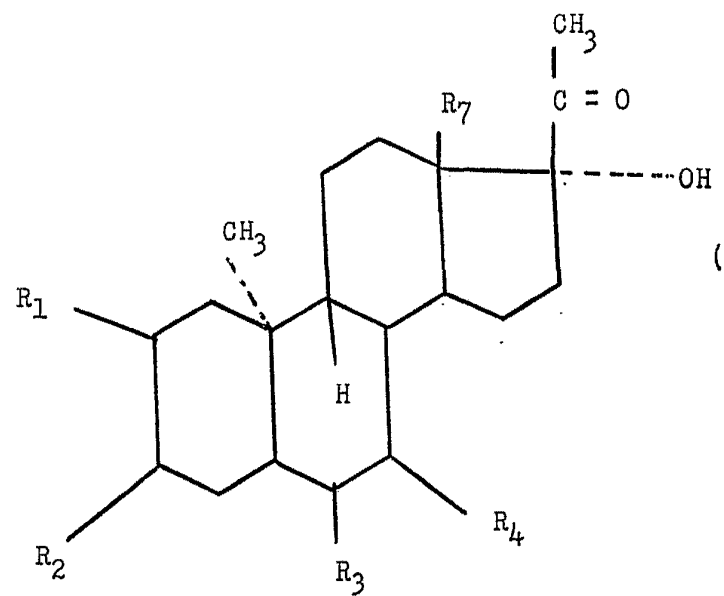
10

en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_7$  tienen los significados precedentes

15

j.- Un compuesto de la fórmula

20



(XIX)

25

en la cual

30

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo



1,2-metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,

3-ceto-1,4-bidehidro,

3-ceto-4,6-bidehidro,

3-ceto-1,4,6-tridehidro,

3-OR-4-dehidro,

3-OR-4,6-bidehidro,

3-OR'-3,5-bidehidro, o

3,-OR'-2,4,6-tridehidro,

en que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o acilo y

$R'$  es un grupo alquilo o acilo

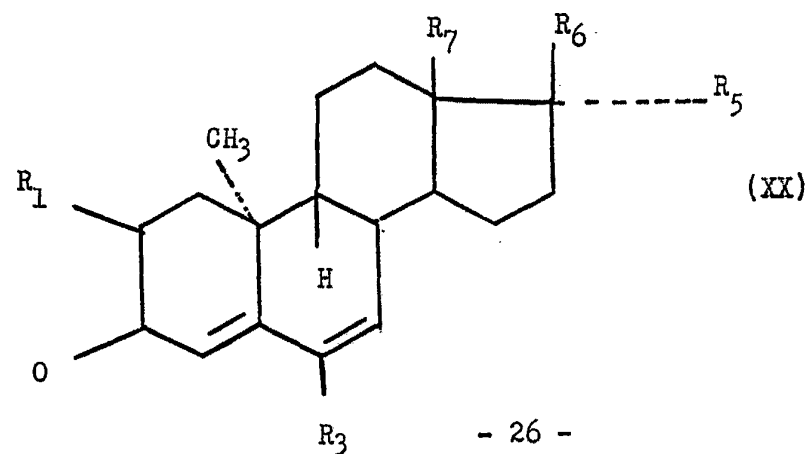
$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenoilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,

es sometido a una reacción de eterificación o esterificación en el grupo hidróxido en el átomo de carbono 17.

k.- Un compuesto de la fórmula



en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2 metileno,

5

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí, alcoxi o aciloxi,

10

R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> eterificado o esterificado, y

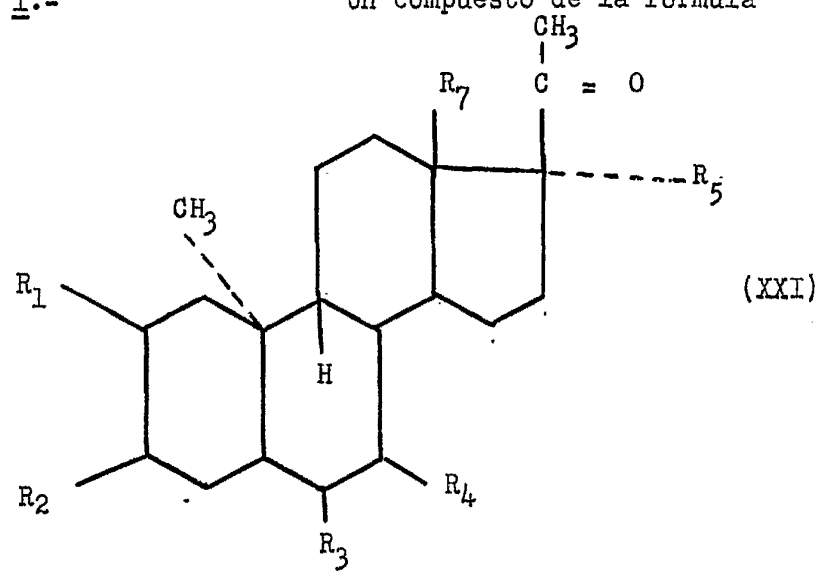
15

R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alquénico, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,

es hecho reaccionar con metiluro de dimetilsulfoxonio para producir el correspondiente 6 beta, 7 beta-metileno-9 beta, 10 alfa-esteroide.

20

1.- Un compuesto de la fórmula



25

30  
15-7-68

en la cual



$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
1,2-metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro, o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso  
molecular,

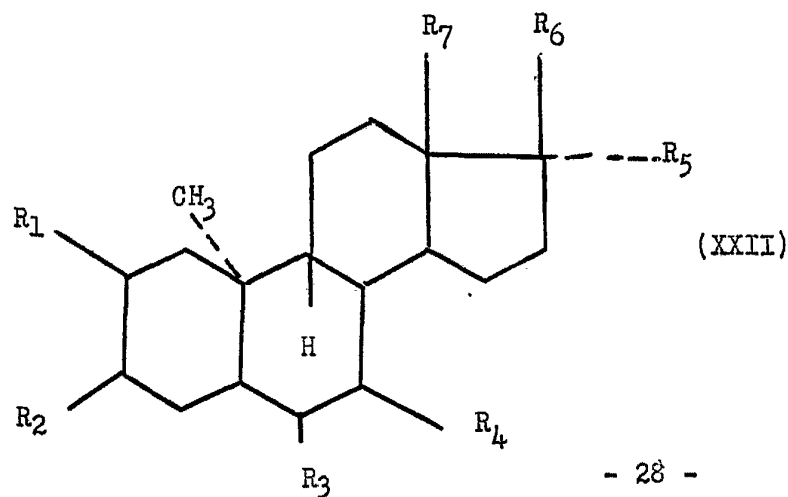
$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
6,7-metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  
hidroxi, alcoxi o aciloxi, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo, con-  
teniendo cada grupo de 2 a 3, inclusive, átomos  
de carbono,

es sometido a una reacción de reducción para convertir  
al átomo de oxígeno 20 ceto en un grupo 20-hidroxi, se-  
guida por la oxidación del grupo 3-hidroxi intermediaria-  
mente formado.

m.- Un compuesto de la fórmula





en la cual

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
1,2-metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro,  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,  
3-OR-4-dehidro,  
3-OR-4,6-bidehidro  
3-OR'-3,5-bidehidro, o  
3-OR'-2,4,6-tridehidro

5

10

en que

R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o  
acilo, y

15

R' es un grupo alquilo o acilo

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de  
halógeno o un grupo alquilo de bajo peso  
molecular,

20

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un gru-  
po 6,7-metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  
hidroxi, alcoxi, aciloxi,

$R_6$  representa un grupo acetilo hidroxilado o  
un grupo  $-CH(OH)-CH_3$  y

25

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueni-  
lo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de  
carbono,

30

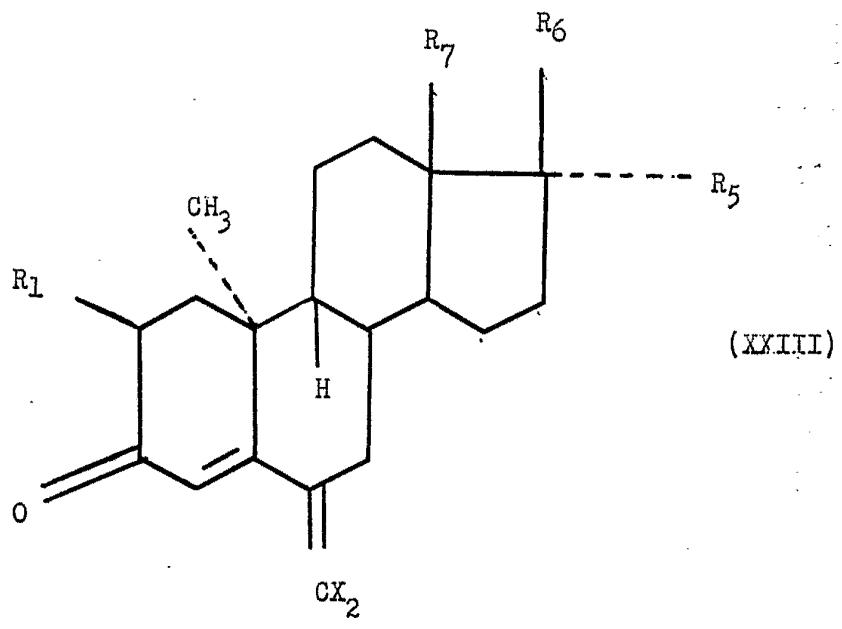
es sometido a una reacción de eterificación o esterifica-  
ción del grupo hidroxi del sustituyente  $R_6$ .

n.- Un compuesto de la fórmula

5

10

15



en la cual

20

25

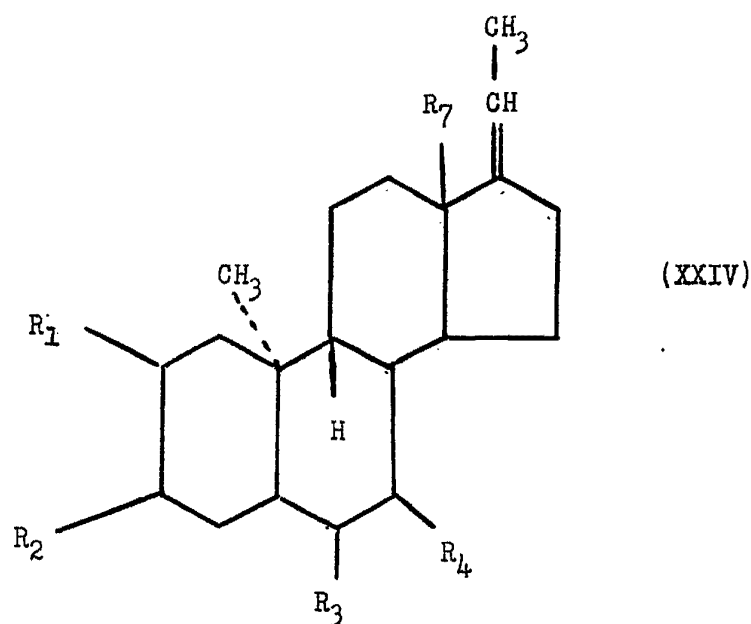
30

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,
- R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> eterificado o esterificado,
- R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alquilenilo, teniendo cada grupo de 2 a 3, inclusive, átomos de carbono, y
- X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, elegido del grupo que contiene



un átomo de cloro o un átomo de bromo,  
es hidrogenado catalíticamente para producir el corres-  
pondiente 6-metilo esteroide.

Q.- Un compuesto de la fórmula



en la cual

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
1,2-metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro, o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

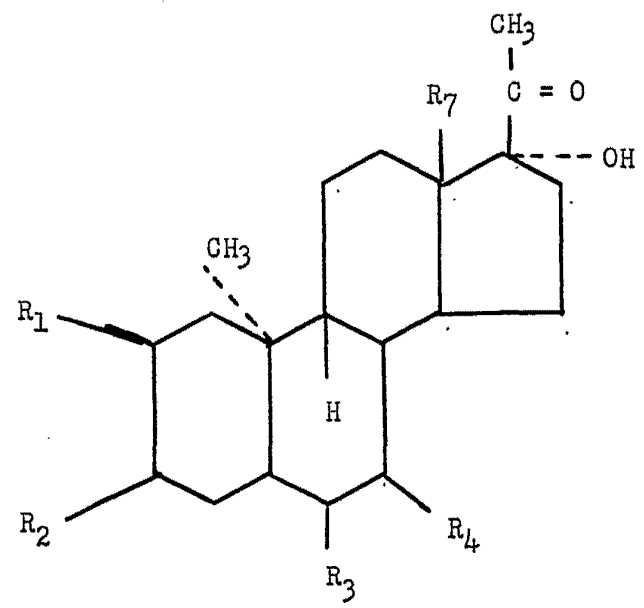
$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso  
molecular,

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
6,7-metileno,

$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo,  
conteniendo cada grupo de 2 a 3 inclusive,

átomos de carbono,  
 es sometido a una reacción de oxigenación para producir  
 un compuesto de la fórmula

5



(XXV)

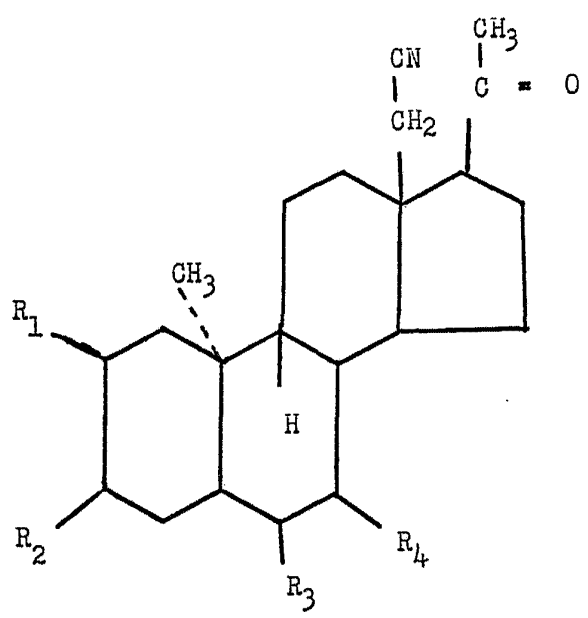
10

15

en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados  
 precedentemente indicados.

Los productos intermedios de acuerdo con la presente  
 invención y representados por la fórmula

20



(II)

25

30

en la cual



$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
1,2 metileno

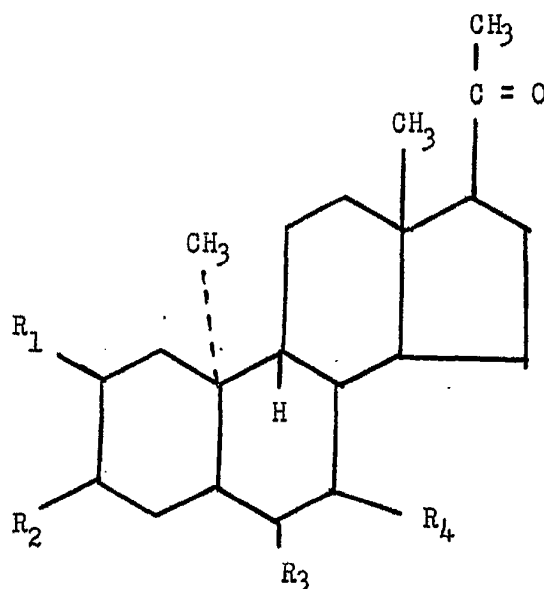
$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso  
molecular, y

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
6,7-metileno,

pueden ser preparados de acuerdo con los métodos cono-  
cidos para la preparación de compuestos análogos.

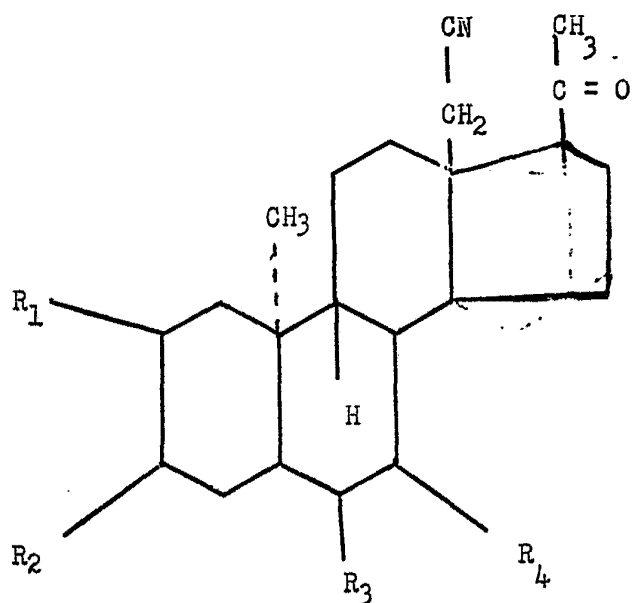
Así, los compuestos pueden ser prepa-  
rados por reacción de un compuesto de la fórmula



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados pre-  
cedentemente indicados, con HCN para producir el co-  
respondiente compuesto 20 hidroxí-20-ciano, seguido  
por irradiación en la presencia de yoduro y tetra ace-



tato de plomo para producir un compuesto de la fórmula



15 en la cual  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  tienen los significados precedentemente indicados.

Los métodos enumerados precedentemente pueden ser descriptos con mayores detalles a continuación, dándose en esta oportunidad un resumen de literatura de los métodos que son conocidos para la introducción de

20 substituyentes en esteroides. La expresión "esteroide" en tal resumen es usada para significar que los métodos conocidos han sido descriptos en la literatura en relación ya sea con esteroides normales o 9 beta, 10 alfa y para

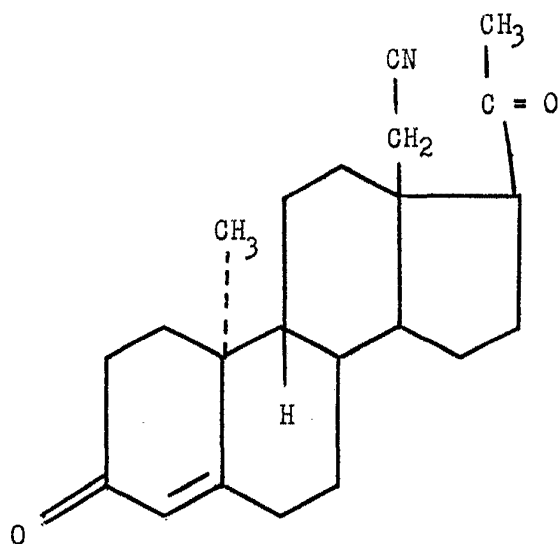
25 indicar que tales métodos pueden ser aplicados a 9 beta, 10 alfa esteroides para preparar los compuestos del presente invento. Las letras a-o, inclusive, se refieren a los párrafos a-o precedentes.

