

6 DIC. 1968

361149

P.- 39.993

AF/MT/2314
1221/E

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION **por 20 años**

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad / de nacionalidad francesa

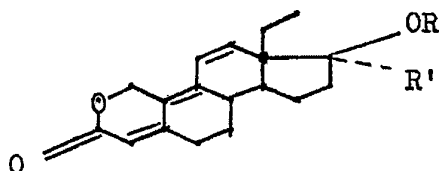
con domicilio en 35 bd, des Invalides, París, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS 2-OXA 3-OXO
GONATRIENOS" (Clase Internacional C07c A61k).



El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos 2-oxa 3-oxo-gonatrienos.

Más particularmente, este invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de las 2-oxa 3-oxo 13beta-etil gona-4,9,11-trienos de fórmula general I



en la cual R representa hidrógeno o un radical acilo, y R' representa un radical hidrocarbonado, eventualmente sustituido.

Los nuevos compuestos del invento poseen especialmente propiedades fisiológicas útiles. Así, por ejemplo, es como el 2-oxa 3-oxo 13beta-etil 17beta-hidroxi 17alfametil estra-4,9,11-trieno interviene en el mecanismo de asimilación de las proteínas y puede encontrar empleo en la regularización de las alteraciones de la nutrición.

El procedimiento, objeto del invento, está resumido en el esquema anejo.

Este