30 ad.a. La preparación de los productos de partida de la reacción descripta bajo a, puede ejemplificarse por el procedimiento siguiente:



Un compuesto de la fórmula

5  
10

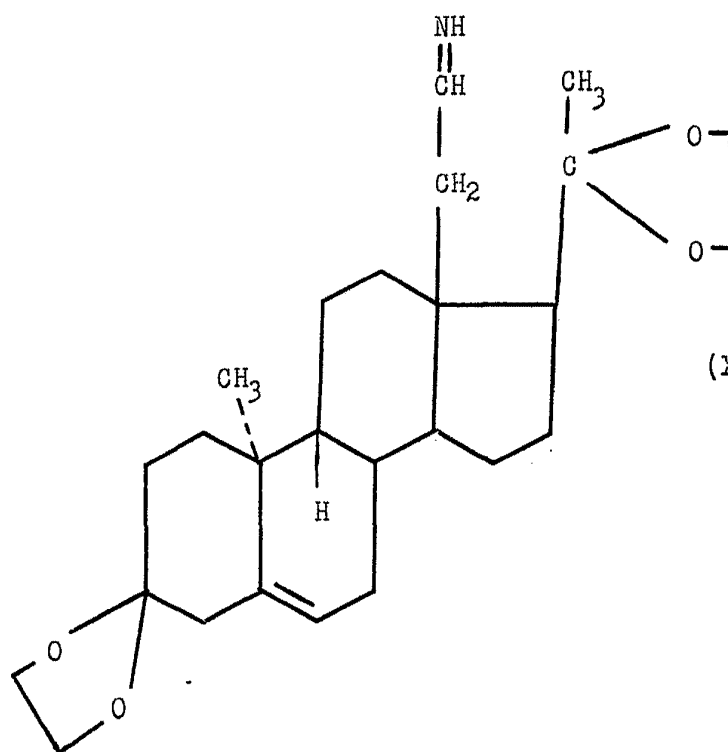


(XXVII)

15

es cetilizado con etilene glicol en presencia de un catalizador con lo que es producida la 5-dehidro-3,20-diona cetilizada correspondiente, seguido por la reacción con hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAH) para obtener un compuesto de la fórmula

20



(XXVIII)

25

30



Este compuesto aldimina puede ser convertido en los productos de partida deseados, sometiendo el referido compuesto a una reducción de Huang-Minlon, o mediante la hidrólisis del grupo aldimina en un grupo formilo, seguido por una  
5 reacción con trifenil-fosfina-metileno, con lo cual el átomo de oxígeno del grupo formilo es reemplazado por un grupo metileno, o por hidrólisis del grupo aldimina a un grupo formilo, reacción subsiguiente con trifenil-fosfina-metileno, seguida por hidrogenación catalítica.

10 La reacción de cetalización mencionada precedentemente puede llevarse a cabo a una temperatura de 50-150°C en presencia de un catalizador tal como ácido p-tolueno-sulfónico y preferentemente en un solvente, tal como hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno o una  
15 mezcla de hidrocarburos alifáticos y aromáticos. La reducción del compuesto nitrilo al compuesto aldimina (fórmula XXVIII) es realizada con hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL), en presencia de un solvente, tal como hidrocarburos alifáticos o aromáticos, por ejemplo tolueno, a una  
20 temperatura de reacción de -20° a +50°C, y preferentemente a una temperatura de -5° a +5°C.

El compuesto aldimina obtenida o puede ser hidrolizado al compuesto 18-formil correspondiente y luego sometido a una reducción Huan-Minlon con hidrazina para  
25 producir el compuesto 18-metilo, seguido por decetalización. La reducción Huang-Minlon se lleva a cabo en un solvente, tal como glicoles, por ejemplo etilen-glicol, bajo presión atmosférica y a una temperatura de 200-300°C. En una realización preferida del presente invento, el compuesto aldimina de la fórmula XXVIII es sometido directa-  
30

15-7-68




mente a la reducción Huang-Minlon y luego decetalizado para obtener 18-metil-9-beta, 10 alfa, pregn-4-ene-3,20-diona.

5 Para obtener 18 etilen-9 beta, 10 alfa-preg-4-ene-3,20-diona, el compuesto aldimina de la fór XXVIII puede ser hidrolizado y luego tratado con trifenil-fosfina-metileno, seguido por decetalización.

10 La reacción de los compuestos carbonilo con trifenil-fosfina-metileno es bien conocida (Fieser y Fieser, "Organic Chemistry", página 651). El compuesto 18-etilene esteroide puede ser preparado por hidrogenación del compuesto obtenido por la reacción con trifenil-fosfina-metileno, con anterioridad a la decetalización.

15 La literatura referente a la reacción de decetalización, la reducción DIBAH y la reducción de Huang-Minlon es la siguiente: J.J. Brown c.s. "Exp.", 18, 309 (1962); "J.A. Chem. Soc". 86, 2183 (1964); Patente holandesa 99,527 de N.V. Philips' Gloeilampenfabrieken.

20 L.J. Zakharkin e I.M. Khorline, "Dokl. Aka.Nauk" SSSR, 116, p. 422 (1957), patente estadounidense 3,207.733, W.L. Meyer, c.s., "Tetrahedron Letters", 1966, p.4255. Literatura para la reacción de irradiación: J. Kalvoda, Ch. Meystre y G. Anner, Helv. Chim. Acta 49, 424 (1966)

25 Introducción de la doble ligadura  1

ad b - Por 1-dehidrogenación microbiológica con *Corynebacterium Simplex*,

A. Nobile et al. J.Am. Chem. Soc. 77 4184, (1955),

30 ad c - Por 1-dehidrogenación directa 1) con pentóxido de iodo o ácido periódico, solicitudes de patente

holandesa 215,154 y 211,626,

2) con dióxido de selenio,

J.H. Fried et al. J. Am. Chem. Soc. 81, 1235  
(1959)

5

A. Bowers et al. J. Am. Chem. Soc. 81, 5991 (1959)

3) con cloranilo, p.e. para la conversión de los  
3-ceto-1,4,6-tridehidro esteroides,

E.J. Agnello y G.D. Laubach, J. Am. Chem.  
Soc. 82, 4293, (1960),

10

4) con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona,

D. Burn et al. Proc. Chem. Soc. 1960, 14,

5) por dehidrogenación de los 3-ceto-esteroides  
con tetracetato de plomo,

R.L. Clarks, J. Am. Chem. Soc. 77, 661 (1955)


15

R. Joly, Bull, Soc. 3666 (1958)

ad d. por 1,2-dehidrohalogenación selectiva de 2-halo-  
3-ceto-esteroides, por ejemplo con una base  
orgánica tal como colidina o con bromuro de li-  
tio y carbonato de litio en dimetilformamida,  
G.Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 71, 1003 (1949).  
El sustituyente  $R_1$  = halógeno puede ser prepa-  
rado por halogenación de un 3-ceto-esteroide,  
por ejemplo con N-bromosuccinimida o bromo  
(bromación en posición alilica con respecto al  
átomo 3-ceto-oxígeno).

20

25

Introducción de la doble ligadura  6.

ad e. por 6-dehidrogenación directa de 3-ceto-4-dehidro  
esteroides

1. con benzoquinonas substituídas, tales como  
cloranilo,

30

15-7-68



(E.J. Agnello y G.D. Laubach, J. Am. Chem. Soc. 82, 4293 (1960) o Bowers, J. Am. Chem. Soc. 81, 5991 (1959), o 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (H.J. Ringold y A. Turner, Chem. and Ind. 1962, 211),

2. con dióxido de manganeso,

(F. Sonderheimer et al. J. Am. Chem. Soc. 75, 5932 (1953)).

ad f. 1- por reacción de un delta 3,5-enoletor-esteroide con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, patente alemana 1,044,077.

2 - por reacción de delta 3,5-3-enoletor-6-halo-esteroides con una benzoquinona substituída en halógeno, tal como 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, memoria de la patente sudafricana SA 62/3118.

3 - oxidación de 3-enoléter-3,5-bidehidro-6-halo-esteroides con butil-cromato terciario produce 3-ceto-4,6-bidehidro-6-halo-esteroides, K. Yasuda, Chem. Pharm. Bull. 11, 1167 (1963).

ad g. enoletorificación de un 3-ceto-4-dehidro (o de un 3-ceto-5-bidehidro) esteroide con un alcohol en presencia de un catalizador, por ejemplo con alcohol bencílico en presencia de ácido p-tolueno-sulfónico, (S. Bernstein et al. J. Org. Chem. 18, 1166 (1953) o con un éster ortofórmico en presencia de un catalizador, por ejemplo con etil ortoformato y ácido clorhídrico (A. Serini et al. Ber. 71, 1766 (1938) o



etil ortoformato con ácido p-tolueno sulfónico  
 (R. Gardi et al. J. Org. Chem. 27, 668 (1962)  
 y A.D. Gross et al. Esteroides, 6, 198 (1963)  
 o con un dialcoxi-propano, por ejemplo con  
 5 dimetoxi-propano en metanol-dimetil-formamida,  
 en presencia de un catalizador tal como ácido  
 p-tolueno sulfónico,

(A. L. Nussbaum et al. J. Org. Chem. 26, 3925 (1961)).

Introducción de 6-halógeno.

10 ad h. por halogenación de substitución en el átomo de  
 carbono 6 con N-halo imidas tales como imida  
 bromosuccínica o con halógenos tales como  
 bromo.

(C. Djerassi et al., J. Am. Chem. Soc. 72,  
 15 4534 (1950))

1.- por halogenación de un 3,5-bidehidro-3-enoléster  
 esteroide con por ejemplo halógenos, tales como  
 cloro, bromo (L.H. Knox, Chem. Soc. 82, 1230  
 (1960)),

20 o con N-halo imidas, tales, como imida N-bro-  
 mosuccinica (lit. idem) o con perclorilfluoruro,  
 (S. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc. 81, 5259 (1959)).

2.- por halogenación de un 3,5-bidehidro-3-enoléster  
 esteroides con por ejemplo halógenos, tales como  
 25 cloro (H.H. Inhoffen, C.A. 53, 456 (1959)).  
 o con N-halo imidas (C. Djerassi, J. Am. Chem.  
 Soc. 77, 3827 (1955)).

o con perclorilfluoruro

((B.M. Bloom, Chem. and Ind. 1959 (1317)).



Introducción del 17 alfa-hidroxi (o hidroxi eterificado o esterificado)

5  
ad i.- por epoxidación de un 17 beta-acetil-16-dehidro-esteroides y reacción del epóxido con haluro de hidrógeno seguida por dehalogenación del compuesto 16-halogeno-17 beta-acetil-17 alfa-hidroxi así producido, por medio de reducción catalítica con níquel de Raney.

10  
ad j.- por una reacción de esterificación o esterificación del grupo hidroxi de un 17 alfa-hidroxi-20-cetopregnano tal como se describe en la patente belga 577.615.

15  
ad k.- Introducción de un grupo 6,7-metileno.  
El reactivo dimetil sulfoxonio es preparado por reacción de ioduro de trimetil sulfoxonio con una base p.e. hidruros o hidróxidos alcalinos en presencia de un solvente por ejemplo dimetilsulfóxido.

20  
La reacción para la preparación de los compuestos de acuerdo con el presente invento se lleva a cabo en presencia de un solvente a una temperatura de reacción comprendida entre 0-80°C y preferentemente entre 15-30°C. Solventes adecuados son dimetilsulfóxido, éteres, tetrahidrofuranos, dioxano o mezclas de los mismos.

25  
ad.l. el átomo de oxígeno 20-ceto. puede ser reducido con agentes conocidos para este tipo de reacciones, por ejemplo  $\text{LiAlH}_4$  o con un metal alcalino en etanol absoluto o propanol-2. Se comprenderá que el átomo de oxígeno 3-ceto será

también reducido a un grupo hidroxilo, y por lo tanto es deseable que la reducción primaria sea seguida por una oxidación selectiva del grupo 3-hidroxilo intermediariamente formado a un átomo de oxígeno 3-ceto.

5

Los agentes oxidantes que pueden ser usados para este fin son por ejemplo benzoquinonas sustituidas tales como cloranilo o 2,3-dicloro-5,6-diciano benzoquinona (D.D.Q.).

10

ad m.-

Se comprenderá que son conocidos en el arte muchos métodos para la esterificación de un compuesto hidroxilado orgánico. Pueden aprovecharse por ejemplo la reacción con un halogenuro de ácido en presencia de un ligante de ácido tal como piridina o colidina.

15

ad n.-

La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo usando varios catalizadores de hidrogenación bien conocidos, tales como por ejemplo paladio suspendido sobre un substrato, por ejemplo sobre carbono, CaCO<sub>3</sub>, BaCO<sub>3</sub>, o SrCO<sub>3</sub>.

20

Los materiales de partida del método n en que X representa un átomo de hidrógeno, pueden ser preparados por la así llamada reacción de Vilsmeeyer.

25

De acuerdo con la reacción de Vilsmeeyer, un 3-alcoxi-3,5-diene-9 beta, 10 alfa-esteroides es hecho reaccionar con dimetilformamida y fosgeno. Después de la hidrólisis de un compuesto imino intermediariamente producido, es obtenido el compuesto 6-formil-3-alcoxi-3,5-

30



dieno correspondiente.

Por reducción catalítica o por reducción con hidruro de sodio y boro o de litio y boro es obtenida la correspondiente 6-hidroximetil-3-alcoxi-3,5-diene. Un tratamiento subsiguiente de este último compuesto con ácido acuoso diluido resulta en una hidrólisis del grupo enoléter y simultáneamente una deshidratación del grupo 6-hidroximetilo. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un medio de ácido acético acuoso diluido o ácido clorhídrico o sulfúrico en un medio de un alcohol de bajo peso molecular, por ejemplo metanol. Los compuestos de partida en que X representa un átomo de cloro o de bromo pueden ser preparados haciendo reaccionar un enoléter de 3-ceto-4-dehidro-esteroide con tetra-halometano, por ejemplo con tricloromonobromometano o con tetrabromometano y separando el cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno respectivamente, del 3-ceto-4-dehidro-6-tricloro (o tribromo)-metil-esteroide (Lissberg, *Tetradedron*, 9, 149 (1960)). La última parte de la reacción preferentemente se lleva a cabo con un intercambiador de aniones básico del tipo "Dowex-1" o con álcali alcóxido en alcohol, por ejemplo con metóxido de sodio en metanol hirviente.

ad o.- La oxigenación puede llevarse a cabo por ejemplo con tetraóxido de osmio en presencia de peróxido de hidrógeno o preferentemente en



presencia de aminóxido-peróxido, tal como se describe en la solicitud de patente holandesa 195.533.

5

Con respecto al método para la preparación de los productos intermedios de la fórmula general II, debería mencionarse que la adición de HCN al producto de partida de fórmula XXVI puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre -20 a +10°C, y preferentemente a una temperatura de 0°C, en presencia de solventes inertes tales como alcoholes y éteres.

10

15

El reactivo HCN puede ser agregado como tal a la solución del compuesto esteroide, pero también puede ser desarrollado en la mezcla de reacción, por ejemplo agregando acetón-ciano-hidrina y una base a la solución de esteroide.

20

25

Para atacar el grupo 13-metilo, el compuesto cianohidrina fué irradiado con una lámpara de luz diurna de 1000 Watt en presencia de iodo, carbonato de calcio, tetracetato de plomo y ciclohexano. El ciclohexano actúa como un diluyente de los reactivos. Generalmente, pueden usarse hidrocarburos con un punto de ebullición de 80°C y superiores. Sorprendentemente, el rendimiento de la reacción fué elevado desde 35% a 60-65% por el agregado de cloruro de metileno a la mezcla de reacción. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de 50-150°C pero preferentemente a una temperatura entre 75-100°C. La introducción de otros substituyentes en el

30

15-7-68



5

núcleo esteroide que aquellos ya descritos bajo los métodos a-o, substituyentes que pueden estar presentes en los productos de partida para los métodos a-o, puede llevarse a cabo según los métodos conocidos para la introducción de tales substituyentes en esteroides normales, por ejemplo:

Introducción de un 3-hidroxi- (o hidroxi eterificado o esterificado)

10

Un átomo de oxígeno 3-ceto puede ser reducido de la manera normal, por ejemplo con  $\text{LiAlH}_4$  o con un metal alcalino y etanol absoluto o propanol-2 para producir el 3-hidroxi esteroide.

15

El 3-hidroxi-esteroide puede ser esterificado haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo hidroxi con un cloruro ácido en presencia de piridina o colidina como ligante de ácido y en la presencia de un solvente inerte, por ejemplo benceno o éter de petróleo.

20

La eterificación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un hidroxi-esteroide con un alcohol en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo un ácido inorgánico o ácido p-toluenosulfónico.

Introducción de un grupo 20-ceto-21-hidroxi.

25

Este tipo de substituyente es producido cuando un esteroide que tiene un grupo acetilo en el átomo de carbono 17 es hecho reaccionar con tetracetato de plomo o sometido a hidroxilación en la posición 21 con microorganismos, por ejemplo phiobolus herpotrichus.

30

Además este tipo de substituyentes es producido cuando un esteroide 17-acetilo es sometido a la secuencia de reacciones siguiente:



- 5 1.- Condensación bajo condiciones anhidras de un 17-acetil-esteroide con éster dialquílico de ácido oxálico en presencia de un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo éster dietil oxálico y metanolato de sodio;
- 10 2.- Halogenación del producto de condensación con halógeno molecular, preferentemente bromo o yodo, en presencia de un solvente, preferentemente metanol o etanol;
- 15 3.- Descomposición del producto de la reacción de halogenación con un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido de sodio en metanol para producir un 17-acetil-esteroide halogenado en el átomo de carbono 21;
- 20 4.- Acilación bajo condiciones anhidras del compuesto 21-halógeno con una dispersión de una sal alcalina o alcalinotérrea de un ácido carboxílico orgánico, para producir un 17-acetil-21-aciloxi esteroide;
- 25 5.- Saponificación del grupo hidroxilo 21-esterificado para producir un 20-ceto-21-hidroxipregnano.

De todos los numerosos métodos descriptos precedentemente, algunos deberían ser destacados debido a su utilidad particular. Así, la introducción de una doble ligadura en los átomos de carbono 1 y 2, preferentemente se lleva a cabo con dióxido de selenio o con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona. Los materiales de partida en esta reacción contienen un sistema 3-ceto-4-dehidro, un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro, un



átomo de fluor, cloro o de bromo en el átomo de carbono 6, el grupo  $-(\text{beta})-\text{CO}-\text{CH}_3$  en el átomo de carbono 17 y en la posición alfa en el átomo de carbono 17 un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil esterificado o eterificado.

5 Los productos resultantes de esta reacción contienen los grupos correspondientes y además esto es una doble ligadura en el átomo de carbono 1.

De acuerdo con otro método preferido es introducida una doble ligadura en el átomo de carbono 1 por dehidrohalogenación con bromuro de litio y carbonato de litio en dimetilformamida de un 2-halógeno-9 beta, 10 alfa-esteroide que contiene un sistema 3-ceto-4-dehidro o un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro- y un átomo de fluor, cloro o bromo en el átomo de carbono 6 y el grupo  $-\text{CO}-\text{CH}_3$  en el átomo de carbono 17 en la posición beta y un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil esterificado o eterificado en el átomo de carbono 17 en la posición alfa. De acuerdo con este procedimiento, se preparan los mismos productos que de acuerdo con el método descrito en el párrafo precedente. Debería mencionarse que cuando  $R_3$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro y el átomo de halógeno en el átomo de carbono 6 es un átomo de cloro o de bromo, el átomo de halógeno en el átomo de carbono 2 preferentemente es un átomo de iodo.

25 De acuerdo con otro método preferido es introducida una ligadura 6-dehidro en un 9 beta, 10 alfa-esteroide que contiene un sistema 3-ceto-4-dehidro, un átomo de fluor, cloro o de bromo en la posición beta en el átomo de carbono 6, el grupo  $\text{beta}-\text{CO}-\text{CH}_3$  en el átomo de carbono 17 y en la posición alfa en este átomo de car



5 bono, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxí esterificado o eterificado, por dehidrogenación directa con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona. La misma reacción de dehidrogenación puede aplicarse también ventajosamente a los mismos materiales de partida en que, sin embargo, está presente un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro y no un sistema 3-ceto-4-dehidro.

10 De acuerdo con otro método preferido es introducido un átomo de halógeno en el átomo de carbono 6 usando un 3-aciloxi-3,5-bidehidro-9 beta, 10 alfa-esteroide como material de partida y que contiene en el átomo de carbono 17 en la posición beta el grupo  $-CO-CH_3$  y en la posición alfa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxí esterificado o eterificado. Este método de halogenación preferido se lleva a cabo con perclorifluoruro o  
15 con una N-halo-imida, tal como N-bromo-succinimida o N-cloro-succinimida o N-bromo acetamida o N-cloro-acetamida con bromo o cloro molecular. La reacción da por resultado la formación de 3-ceto-4-dehidro-6-halo-9 beta, 10  
20 alfa-esteroides.

En ciertos casos será necesario proteger ciertos grupos o funciones para impedir la ocurrencia de reacciones laterales durante el transcurso principal de la introducción de un substituyente.

25 Así, en los procedimientos de reducción de por ejemplo un grupo ceto, podría ser necesario o al menos deseable proteger cualquier otro átomo de oxígeno ceto presente. Esto puede lograrse por cetalización selectiva del mismo con etilene glicol e hidrolizando el cetal producido después que haya transcurrido la reac-  
30



ción principal.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser transformados en preparaciones farmacéuticas de la manera usual.

5 Así, ellos pueden ser comprimidos para formar tabletas para el consumo oral, mezclando los compuestos con materiales excipientes inertes, tales como fécula de papa, lactosa, juntamente con materiales de relleno y/o ligantes o lubricantes sólidos, por ejemplo estearato de magnesio, una celulosa carboxi-metilica. 10 Los líquidos de inyección pueden producirse disolviendo una solución de cloruro de metileno de un compuesto activo en aceite araquídico y por la evaporación subsiguiente del cloruro de metileno, operando bajo condiciones estériles o de acuerdo con cualquier otro método adecuado, 15 por ejemplo el descripto en los Ejemplos.

La presente invención, puede ser ilustrada en los Ejemplos siguientes:

EJEMPLO I:

20 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn,4.ene.3,20  
-diona  
20-hidroxi-20-ciano-9 beta, 10 alfa-  
pregn-4-ene-3-ona (compuesto A).

25 Una suspensión de 25 g de 9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona en 500 ml de metanol fué agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C, se agregaron 26 ml de cianuro de hidrógeno y 3,5 ml de trietilamina.

30 Después de una agitación durante una hora a la misma temperatura, la solución fué almacenada duran

te una noche a  $-5^{\circ}\text{C}$ . Para congelar la solución en equilibrio se agregaron 100 ml de una solución de  $2n \text{ H}_2\text{SO}_4$  y luego la mezcla fué vertida en 600 ml de cloruro de metileno a  $-5^{\circ}\text{C}$ . La capa orgánica fué extraída tres veces con agua acidificada a  $0^{\circ}\text{C}$ . Los lavados con agua fueron extraídos dos veces con cloruro de metileno de  $0^{\circ}\text{C}$  y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas otra vez tres veces con agua acidificada. Después del secado y evaporación del solvente se obtuvo un residuo cristalino (27 gr). La recrystalización en cloruro de metileno dió por resultado 23,5 gr de material puro. Debido a la descomposición por calentamiento la pureza del compuesto fué determinada, entre otros, por t.l.c. (puntos de fusión se encontraron entre  $158$  y  $218^{\circ}\text{C}$ );

5  
10  
15  
20  
25  
30

$$\left( \chi \right) \begin{matrix} 25 \\ D \end{matrix} = -125^{\circ} (c=0,39); \xi = 16 \ 400. \begin{matrix} \\ 241 \end{matrix}$$

2.- 18-ciano-9-beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona (Compuesto B)

En una botella de fondo redondo con 3 cuellos y 4 litros de capacidad, equipada con un agitador y un condensador a reflujo, se calentó a reflujo una suspensión de 60 gr de tetra acetato de plomo y 20 gr de carbonato de calcio en 2 litros de ciclohexano, durante una hora sobre una lámpara Philips de 1000 Watt. Después de enfriar a  $\pm 40^{\circ}\text{C}$ , se agregaron 7,5 gr de iodo y una solución de 10 g del compuesto A en 300 ml de cloruro de metileno, y la solución fué irradiada con una lámpara de 1000 Watt con agitación vigorosa hasta que desapareció el color de iodo (aprox. 1,75 horas). Después de enfria-



miento el material sólido fué separado por filtración. El filtrado fué lavado con una solución concentrada de tiosulfato de sodio (2x) y con agua. El material sólido fué hervido con cloruro de metileno y filtrado nuevamente. También este filtrado fué lavado con una solución concen-  
5 trada de tiosulfato de sodio (2x) y con agua. Los dos filtrados fueron mezclados y secados. El solvente fué eliminado bajo presión reducida. Una cromatografía cruda sobre silicagel produjo una separación entre compuestos  
10 relativos polares y apolares. Los compuestos apolares (rendimiento aprox. 15%) contenían, entre otros, 17-iodo-9 beta, 10 alfa-androst-4-ene-3-ona. Los compuestos polares relativos fueron cromatografiados sobre silicagel.

La cristalización en acetona-n.hexano  
15 dió 5,1 g de 18-ciano-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona; p.f. 121,5-122,5°;  $[\alpha]_D^{25} = 59^{\circ}$  (c= 0,50);  
 $\epsilon_{241} = 16.600$ ; C.D.  $\Delta \epsilon = +3,17$  (dioxano).

3.- 3,3;20,20-bisetilendioxi-18-ciano-9 be-  
20 ta, 10 alfa, pregn-5-ene (Compuesto C)

10 g del compuesto B fueron disueltos en 500 ml de benceno. A esta solución se agregaron 80 ml de etilene glicol y 400 mg de ácido p-tolueno sulfónico. Bajo  
25 una atmósfera de nitrógeno esta solución fué calentada a reflujo en un aparato "soxhiet" que contenía óxido de bario en polvo. La reacción fué detenida después de 6 horas y después del enfriamiento se agregó benceno. Un  
30 lavado con agua, secado con sulfato de sodio y evaporación del solvente dieron un residuo que fué disuelto en



500 ml de metanol. A esta solución se agregaron 50 ml de una solución de sulfato de magnesio, 8 H<sub>2</sub>O al 10% en agua y la mezcla fué calentada a reflujo durante 1,25 horas. Después de concentración, la solución fué vertida en agua. Después de la extracción con cloruro de metileno y lavado con agua, la solución fué secada y el solvente eliminado bajo una presión reducida. La cristalización en acetona-éter dió 3,4 g de la mono-cetal 20,20-etilendioxi-18-ciano-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3-ona.

El licor madre fué cromatografiado sobre silicagel produciendo otros 3,5 g del monocetal y 4,8 g de 3,3; 20,20-bisetilendioxi-18-ciano-9 beta, 10 alfa-pregn-5-ene. La cristalización en acetona-n.hexano dió 3,3; 20,20-bisetilendioxi-18-ciano-9beta, 10 alfa-pregn-5-ene puro, con un p.f. 157-158°;

$$[\alpha]_D^{20} = +29^{\circ} (c=1,0)$$

4.- 3,3;20,20-bisetilendioxi-18-formil-9 beta, 10 alfa-pregn-5-ene (compuesto D)

5 g del compuesto C fueron disueltos en 150 ml de tolueno seco y enfriados a 0°. En el transcurso de 5 minutos, se agregó una solución de 3,1 ml de hidruro de diisobutilaluminio en 60 ml de tolueno, en una atmósfera de nitrógeno. El exceso de DIBAH fué destruído con etanol. Hirviendo la mezcla con agua durante tres horas se obtuvo la hidrólisis de la aldimina al aldehído. Después del enfriamiento, la mezcla fué separada y la



capa de agua extraída con benceno. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua y secadas. Después de la evaporación del solvente, el residuo cristalino fué recristalizado en acetona-n.hexano, produciendo 2,8 g del compuesto D. El licor madre fué cromatografiado sobre alúmina produciendo otros 0,9 g del compuesto D con: p. f.

$$132,5-133^{\circ}; \left[ \alpha \right]_D^{19} = -27^{\circ} (c=0,1)$$

5.- 3,3;20,20-bisetilendioxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-5-ene (compuesto E)

5,2 g del compuesto D fueron calentados a reflujo con 6 ml de etilene glicol y 10 ml de hidrato de hidrazina (100%) durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se agregaron 6 g de hidróxido de potasio en 6 ml de agua. La temperatura fué elevada hasta 220°. A esta temperatura la solución fué calentada a reflujo y la etapa de calentamiento a reflujo se mantuvo durante 2,5 horas. Después de enfriar, se agregaron cloruro de metileno y agua. La capa de agua fué extraída con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno combinadas fueron lavadas con agua y secadas. Después de la evaporación del solvente, el residuo fué cromatografiado sobre silicagel. El rendimiento era 4 g del compuesto E con un punto de fusión de 98,5-100,5°.

6.- 18-etil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona

3,9 g del compuesto E crudo fueron disueltos en 100 ml de acetona y calentados a reflujo con 7 ml de 2n.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante una hora. Después de enfriar, la mez-

cla de reacción fué vertida en agua y extraída con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno fué lavada con agua y secada con sulfato de sodio. Después de evaporar el solvente el residuo cristalino fué recristalizado en acetona-n.hexano, produciendo 2,8 g de 28-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona con un punto de fusión de 119-119,5°;

$$[\alpha]_D^{25} = -62^\circ (c=0,42); \quad \Sigma 242 = 16\ 900.$$

10

EJEMPLO II

18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona

15

2 g de 3,3;20,20-bisetilendioxi-18-ciano-9 beta, 10 alfa-pregn-5-ene (véase Ejemplo I, 3) fueron disueltos en 60 ml de tolueno seco y enfriados a 0°. Durante 2 minutos se agregó una solución de 1,3 ml (35% exceso) de hidruro de diisobutilaluminio en 26 ml de tolueno en una atmósfera de nitrógeno. El exceso de DIBAH fué destruido con etanol y agua. Esta mezcla fué filtrada sobre "hyflo". La capa orgánica fué separada de la capa de agua y secada con sulfato de sodio. Después de la filtración y remoción del solvente bajo presión reducida, el residuo fué calentado a reflujo durante una hora con 2,4 ml de etilene glicol y 4 ml de hidrato de hidrazina (100%) en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se agregaron 2,4 g de hidróxido de potasio en 2,4 ml de agua. La temperatura fué elevada a 200° en una botella abierta de fondo redondo durante una media hora y luego fué calentada a reflujo a 230° durante dos horas. Después de enfriar, se agregaron cloruro de meti-

30

15-7-68

leno. Las capas de cloruro de metileno combinadas fueron lavadas con agua y secadas. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el residuo fué disuelto en 100 ml de acetona y 7 ml de 2n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Esta solución fué calentada a reflujo durante una hora en una atmósfera de nitrógeno y luego vertida en agua. Después de una extracción con cloruro de metileno y lavado de las capas orgánicas con agua, la solución fué tratada con sulfato de sodio. Después de la filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo fué cromatografiado sobre silicagel (50 g). Rendimiento 1,28 g (88%) de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona, cromatográficamente pura.

EJEMPLO III  
18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona.

576 mg de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona (Ejemplo II) fueron disueltos en 14 ml de dioxano/HCl (70 mg HCl/ml). Se disolvieron también 600 mg de D.D.Q. en 19 ml del mismo solvente (dioxano/HCl). Estas dos soluciones fueron reunidas y agitadas durante 7 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fué luego vertida sobre agua y extraída con benceno-éter(1:1). Las capas orgánicas fueron lavadas con una solución de hidróxido de sodio 1<sub>n</sub> (6 veces), luego lavadas con agua y secadas. Después de la evaporación del solvente, el residuo crudo (460 mg) fué cromatografiado sobre silicagel. Después de una cristalización en acetona-n.hexano, se aislaron 280 mg de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona.

Datos físicos: p.f. 171-172°;  $\Sigma$  285=25.800.

EJEMPLO IV

18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona

1.- 3,3';20,20'-bisetilendioxi-18-vinil-9 beta,  
10 alfa-pregn-5-ene

5 A una suspensión de 49 g de trifenil-fos-  
fonio-metilbromuro (138 mmol) en 600 ml de tetrahydro-  
furano absoluto se agregó lentamente una solución de  
96,5 ml de butil-litio (conteniendo 1,43 mmol BuLi/ml)  
10 en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante  
otras dos horas, se agregó lentamente una solución de 5,9  
g (13,8 mmol) de 3,3;20,20-bisetilendioxi-18-formil-9 be-  
ta, 10 alfa-pregn-5-ene en 360 ml de tetrahydrofurano  
absoluto. Después de calentar a reflujo durante 4 horas,  
15 la solución fué agitada a temperatura ambiente durante  
la noche y luego calentada a reflujo durante otras 4  
horas. Después de enfriar, la solución fué vertida en agua  
helada 3 L. La extracción se llevó a cabo en 1 L por-  
ciones (4x) de benceno-éter (1:1). Las fracciones or-  
gánicas combinadas fueron lavadas con agua. Después de  
20 secado, filtrado y evaporación del solvente bajo presión  
reducida, el residuo fué cromatografiado sobre una co-  
lumna de 150 g de silicagel; eluyentes; benceno-éter.  
Rendimiento: 5,9 gr de 3,3'-20,20'- bisetilendioxi-18-  
vinil-9 beta, 10 alfa-pregn5-ene cristalino. p.f. 105,5-  
25 106,5°;  $[\alpha]_D^{75} = +37^\circ$  (c=0,98 en CHCl<sub>3</sub>)

2.- 18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-  
diona

30 1,27 g de 3,3'-20,20'-bisetilendioxi-18-vi-  
nil-9 beta-10 alfa-pregn-5-ene fueron disueltos en 40 ml



de acetona y 2 ml de una solución 2n.  $H_2SO_4$ . Esta solución fue calentada a reflujo durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Después del tratamiento (extracción con benceno-éter y lavado con agua) la solución fue secada y luego filtrada. Después de evaporar el solvente, el residuo cristalino fué recristalizado en acetona-hexano. Rendimiento: 725 mg de cristales con un p.f. de 130-130,5°

$$[\alpha]_D^{25} = -42^{\circ} (c=1,08 CHCl_3); \Sigma 240,5 = 16.900.$$

20

#### EJEMPLO V

18-etil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona.

25

El catalizador de Adams (300 mg) fué hidrogenado en 50 ml de dioxano absoluto. A esta suspensión se agregaron 2,9 g. de 3,3'; 20,20'-bisetilendioxi-18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregn-5-ene en 100 ml de dioxano absoluto, y esta solución fué agitada en una atmósfera de hidrógeno. Después de aproximadamente 10 minutos, cuando la absorción de hidrógeno termino, el catalizador fue separado por filtración y lavado con dioxano. El filtrado fué evaporado en vacío hasta sequedad. Rendimiento: 2,9 g de 3,3'; 20,20-bisetilendioxi-18-etil-9 beta, 10 alfa-pregn-5-ene contaminado con un poco de 3,3'-20,20'-bisetilendioxi-18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregn-5-ene. El residuo fué disuelto en 100 ml de acetona; y 4 ml de una solución de ácido sulfúrico 2n. Esta solución fué calentada a reflujo durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriamiento, la solución fué vertida en 300 ml de agua y extraída con benceno-eter (1:1)

20

25

30

Las capas orgánicas recogidas fueron lavadas



5 con agua, secadas, filtradas y el solvente fué eliminado bajo presión reducida. El residuo cristalino (2,1 g) fué recristalizado en acetona/hexano. Las constantes físicas de la 18-etil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona pura son: p.f. 187,5-188,5°;

$$\Sigma 242=16.500 \text{ (metanol)}; \left[ \alpha \right]_D^{25} = -46^{\circ} \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

(c=1,05).

10 EJEMPLO VI

18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona

Con agitación y en una atmósfera de nitrógeno 1,6 g de 18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona fueron disueltos en 25,5 ml de dioxano purificado. A esta solución se agregó una solución de 1,3 g (= 125%) de dicloro-diciano-benzoquinona (DDQ) en 14,5 ml de dioxano/HCl (180 mg HCl/ml). La agitación continuó durante 7 minutos y luego la solución fué vertida en 200 ml de una solución de hidróxido de sodio 1n. Después de extracción con porciones de 200 ml de benceno/éter (1:1) las fracciones de benceno recogidas fueron lavadas con porciones de 200 ml de una solución de hidróxido de sodio 1n (4 veces) y luego con agua (5 veces). después de secado, la solución fué filtrada y el solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo (1,1 g) fué cromatografiado sobre una columna de 50 g de silicagel; eluyentes: benceno/éter. Rendimiento: 910 mg de un compuesto cristalino. Después de la recristalización en acetona/hexano se obtuvo 18-vinil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona pura. Datos físicos: p.f. 168,5-169°;  $\Sigma$  286,5 =

31



26.200;  $[\alpha]_D^{25}$  = -368° (c=1,01 en CHCl<sub>3</sub>).

D

EJEMPLO VII

5 18-etil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona y  
18-etil-9 beta, 10 alfa, 17 alfa-pregna-4,6-diene-3,20  
-diona

10 1,6 g de 18-etil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-  
3,20-diona fueron disueltos en 23 ml de dioxano purifica-  
do. Bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno se  
agregó una solución de 1,2 g (125%) de DDQ en 17 ml de  
dioxano/HCl (que contenía 153 mg de HCl/ml); la agitación  
se continuó durante 7 minutos. La solución fué entonces  
15 vertida en una solución de 250 ml de hidróxido de sodio  
1n. Después de una extracción con porciones de 200 ml de  
benceno/éter (1:1), las fracciones de benceno recogidas  
fueron lavadas con porciones de 200 ml (4 veces) de una  
solución de hidróxido de sodio 1n y luego con agua.  
20 Después del secado, la solución fué filtrada y el sol-  
vente removido bajo presión reducida. El residuo (1,26 g)  
fué cromatografiado sobre 60 g de silicagel; eluyentes:  
benceno/éter. Después de la cromatografía, se obtuvieron  
dos fracciones cristalinas y una fracción mixta de las dos  
25 fracciones precedentemente mencionadas: fracción A 490 mg  
de 18-etil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona;  
fracción A-B (210 mg) y fracción B, 320 mg de 18-etil-9  
beta, 10 alfa-, 17 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona.  
Las constantes físicas de los dos compuestos son:  
30 18-etil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona

15-7-68



p.f. 181-181,5°;  $[\alpha]_D^{25} = -423^{\circ}$  (c=0,97 en CHCl<sub>3</sub>);

$\Sigma$  286,5 = 26.400 (metanol).

5 18-etil-9 beta, 10 alfa, 17 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona; p.f. 159,5-161°

$[\alpha]_D^{25} = -648$ ; (c = 0,84 en CHCl<sub>3</sub>);  $\Sigma$  286,5 = 25.300 (metanol).

10 EJEMPLO VIII

3-acetato de 3-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-diene-20-ona

1,2 de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona (Ejemplos I y II) y 120 mg de ácido p-tolueno sulfónico fueron disueltos en 30 ml de benceno absoluto. Después de separar por destilación 2 ml de benceno, se agregaron 1,5 ml de acetato de isopropenilo destilado. Bajo agitación, fueron separados por destilación, lentamente, 24 ml de solvente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de dos horas, la mezcla de reacción fué enfriada a 0° y diluída con 0,2 ml de piridina y 50 ml de éter. Después de filtración y lavado del precipitado con éter, el filtrado fué concentrado al vacío. El residuo (1,47 g) fué cristalizado en metanol-piridina (99:1). Las constantes físicas del 3-acetato de 3-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-diene-20-ona pura son: p.f. 112,5-113°;  $[\alpha]_D^{25} = +168^{\circ}$  (c=0,90 en CHCl<sub>3</sub>);  $\Sigma$  236 = 18400

30 EJEMPLO IX

15-7-68



6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona

0,5 g del 3-enolacetato de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona fueron disueltos en 8 ml de éter y fueron enfriados a  $-10^{\circ}$  con agitación en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó una solución enfriada de 1,1 gr. de acetato de potasio en 23 ml de una solución al 85% de ácido acético. A la solución enfriada se agregó gota a gota una solución de 107 mg de clor en 11,6 ml de ácido acético, mientras la agitación fué mantenida durante otra hora a esta temperatura ( $-10^{\circ}$ ). Luego, la solución fué vertida en 500 ml de agua helada. La extracción se llevó a cabo con porciones de 100 ml de benceno/éter (1:1). Los extractos combinados fueron lavados sucesivamente con porciones de 100 ml de agua helada 3 veces), porciones de 100 ml de una solución de carbonato de sodio al 5% y, por último, con agua helada. Después del secado y filtrado, el solvente fué removido bajo presión reducida. El residuo fué cromatografiado sobre una columna de 30 g de silicagel usando benceno/éter de petróleo y benceno/éter como eluyentes. Rendimiento: 318 mg de 6-cloro-18-metil-9 beta, 10-alfa-pregn-4-ene-3,20-diona.

EJEMPLO X

6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona

310 mg de 6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona (Ejemplo IX) fueron disueltos en 6,5 ml de dioxano purificado. A esta solución se agregaron 12 mg de ácido p-tolueno sulfónico y 0,3 ml de ortoformato de etilo. La mezcla de reacción fué mantenida en la obscuridad a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego,



se agregaron 60 ml de petróleo y 0,6 ml de piridina a la mezcla de reacción, después de lo cual la solución lechosa fué filtrada a través de una columna de 6 g de silicagel. La recromatografía a través de una columna de 6 g de silicagel produjo 302 mg de 3-enoléter de 6-cloro-18-metil-retroprogesterona. A este compuesto se agregaron 1,25 g de dióxido de manganeso recientemente precipitado, 15 ml de ácido acético recientemente destilado y 1,25 ml de agua destilada. La suspensión fué agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,25 horas. Después defiltrado y lavado del dióxido de manganeso con 10 ml de ácido acético, el filtrado fué vertido en 500 ml de agua. Después de una extracción con porciones de 100 ml de benceno-éter (1:1) (3 veces), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas sucesivamente con porciones de 100 ml de agua (3 veces); porciones de 100 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5% (3 veces) y por último con agua. Después del secado y filtración, el solvente fué removido bajo presión reducida, rindiendo 230 mg de un residuo que fué cromatografiado a través de una columna de 14 g de silicagel. Rendimiento: 120 mg de 6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona que, después de una recristalización en etanol tenía un p.f. de 166-166,5°;  $\epsilon$  287,5 = 21.000.

#### EJEMPLO XI

6-alfa-cloro-6,7-metileno-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona

A una solución de 3,2 g de ioduro de trimetilsulfoxonio en 64 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 430 ml de hidruro de sodio (860 mg de una dis-



persión en aceite (50%). Después de agitar durante 45 minutos a 20°C, se agregó una solución de 3,2 g de 6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona (Ejemplo X) en 35 ml de tetrahidrofurano. La mezcla fué agitada durante 35 minutos a 20°C en una atmósfera de nitrógeno y descompuesta con la adición de etanol y agua. El material esteroide fué extraído con benceno. El extracto de benceno fué lavado con agua. Después del secado y evaporación de los solventes, el residuo fué cromatografiado sobre silicagel para producir 1,2 g. de 6 alfa-cloro-6,7-metilen-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona;  $\epsilon$  254,5 nm= 10,600- Punto de fusión 172,5-174,5°C.

#### EJEMPLO XII

15 6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona

A una solución agitada de 1 g de 6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona (Ejemplo X) y 880 mg de DDQ en 25 ml de dioxano absoluto, se agregaron 0,15 ml de HCl/(dioxano (que contenía 16,5 mg de HCl/ml). La reacción se llevó a cabo en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas, luego se agregaron a esta mezcla de reacción 100 mg de carbonato de calcio, continuándose la agitación durante 0,25 horas. Después de la filtración, el filtrado fué calentado a reflujo durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de separar por destilación el dioxano al vacío, el residuo fué recogido en cloruro de metileno y la solución fué vertida entonces en agua. Después de una extracción con porciones de 100 ml de cloruro de metileno (2 veces), las



capas orgánicas combinadas fueron lavadas sucesivamente con porciones de 150 ml de agua (3 veces), con porciones de 150 ml de una solución saturada de carbonato de sodio (3 veces) y finalmente con porciones de 150 ml de agua (3 veces). Después del secado y filtración, el solvente fué removido al vacío y el residuo cristalino (750 mg) recristalizado en acetona-n.hexano, rindiendo 6-cloro-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona pura con un p.f. de 193-194° y  $\Sigma$  227 = 11.800;  $\Sigma$  255 = 10.500 y  $\Sigma$  302 = 10.500.

#### EJEMPLO XIII

#### 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona

1,12 g de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona y 1,95 gr de 2,3-diciano-5,6-dicloro-benzoquinona-1,4-(D.D.Q.) fueron disueltos en 33 ml de una solución de dioxano-HCl, que contenía 1 mg de HCl/ml. Después de una agitación de 90 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 85 mg de carbonato de calcio y la agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción filtrada fué calentada a reflujo durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después de remover los solventes, el residuo fué disuelto en cloruro de metileno y lavado con agua, una solución 1n de hidróxido de sodio y agua y finalmente secada sobre sulfato de sodio. La solución fué filtrada y los solventes fueron evaporados bajo una presión reducida. El residuo fué cromatografiado sobre 30 gr de silicagel y cristalizado desde acetona-éter de petróleo (40-60°C) para rendir 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona; p.f. 180-182,5°C.



EJEMPLO XIV

18-metil-20-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3-ona

5 A una suspensión enfriada con hielo de 640 mg de hidruro de litio-aluminio en 30 ml de tetrahidrofurano seco se agregó, bajo agitación, una solución de 1 g de  
18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona en 30 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla fué agitada en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y luego calentada a reflujo durante una hora. El exceso de hidruro  
10 de litio-aluminio fué descompuesto mediante la adición cuidadosa de etilacetato y agua.

La mezcla de reacción fué vertida en agua y extraída con cloruro de metileno. La capa orgánica fué lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio. Después  
15 de la evaporación de los solventes, el residuo fué disuelto en 15 ml de dioxano seco y 25 ml de benceno seco. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fué filtrada y lavada con agua, una solución 1N de hidróxido de sodio y agua y secada finalmente sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre una columna de silicagel  
20 y cristalización desde acetona-éter dieron 18-metil-20-hidróxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3-ona pura, punto de fusión 186-189°C;  $\Sigma$  (287,5) = 25.800.

EJEMPLO XV

25 6-alfa-18-dimetil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona

1.- 3-etoxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-diene-20-ona

A una solución de 2 g de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona en 35 ml de dioxano seco, se agregaron 1,53 ml de ortoformato de etilo recientemente  
30



destilado y 35 mg de ácido p-tolueno sulfónico seco, Después de 24 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, no podía detectarse material de partida alguno.

5

2.- 6-beta-triclorometil-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona

10

A la mezcla de reacción descrita en XV 1, fueron agregados 1 ml de piridina seca y 3,66 g de tricloro-monobromo-metano recientemente destilado. Esta mezcla fué expuesta en una atmósfera de nitrógeno a la luz diurna durante 7 días. Después de este tiempo, el complejo de bromuro-tricloromonobromometano de piridina-hidrógeno formado fué separado por filtración y el filtrado fué diluído en 340 ml de una solución 2N de ácido clorhídrico. Después de una extracción con cloruro de metileno (3 x 50 ml), la capa orgánica fué lavada sucesivamente con agua, una solución al 5% de bicarbonato de sodio y agua finalmente fué secada sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente a presión reducida dió un residuo cristalino que, de acuerdo con las mediciones NMR consistía en 6 beta-triclorometil-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona.

15

20

25

3.- 6-diclorometilen-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3-20-diona.

Una solución de 1,9 g de 6-alfa-triclorometil-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona en 165 ml de metanol fué agregada a 100 ml de una solución metanólica 0,2N de metóxido de sodio y fué calentada a reflujo durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno.

30

15-7-66



Después de enfriamiento, la mezcla de reacción fué neutra-  
 lizada con ácido acético y el metanol fué eliminado bajo  
 presión reducida. El residuo fué disuelto en 160 ml de  
 cloruro de metileno y luego fué lavado con agua, una so-  
 lución al 5% de bicarbonato de sodio y agua, Después de  
 un secado sobre sulfato de sodio, el solvente fué elimi-  
 nado bajo presión reducida y el residuo fué purificado  
 por cromatografía sobre una columna de silicagel y cris-  
 talización en cloruro de metileno-éter de petróleo (1:2).  
 La 6-diclorometilen-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-  
 3,20-diona pura, así obtenida, tenía un p.f. de 235°C.

4.- 6 alfa-18-dimetil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-  
 3,20-diona

A una mezcla hidratada de 3,2 g de un cataliza-  
 dor de 2% de paladio sobre carbonato de estroncio en 30  
 ml de metilcelulosa y 1,9 ml de trietilamina se agregó,  
 en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2,86 g de  
 6-diclorometilen-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-  
 3,20-diona en 115 ml de metil celosolve y 35 ml de to-  
 lueno. Esta mezcla fué agitada con hidrógeno hasta que  
 la cantidad deseada (476 ml) fué absorbida. Después de  
 una filtración y evaporación de los solventes, el re-  
 siduo fué cromatografiado sobre silicagel y cristalizado  
 en acetona para producir 6 alfa,18--dimetil-9 beta, 10  
 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona; p.f. 145-147°C.

EJEMPLO XVI

6,18-dimetil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona

Una mezcla de 1,7 g de 6 alfa, 18-dimetil-9  
 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona en 90 ml de dioxa-  
 no-HCl (que contenía 65 mg de HCl/ml) y 1,47 g de D.D.Q.



en 55 ml de la misma solución de dioxano-HCl, fueron  
 agitados durante 5 minutos a temperatura ambiente en  
 una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fué  
 vertida en 2 litros de agua helada, La extracción de 3  
 5 porciones de 250 ml de benceno-éter (1:1) fué seguida  
 por lavado con una solución de hidróxido de sodio 1N fría  
 y agua. Después del secado la fase orgánica fué purificada  
 por cromatografía sobre silicagel y cristalización subsi-  
 guiente en acetona. Se obtuvo 6,18-dimetil-9 beta, 10  
 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona; punto de fusión 144°C,  
 $\epsilon$  (29) = 19.800.

#### EJEMPLO XVII

17 acetato de 17 alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-  
pregna-4,6-diene-3,20-diona.

15 Una reducción de 18-metil-9 beta, 10 alfa-  
 pregn-4-ene-3,20-diona con  $\text{LiAlH}_4$  en tetrahidrofurano,  
 rindió el correspondiente 3,20-diol-esteroide. El grupo  
 3-hidroxi de este compuesto fué oxidado selectivamente por  
 medio de D.D.Q. en benceno a temperatura ambiente. La  
 20 18-metil-20-hidroxi- 9 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3-ona re-  
 sultante fué deshidratada por calentamiento con sulfo-  
 cloruro de p-tolueno en piridina a 50° durante aproxi-  
 madamente 20 horas, a 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-  
 4,17(20)-diene-3-ona. Este último compuesto fué oxi-  
 25 genado con N-morfolina-óxido-peróxido en butanol ter-  
 ciario en presencia de una cantidad catalítica de te-  
 tróxido de osmio para dar 17 alfa-hidroxi-18-metil-9  
 beta, 10 alfa-pregn-4-ene-3,20-diona. Una acetilación  
 de este compuesto con anhídrido acético en ácido acé-  
 30 tico en presencia de ácido p-tolueno sulfónico, a tem



peratura ambiente, dió por resultado el compuesto 17-acetato correspondiente.

La dehidrogenación con D.D.Q. en dioxano en presencia de cloruro de hidrógeno rindió finalmente 17-acetato de 17-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona.

EJEMPLO XVIII

17-acetato de 6-cloro-17-alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona.

17-alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4-ene-3,20-diona tal como se menciona en el Ejemplo XVII, fue tratada con anhídrido acético en presencia de ácido p-tolueno sulfónico para proveer 3,17-diacetato de 3,17-alfa-dihidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-diene-20-ona.

Esta enolacetato fué clorado con cloro en ácido acético acuoso-éter en presencia de acetato de potasio para formar 17-acetato de 6-cloro-17-alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4-ene-3,20-diona.

La enoleterificación del sistema 4-en-3-ona fué llevada a cabo por medio de ortogormato de etilo en dioxano con ácido p-tolueno sulfónico como catalizador. La oxidación del compuesto 3-enoléter así obtenido como  $MnO_2$  en ácido acético rindió 17-acetato de 6-cloro-17-alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona.

Una l-dehidrogenación de este último compuesto con D.D.Q. en dioxano finalmente resultó en la formación de 17-acetato de 6-cloro-17-alfa-hidroxi-18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6-triene-3,20-diona.

EJEMPLO XIX

2 g de 18-metil-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-  
diene-3,20-diona fueron disueltos en cloroformo y esta  
solución fué mezclada homogéneamente con 194 g de lactosa.  
5 Esta mezcla fué secada a 40°C durante 1 hora. La mezcla  
fué mojada con una solución acuosa al 10% de 2 g de ge-  
latina y luego molida a través de un tamiz de malla 20.  
La mezcla fué secada a 40°C durante 24 horas, después de  
lo cual los gránulos fueron pasados a través de un tamiz  
10 de malla 20, La mezcla fué pesada y luego se agregaron  
a ella cantidades proporcionales de talcum venetum y es-  
tearato de magnesio en cantidades óptimas de 25 g y 2 g  
respectivamente. La mezcla resultante fué homogeneizada  
y trabajada para formar tabletas de 225 mg. cada una.

15 EJEMPLO XX

Líquidos inyectables de 18-metil-9 beta,  
10 alfa-pregna-4,6-diene-3,20-diona fueron preparados  
de la manera siguiente:

5,00 g del ingrediente activo fueron disuel-  
20 tos en 90 ml de una solución de alcohol bencílico peso/vol  
al 2% y benzoato de bencilo peso/vol al 46% en aceite de  
ricino a una temperatura de 60°C. La solución fué enfriada  
a temperatura ambiente y llevada a 100 ml con la solución  
de aceite de ricino precedentemente mencionada. La mezcla  
25 fué homogeneizada por agitación y filtrada. Ampollas y  
frascos fueron llenados con la solución filtrada, luego  
sellados y después esterilizados por calentamiento a 120°C  
durante 1 hora.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, el día 11-7-67, bajo el Nº 31785/67 y el día 5-6-68, bajo el Nº 26719/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

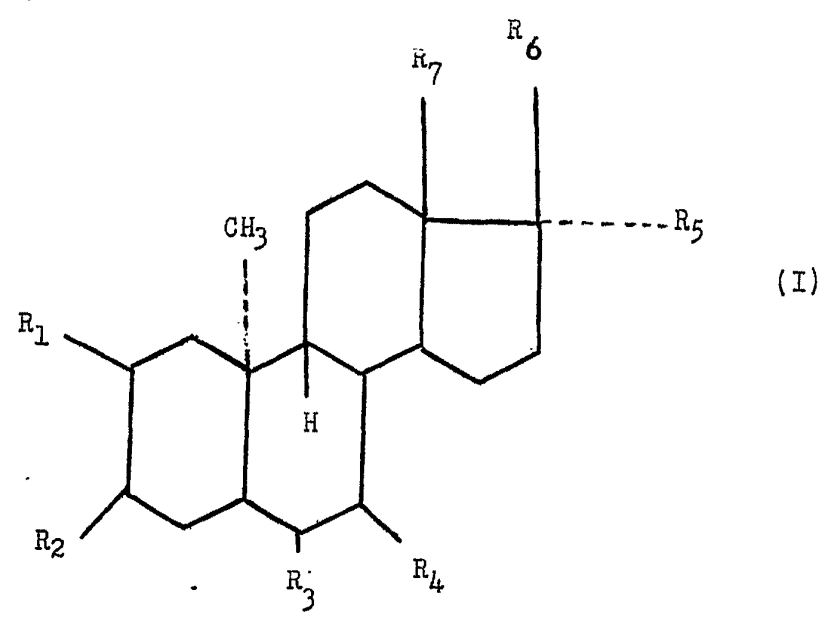
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un método de obtención de nuevos 9 beta, 10 alfa-esteroides, CARACTERIZADO porque compuestos de la fórmula general

15



20

25

en que

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo



1,2-metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
 3-ceto-1,4-bidehidro,  
 3-ceto-4,6-bidehidro,  
 3-ceto-1,4,6-tridehidro,  
 3-OR-4-dehidro,  
 3-OR-4,6-bidehidro,  
 3-OR'-3,5-bidehidro, o  
 3-OR'-2,4,6-tridehidro,

5

10 en que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo acilo, y R' es un grupo alquilo o un grupo acilo,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

15

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilado, alcoxi o aciloxi,

20

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ , o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado, y

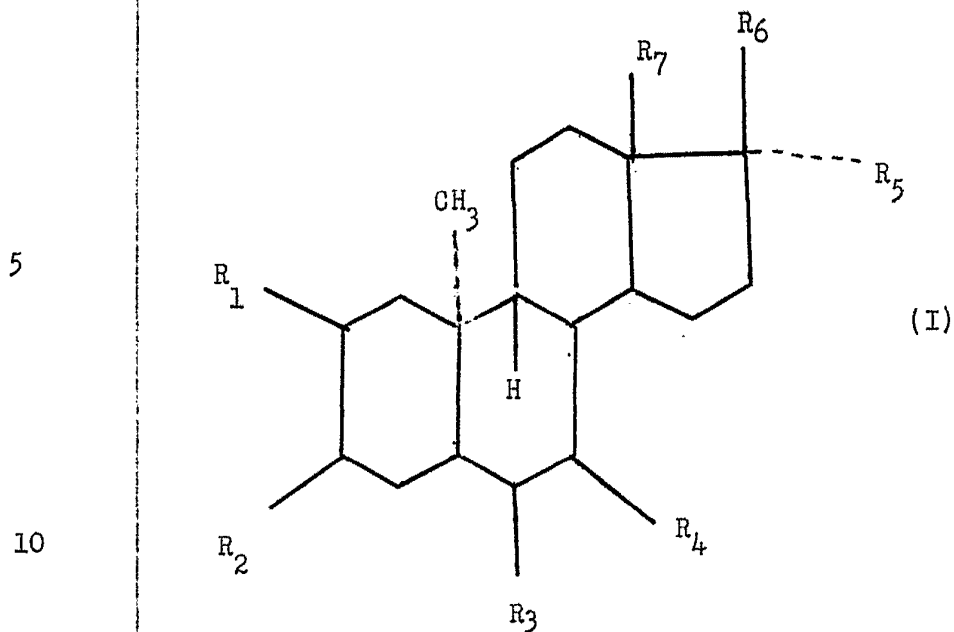
25

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueno, conteniendo cada grupo de 2 a 3, inclusive, átomos de carbono,

son producidos de acuerdo con métodos ya conocidos de por sí para la producción de compuestos análogos.

2.- Método de obtención de nuevos 9 beta, 10 alfa-esteroides de la fórmula general

30  
15-7-68



en que

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-  
metileno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro,  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,  
3-OR-4-dehidro,  
3-OR-4,6-bidehidro,  
3-OR'-3,5-bidehidro, o  
3-OR'-2,4,6-tridehidro,

en que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o acilo  
lo y R' es un grupo alquilo o acilo,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de  
halógeno o un grupo alquilo de bajo peso mo-  
lecular,

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
6,7-metileno,



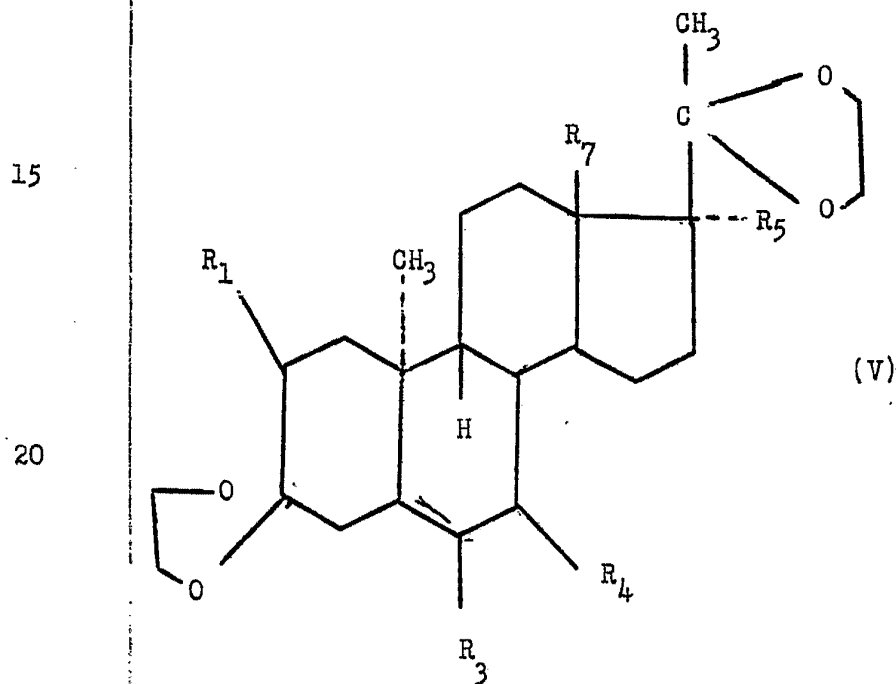
$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos, inclusive, de carbono,

10 CARACTERIZADO por el hecho de que:

a.- un compuesto de la fórmula



25 en la cual

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

30

15-7-68

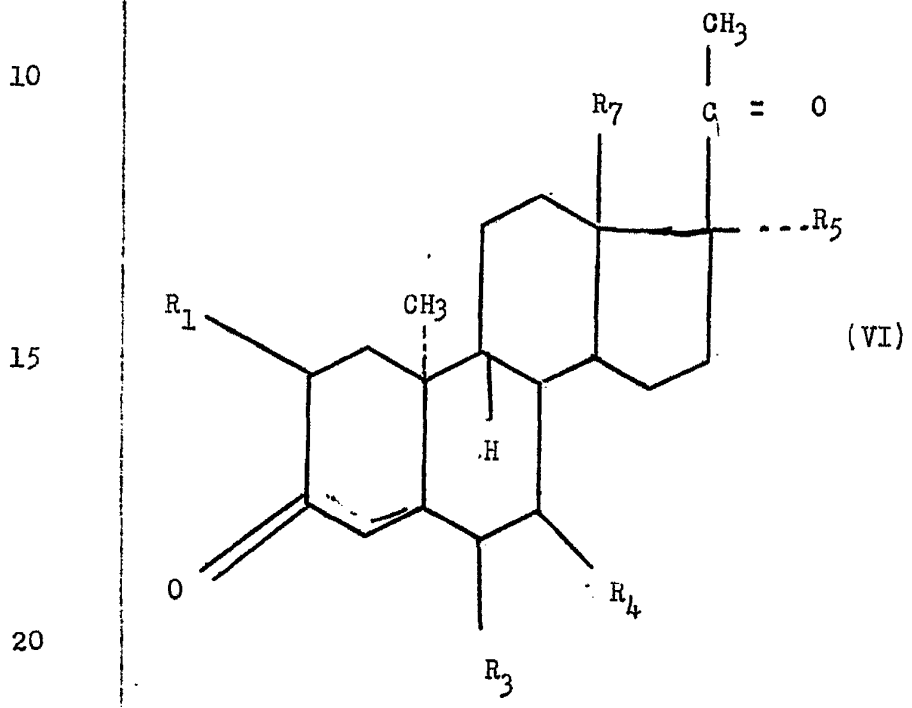


$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi, y

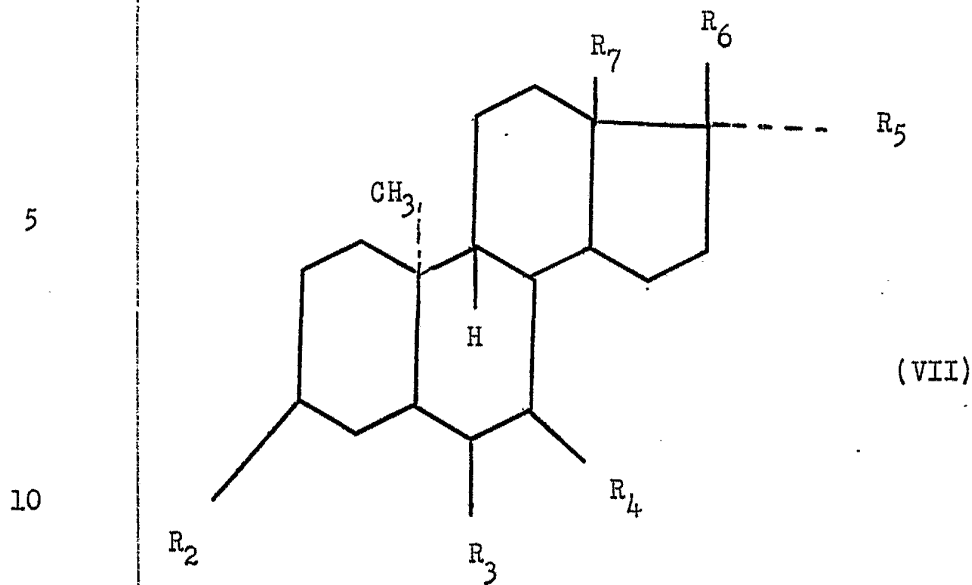
5  $R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo conteniendo de 2 a 3 átomos de carbono,

es decetalizado en los átomos de carbono 3 y 20 para producir un compuesto de la fórmula



en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_7$  tienen los significados precedentemente mencionados.

25 b.- un compuesto de la fórmula



en la cual

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,

15 3-ceto-4,6-bidehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

20  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

25  $R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetil hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,



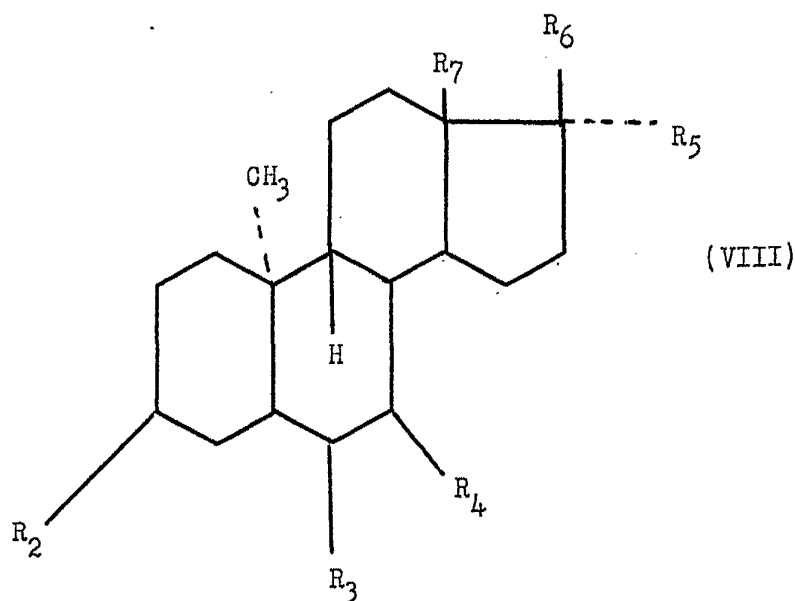
es sometido a una 1-dehidrogenación microbiológica.

c.- Un compuesto de la fórmula

5

10

15



en la cual

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro,

20

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo  
de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso  
molecular

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
6,7-metileno,

25

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  
hidroxi, alcoxi o aciloxi

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo  
hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado ete-  
rificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$   
o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  hidroxilado eterificado  
o esterificado, y

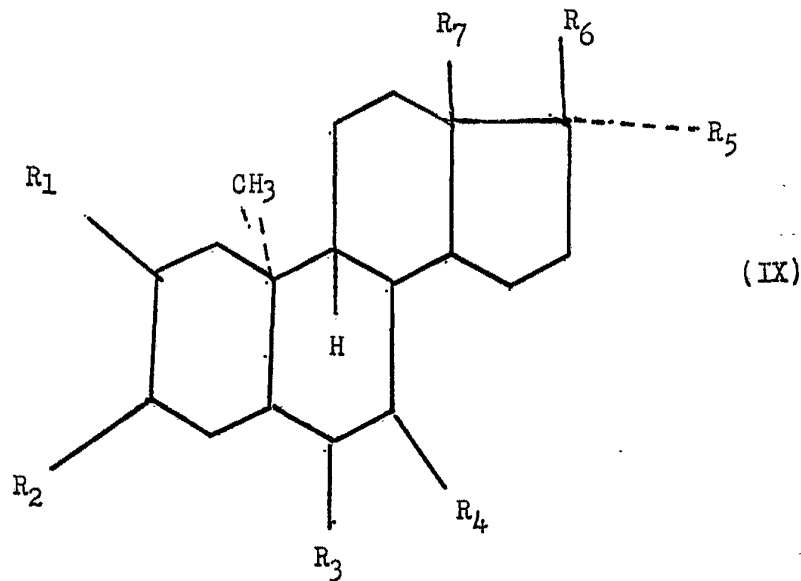


$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueno, con-  
 teniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,  
 es sometido a una 1,2-dehidrogenación directa,  
 d. un compuesto de la fórmula

5

10

15



en la cual

$R_1$  representa un átomo de halógeno,

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,

20

3-ceto-4,6-bidehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de  
 halógeno o un grupo alquilo de bajo peso mo-  
 lecular,

25

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
 6,7-metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  
 hidroxilado, alcoxi o aciloxi,

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo  
 hidroxilado, un grupoacetilo hidroxilado eteri-  
 ficado o esterificado, un grupo  $-CH(OH)-CH_3$

30

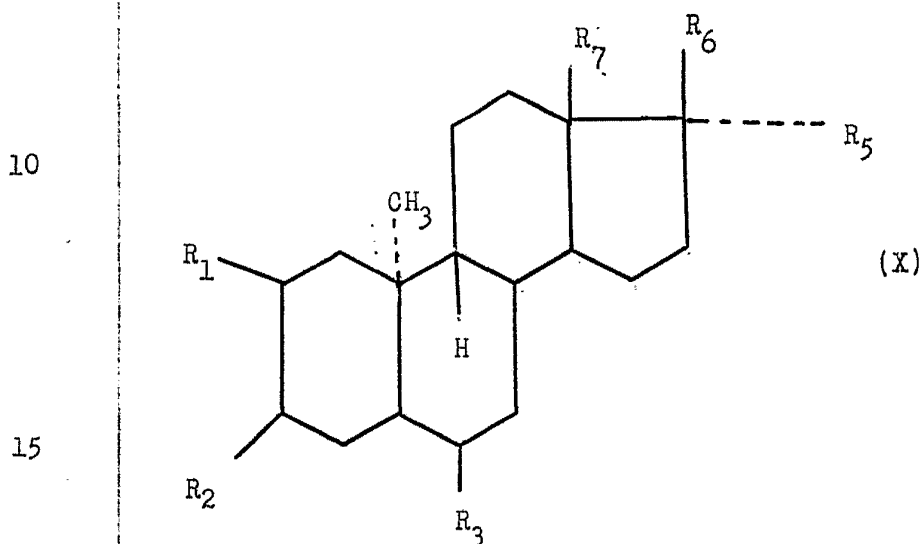
15-7-68



o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado, y

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, es sometido a una 1,2-dehidrohalogenación selectiva,

5 e. un compuesto de la fórmula



en la cual

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

20

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, 3-ceto-1,4-bidehidro,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

25

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado

eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$

30

o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  hidroxilado eterificado o esterificado, y

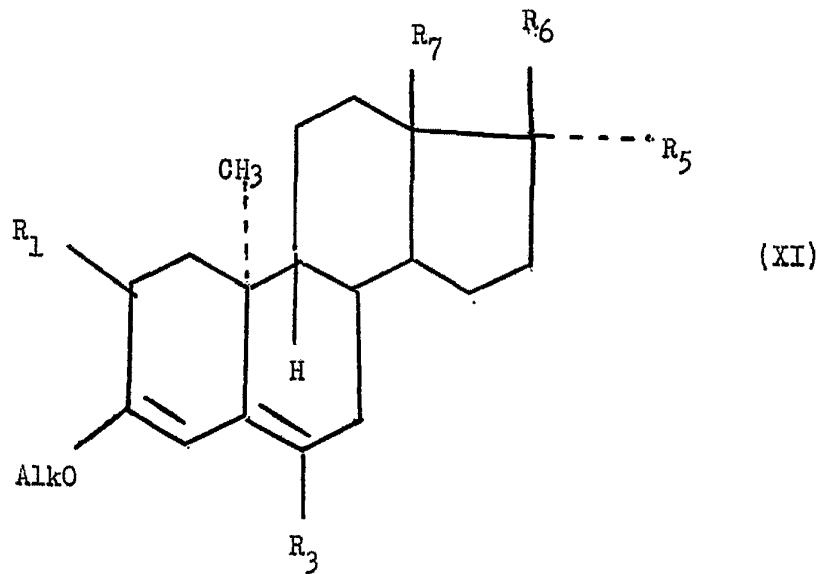
$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono es sometida a una 6,7-dehidrogenación directa,

f.- un compuesto de la fórmula.

5

10

15



en la cual

20

25

30

15-7-68

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado,

31 J



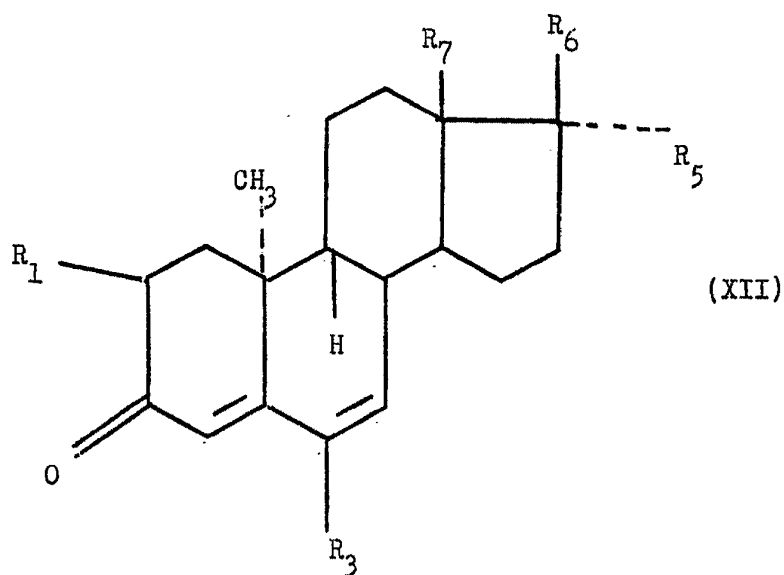
$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenido, con-  
teniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,

y

OAlk representa un grupo alcoxi,

5 es sometido a una reacción con 2,3-dicloro-5,6-diciano-  
benzo-quinona, benzoquinona sustituida con halógeno,  
dióxido de manganeso o butilcromato terciario para pro-  
ducir un compuesto de la fórmula

10

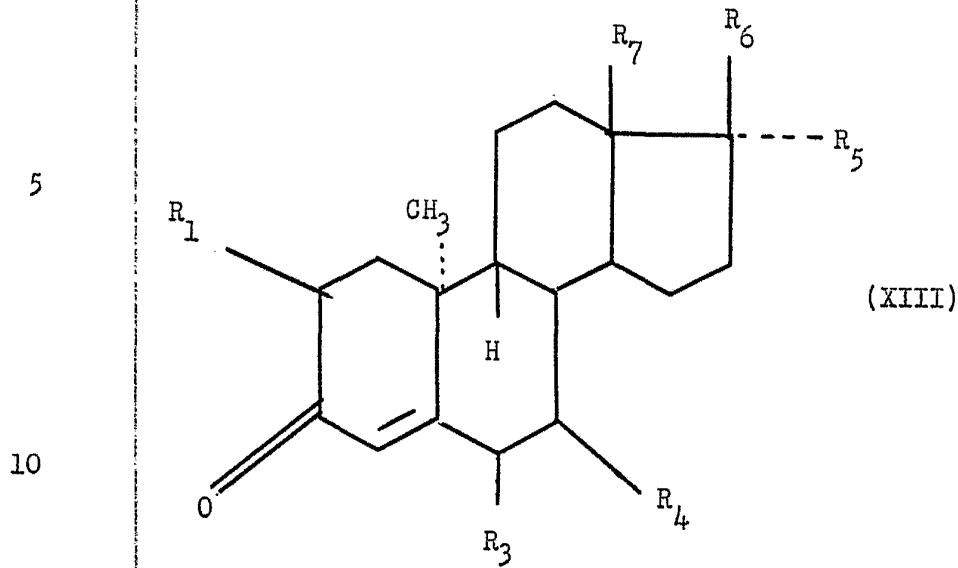


15

20

en la cual  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados  
precedentemente indicados,

g. un compuesto de la fórmula



en la cual

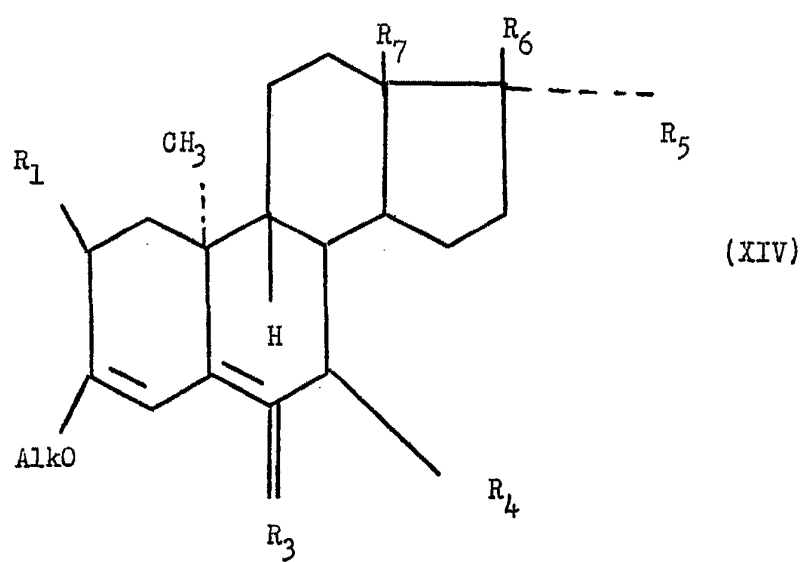
- 15
- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,
- $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de bajo peso molecular, con lo que el átomo de carbono en la posición 6 contiene al menos un átomo de hidrógeno,
- 20
- $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,
- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,
- 25
- $R_5$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-CH(OH)-CH_3$  o un grupo  $-CH(OH)-CH_3$  eterificado o esterificado, y
- 30
- $R_6$  representa un grupo alquilo o alquenilo, con-

teniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,  
bono,

es sometido a una reacción de enoletterificación del átomo de oxígeno ceto en el átomo de carbono 3 para producir un compuesto de la fórmula

5

10



15

20

en que

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno un grupo 1,2-metileno,

25

R<sub>3</sub> representa en combinación con R<sub>4</sub> un grupo 6,7-metileno, o R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno,

33

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxilo o aciloxilo,

30



$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado,

5

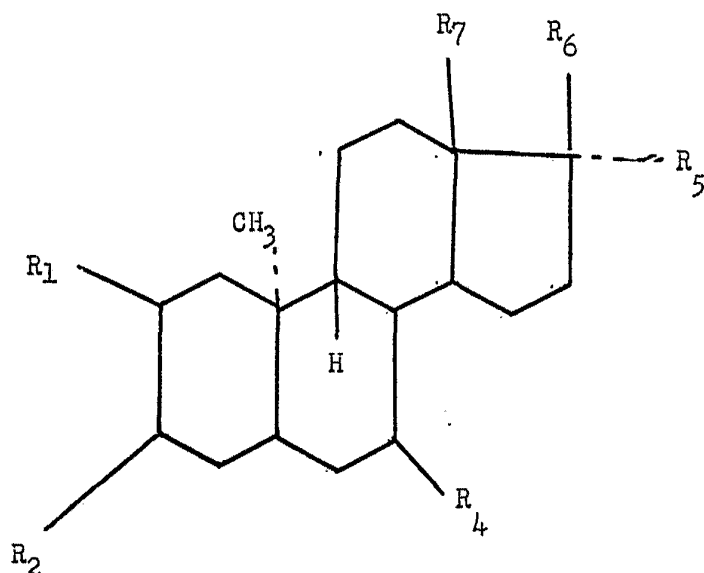
$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, y

OAlk representa un grupo alcoxi,

10

h. un compuesto de la fórmula

15



(XV)

20

en la cual

25

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

$R_2$  representa un sistema 3'-alcoxi-3,5-bidehidro, 3-aciloxi-3,5-bidehidro, o 3-ceto-4-dehidro,

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno, con loque el átomo de carbono

30

15-7-68



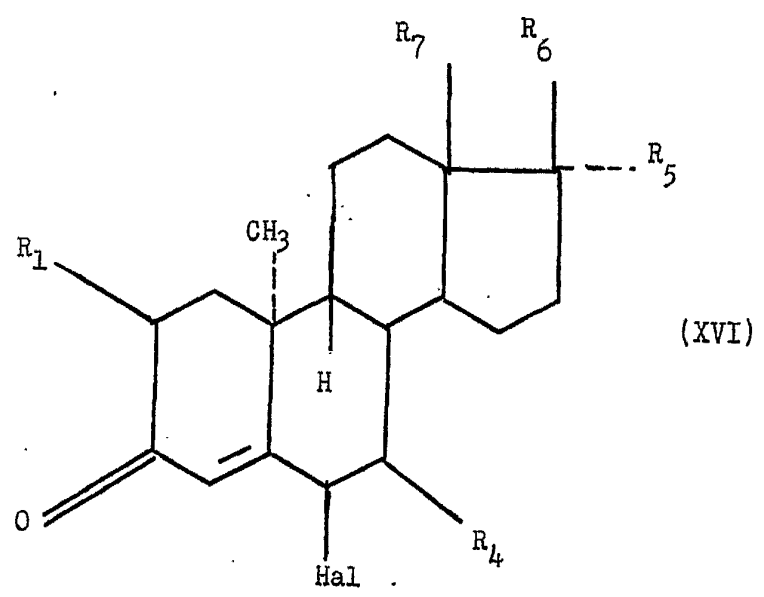
en la posición 6 contiene al menos un átomo de hidrógeno,

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

5 R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> eterificado o esterificado, y

10 R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, es sometido a una reacción de halogenación para introducir halógeno en el átomo de carbono 6, con lo que es producido un compuesto de la fórmula

45



20

25

en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-

30



metileno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

5

$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  o un grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  eterificado o esterificado,

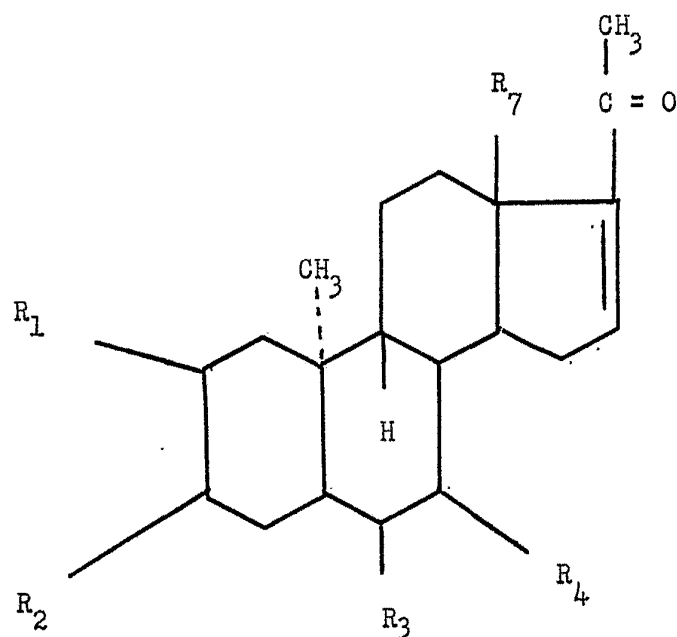
10

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, y

Hal representa un átomo de halógeno,

i. un compuesto de la fórmula

15



20

(XVII)

25

en que

$R_1$  representa un átomo de halógeno o un grupo 1,2-metileno,

30

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,

15-7-68



3-ceto-1,4-bidehidro,  
 3-ceto-4,6-bidehidro,  
 3-ceto-1,4,6-tridehidro,  
 3-OR-4-dehidro, o  
 3-OR-4,6-bidehidro,

5

en que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo acilo,

10

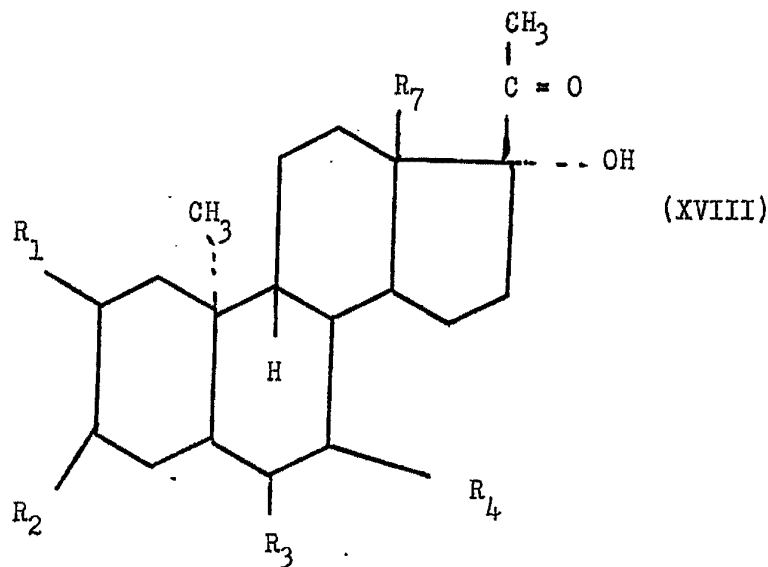
$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno, y

15

$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenido, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, es sometido a una epoxidación seguida por reacción con un halógeno-haluro para producir el correspondiente compuesto 17 alfa-hidroxi-16-halógeno compuesto, por una deshalogenación por medio de reducción catalítica con níquel de Raney, para producir un compuesto de la fórmula

20



25



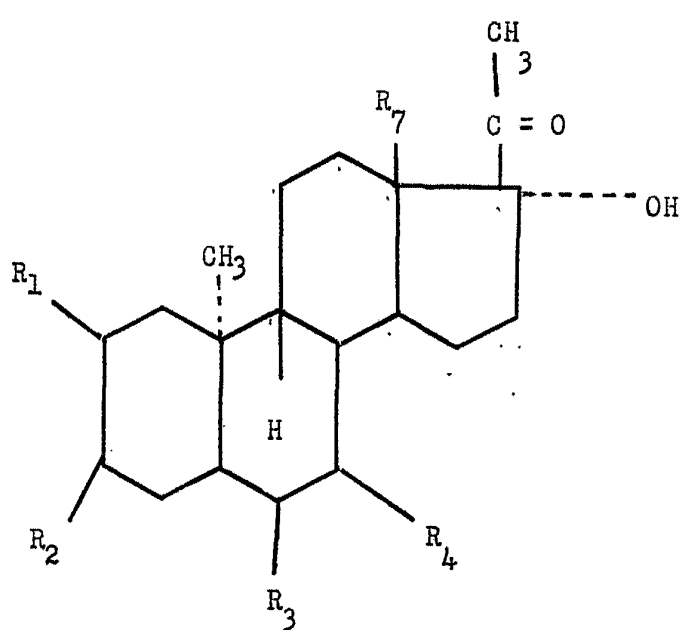
en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_7$  tienen los significados precedentemente mencionados,

j. un compuesto de la fórmula

5

10

15



(XIX)

en la cual

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de 1,2-metileno,

20

- $R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,
- 3-ceto-1,4-bidehidro,
- 3-ceto-4,6-bidehidro,
- 3-ceto-1,4,6-tridehidro,
- 3-OR-4-dehidro,
- 3-OR-4,6-bidehidro,
- 3-OR'-3,5-bidehidro, o
- 3-OR'-2,4,6-tridehidro,

25

en que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o acilo y R' es un grupo alquilo o acilo,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

30

15-6-78



halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

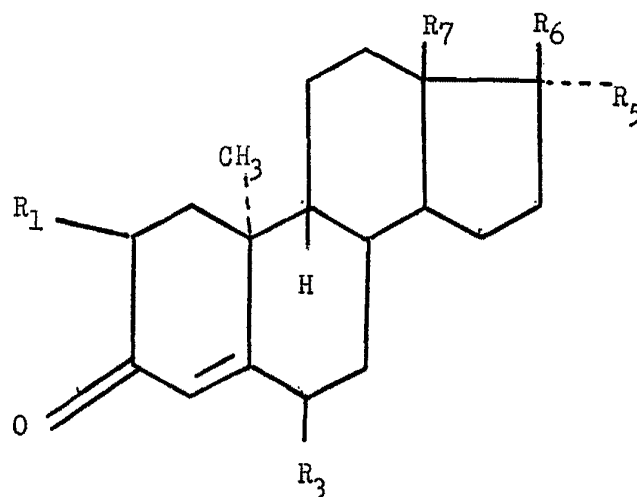
$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno, y

5

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, es sometido a una reacción de eterificación o esterificación en el grupo hidroxí en el átomo de carbono 17,

k. un compuesto de la fórmula

10



15

(XX)

20

en que

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí, alcoxi o aciloxi,

25

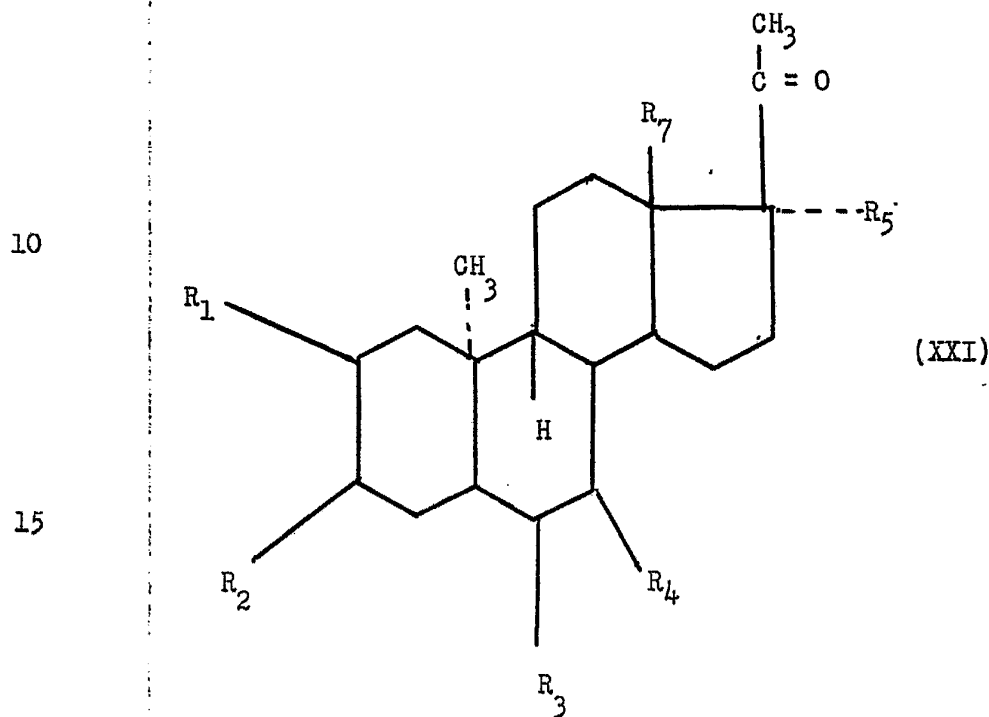
$R_6$  representa un grupo acetilo un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado eterificado o esterificado, un grupo  $-CH(OH)-CH_3$  o un grupo  $-CH(OH)-CH_3$  eterificado o esterificado, y

30

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueniilo, conte-

niendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,  
es hecho reaccionar con metiluro de dimetilsulfoxonio  
para producir el correspondiente 6 beta, 7 beta-metilene-9  
beta, 10 alfa-esteroide,

5 1. un compuesto de la fórmula



20 en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-  
metileno,

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
25 3-ceto-4,6-bidehidro o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de  
halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecu-  
lar

30 R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-



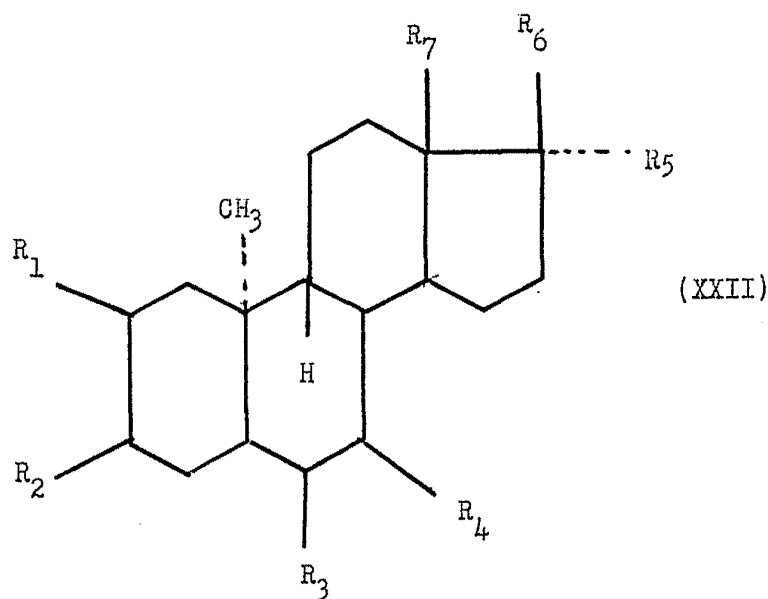
metileno,

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi, y

R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o un grupo alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 inclusive, átomos de carbono,

es sometido a una reacción de reducción para convertir el átomo de oxígeno 20-ceto en un grupo 20-hidroxilo, seguido por la oxidación del grupo 3-hidroxilo intermedicamente formado,

m. un compuesto de la fórmula



en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno,

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-ceto-4-déhidro,  
3-ceto-1,4-bidéhidro,  
3-ceto-4,6-bidéhidro,  
3-ceto-1,4,6-tridéhidro,



3-OR-4-dehidro,

3-OR-4,6-bidehidro,

3-OR'-3,5-bidehidro, o

3-OR'-2,4,6-tridehidro,

5

en que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o acilo y R' es un grupo alquilo o acilo,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

10

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

15

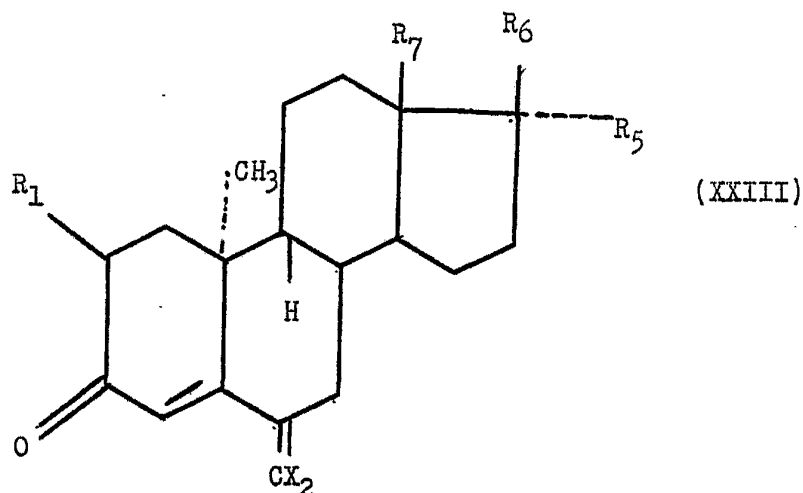
R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo hidroxilado o un grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub> y

R<sub>7</sub> representa un grupo alquilo o alqueniilo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono,

es sometido a una reacción de eterificación o de esterificación del grupo hidroxilo del sustituyente R<sub>6</sub>,

20

n. un compuesto de la fórmula



25

30

15-7-68

en que

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno ,

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi,

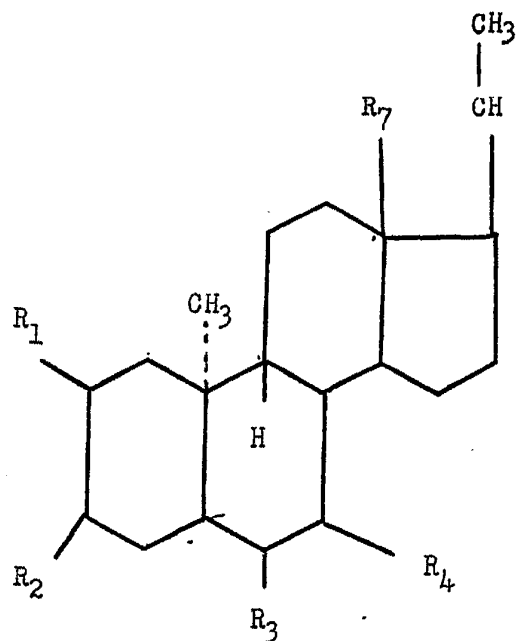
$R_6$  representa un grupo acetilo, un grupo acetilo hidroxilado, un grupo acetilo hidroxilado ete-  
 rificado o esterificado, un grupo  $-CH(OH)-CH_3$   
 o un grupo  $-CH(OH)-CH_3$  ete-  
 rificado o esterifi-  
 cado,

$R_7$  representa un grupo alquilo o alqueni-  
 lo, conteniendo cada grupo de 2 a 3 átomos de carbono, y

$X$  representa un átomo de hidrógeno un átomo de ha-  
 lógeno, elegido del grupo que contiene átomo de  
 cloro y átomo de bromo,

es hidrogenado catalíticamente para producir el compues-  
 to esteroide 6-metilo correspondiente.

O. un compuesto de la fórmula



(XXIV)

en que

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
1,2-metileno,

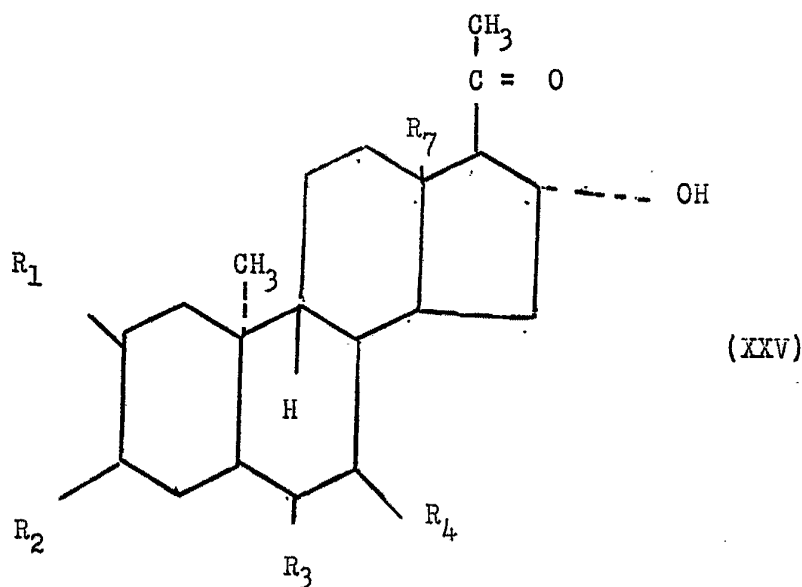
$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro, o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de  
halógeno o un grupo alquilo de bajo peso mole-  
cular,

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
6,7-metileno,

$R_7$  representa un grupo alquilo o alquenilo, con-  
teniendo cada grupo de 2 a 3 inclusive átomos  
de carbono,

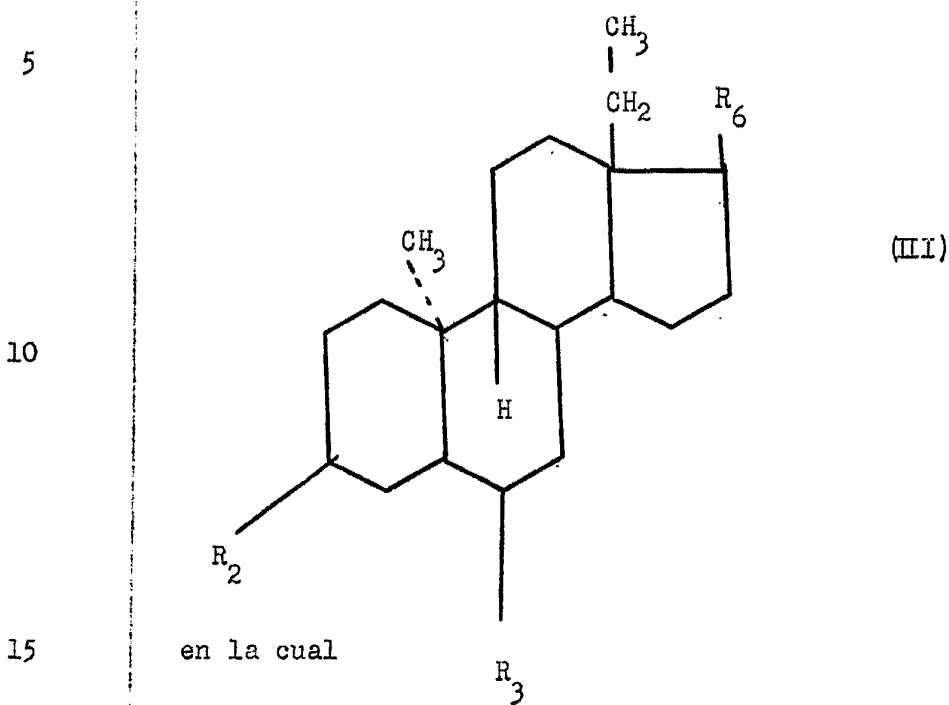
es sometido a una reacción de oxigenación para producir  
un compuesto de la fórmula



en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_7$  tienen los significados  
precedentemente mencionados.



3.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que son producidos compuestos de la fórmula general



en la cual

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro, o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular,

R<sub>6</sub> representa un grupo acetilo o el grupo -CH(OH)-CH<sub>3</sub>.

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que son producidos compuestos de la fórmula general



5

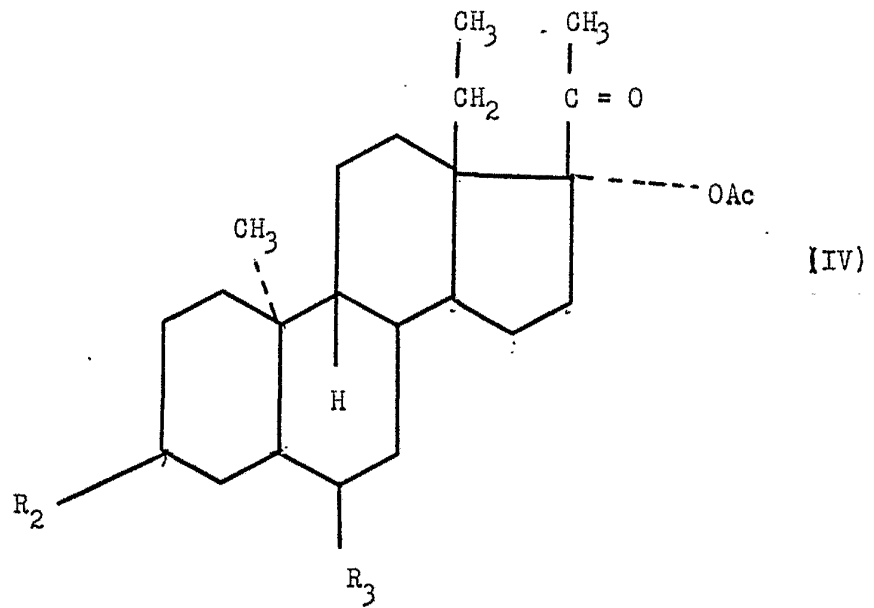
10

15

20

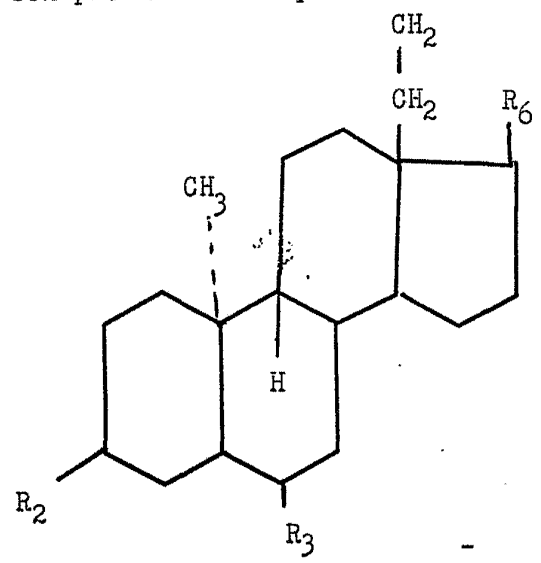
25

30



en la cual  $R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
 3-ceto-4,6-bidehidro, o  
 3-ceto-1,4,6-tridehi  
 dro,  
 $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de  
 halógeno, y  
 OAc representa un grupo aciloxi.

5.- Un método de acuerdo con la  
 reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que  
 son producidos compuestos de la fórmula general



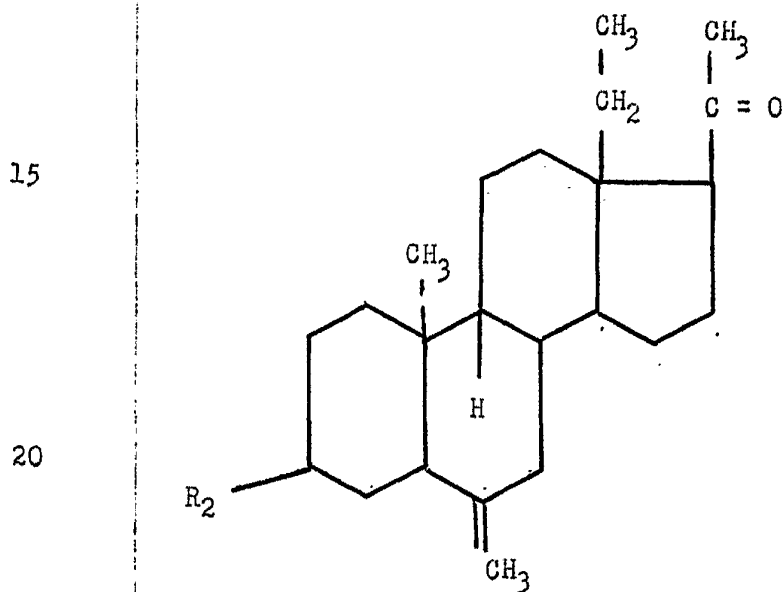
en la cual

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
 3-ceto-4,6-bidehidro o  
 3-ceto-1,4,6-tridehidro,

5  $R_3$  representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y

$R_6$  representa un grupo acetilo o el grupo  
 $-CH(OH)-CH_3$

10 6.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que son producidos compuestos de la fórmula general



en la cual

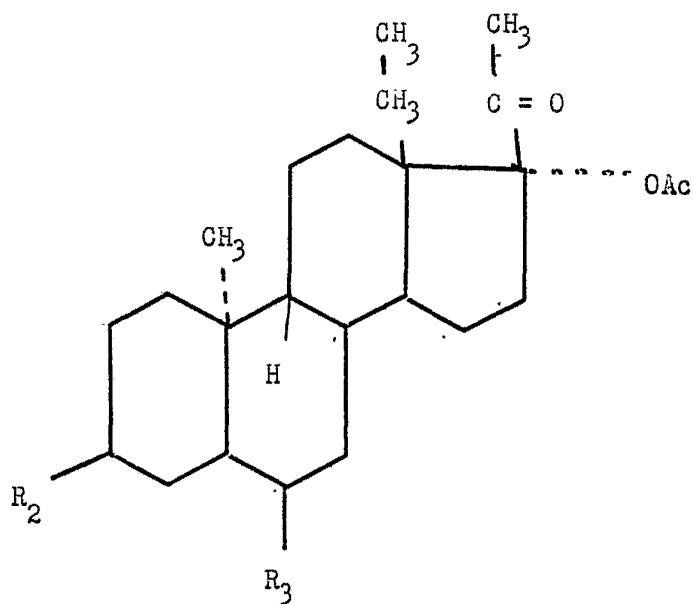
25  $R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, o 3-ceto-4,6-bidehidro,

7.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que son producidos compuestos de la fórmula general



5

10



en la cual

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro, o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

15

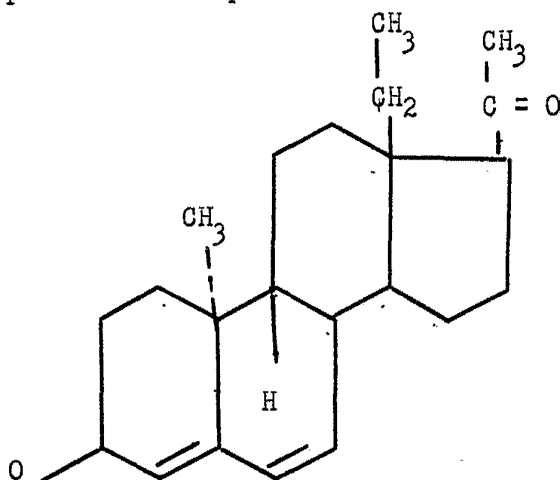
$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo  
de cloro, y

OAc representa un grupo acetoxi, un grupo 3-(p-butoxi-fenil) propionoxi, o un grupo aciloxi de ácido monocarboxílico alifático que contiene  
de 4 a 12 átomos de carbono

20

8.- Un método de acuerdo con la reivin-  
dicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que son  
producidos compuestos de la fórmula general,

25

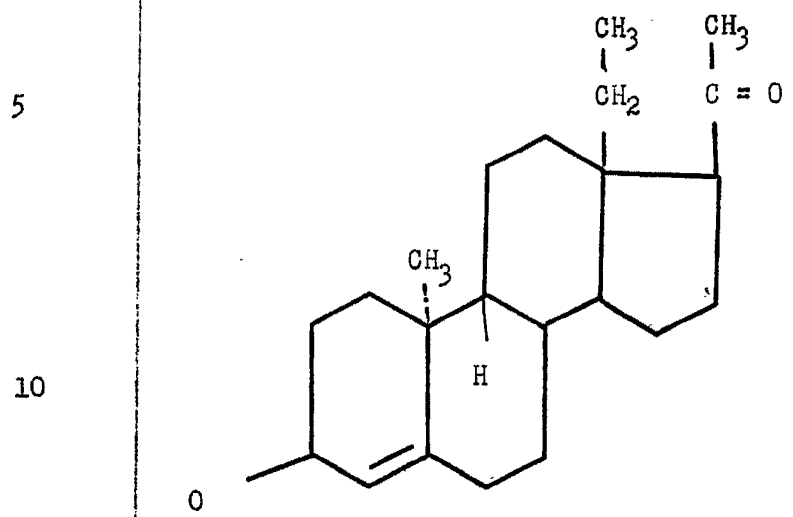


30

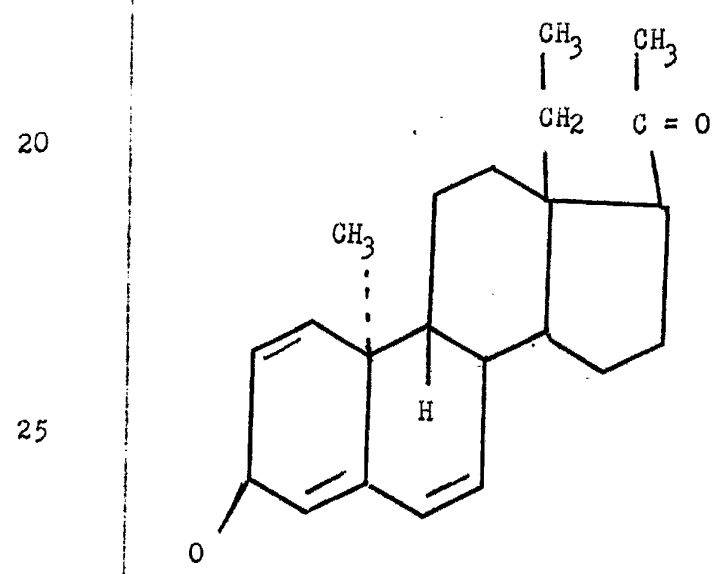
15-7-68



9.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

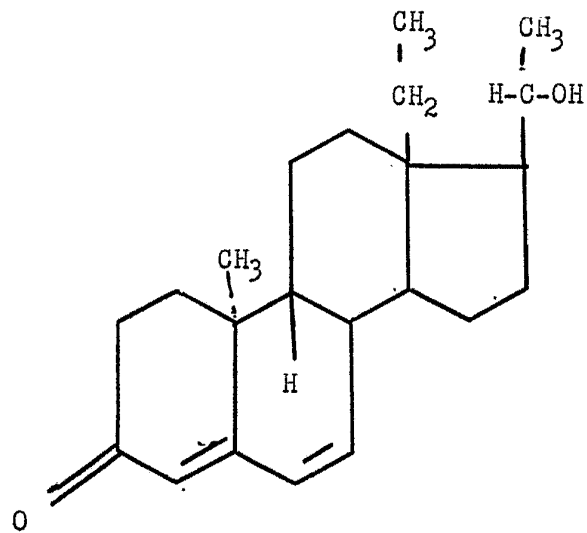


10.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general



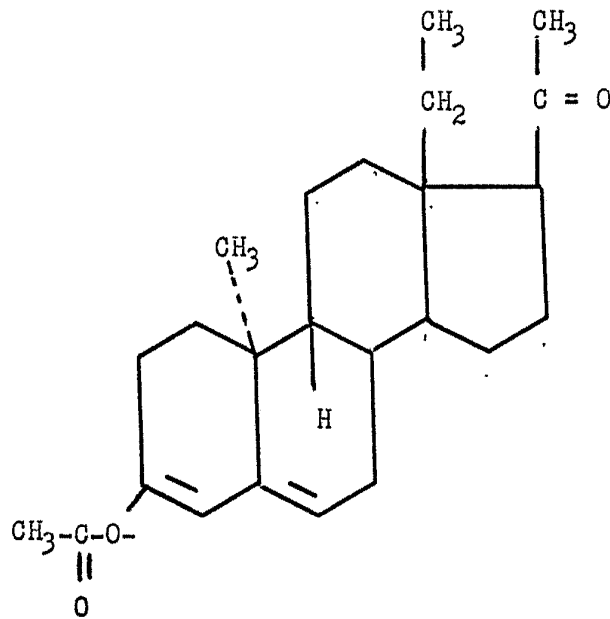
11.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

5  
10



12.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

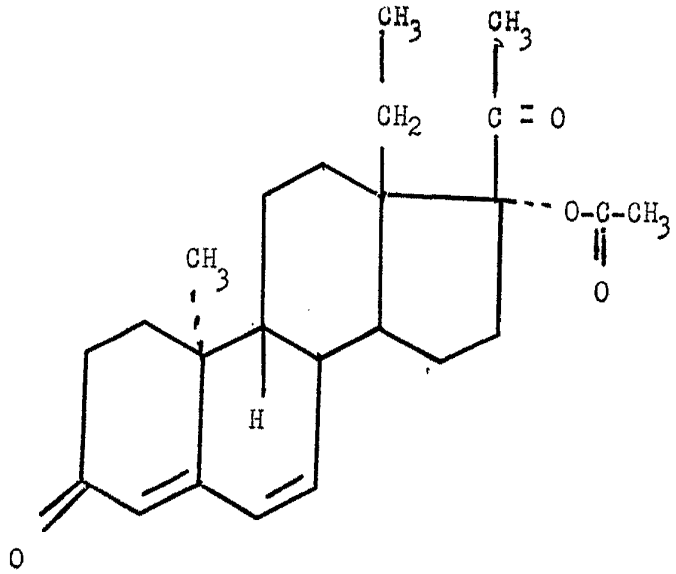
15  
20  
25



13.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general



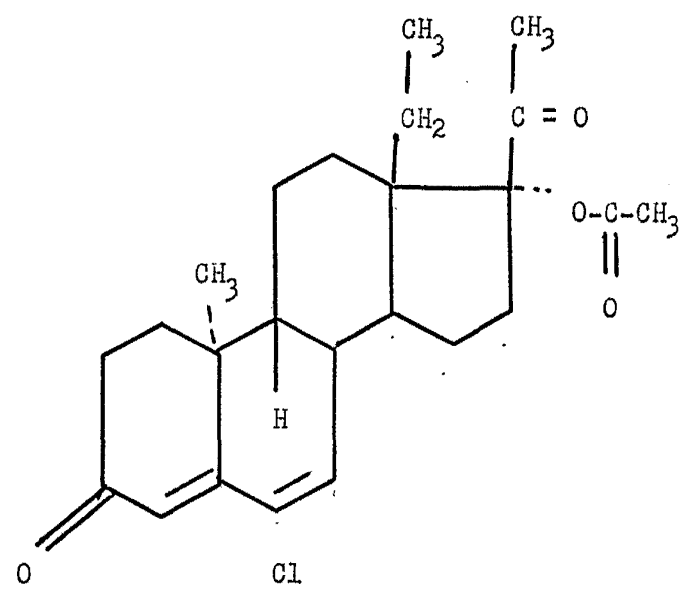
5



10

14.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

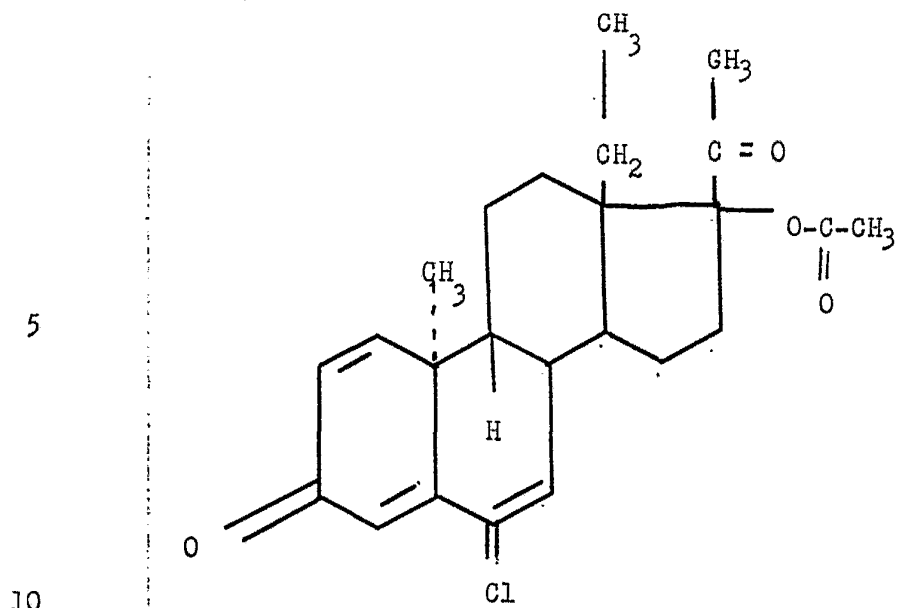
15



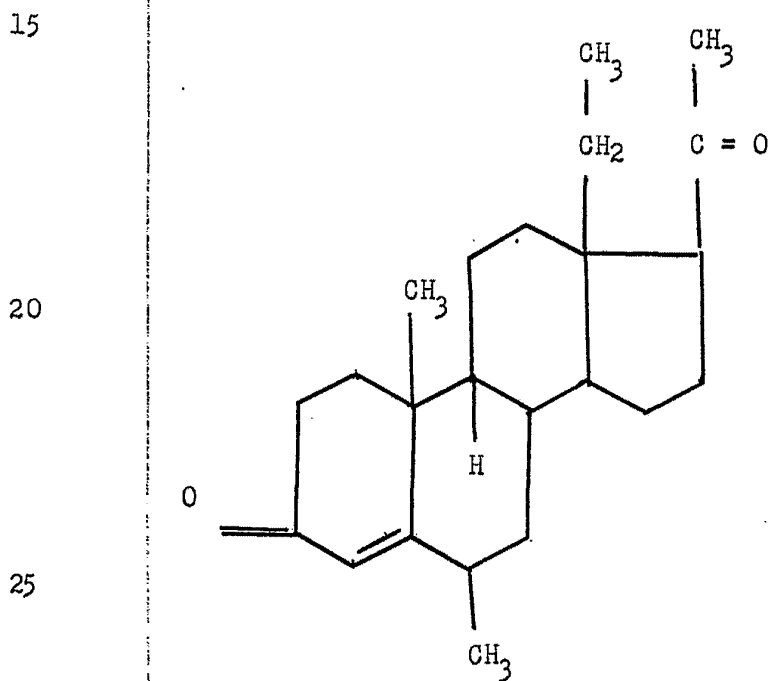
20

25

15.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

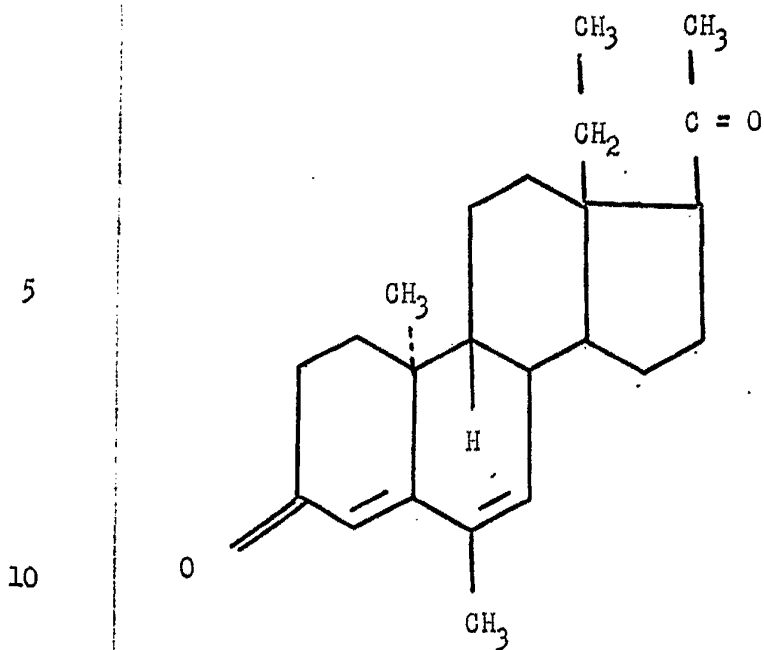


16.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general



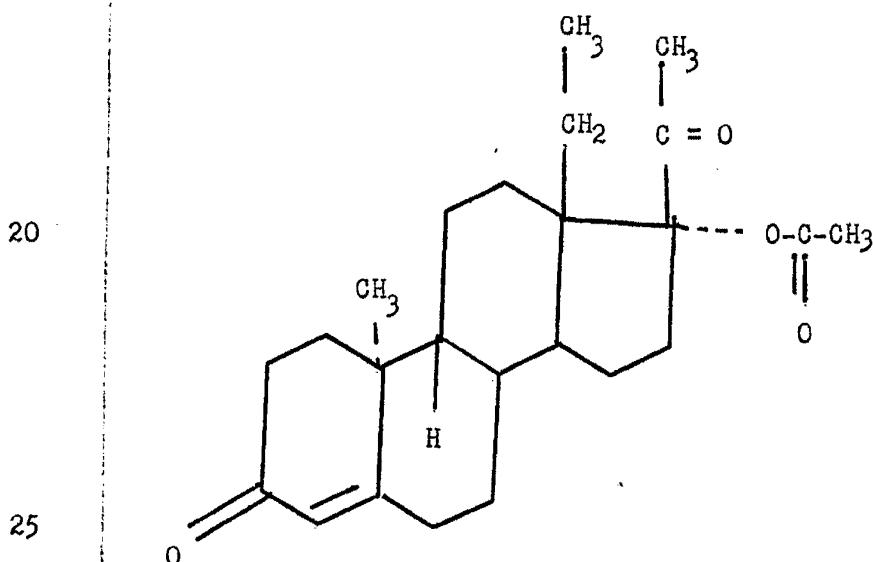
17.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

30  
15-7-68

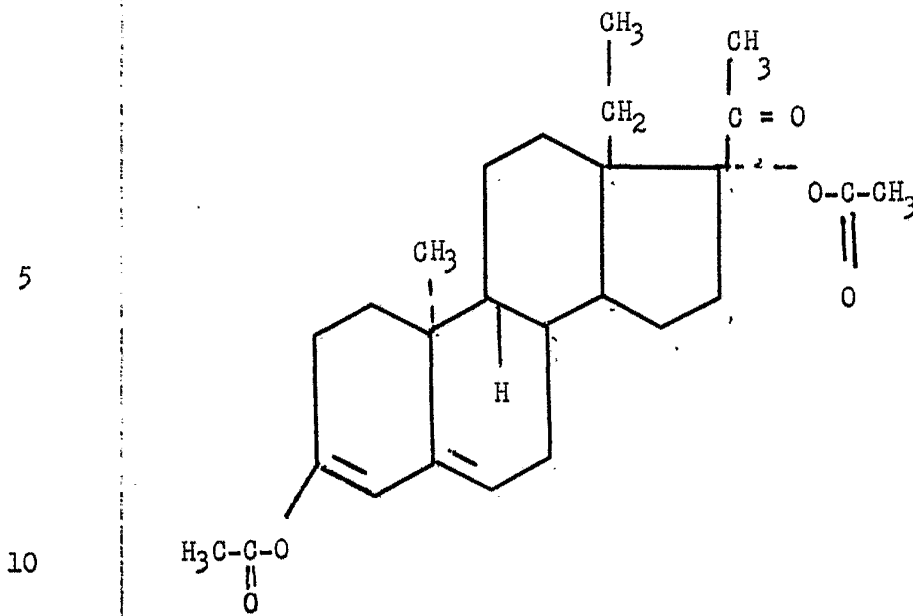


15

18. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

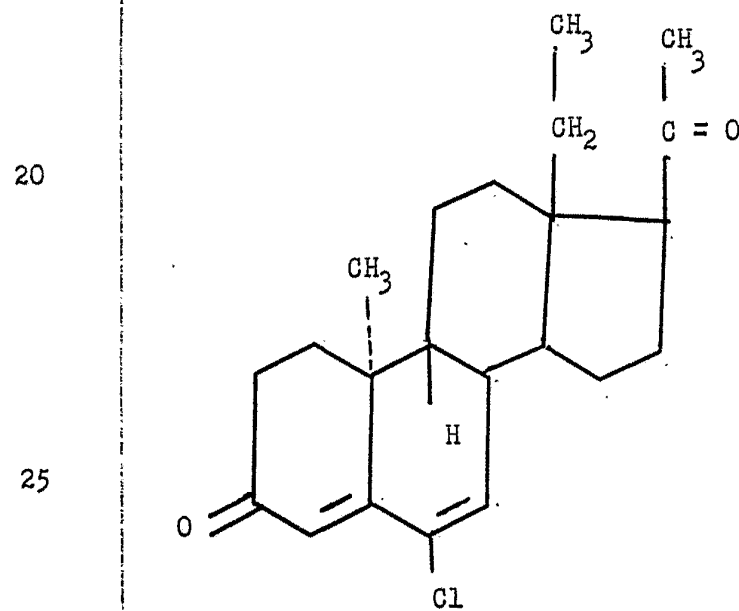


19.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general



15

20.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque es producido un compuesto de la fórmula

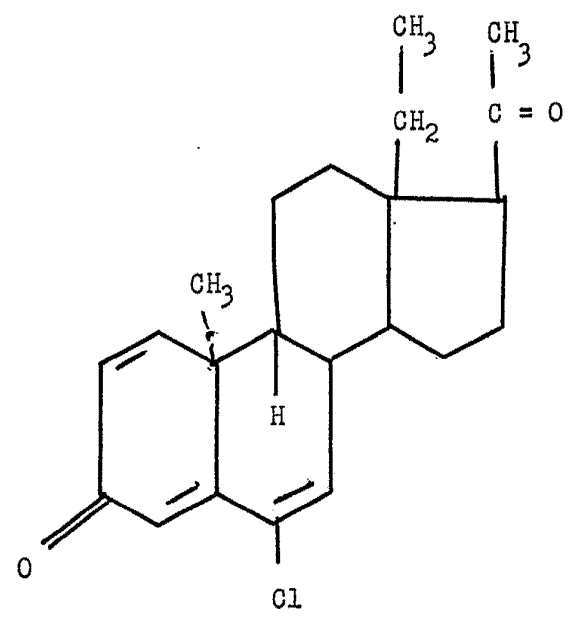


30

21.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

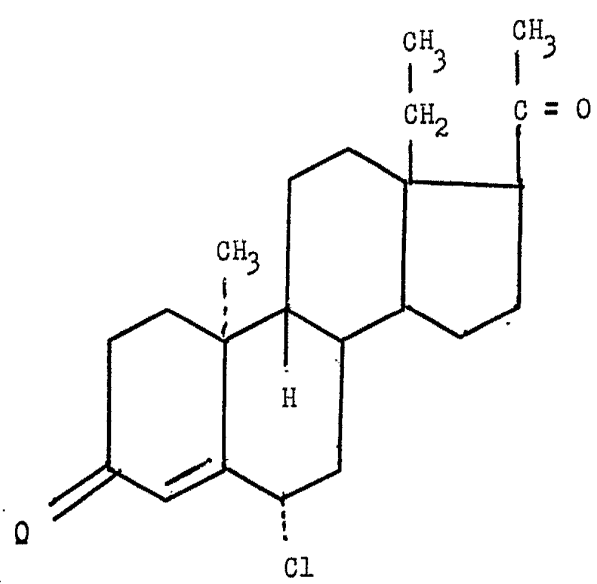
31 JUL 1968

5  
10



22.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

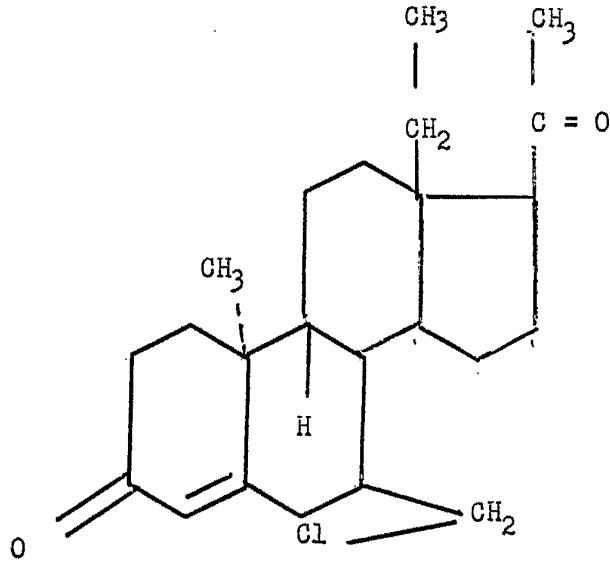
15  
20



25

23.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que es producido un compuesto de la fórmula general

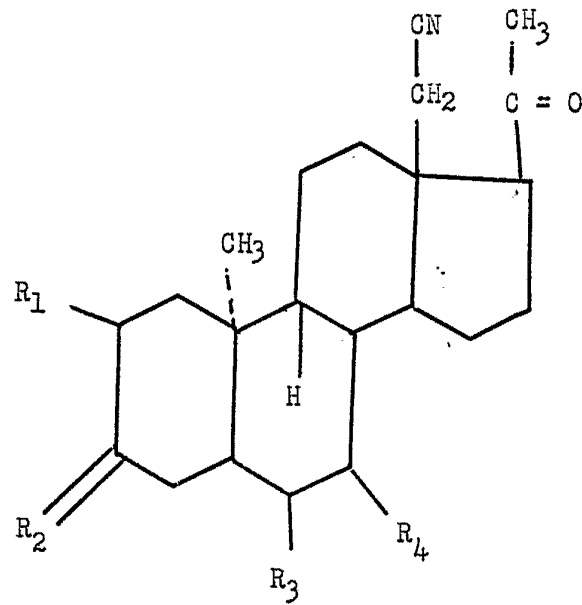
15-7-68



10

24.- Un método de obtención de nuevos 9 beta, 10 alfa esteroides, caracterizado porque compuestos de la fórmula general

15



en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno

R<sub>2</sub> representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, 3-ceto-1,4-bidehidro, o 3-ceto-1,4,6-tridehidro,

30



$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular, y

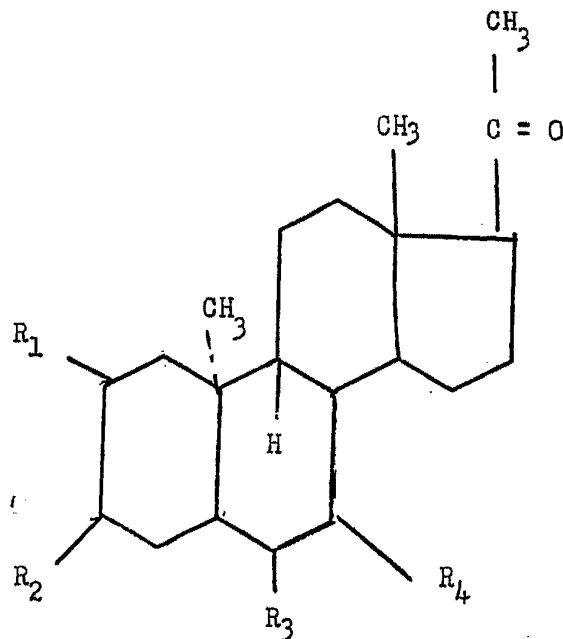
$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno,

5

son producidos de acuerdo a los métodos ya conocidos para la producción de compuestos análogos.

25.- Un método de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula

10



15

20

25

en la cual

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 1,2-metileno

$R_2$  representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,  
3-ceto-1,4-bidehidro,  
3-ceto-4,6-bidehidro, o  
3-ceto-1,4,6-tridehidro,

30



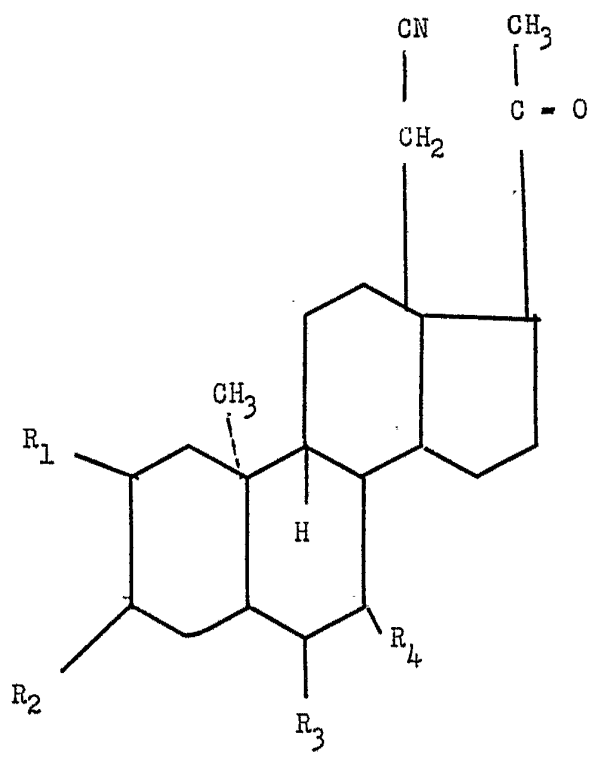
$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular, y

5

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo 6,7-metileno, es hecho reaccionar con HCN para producir el correspondiente compuesto 20-hidroxi-20-ciano, seguido por una irradiación en la presencia de iodo y tetracetoato de plomo para producir un compuesto de la fórmula

10

15



20

25

en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados indicados precedentemente

26.- Método de obtención de nuevos

9  $\beta$  , 10  $\gamma$  esteroides.

30  
15-7-68

31



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

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

Madrid, 31 JUL 1968

P.A.

Alberio de Elizaburu  
Por Poderes

5

fb.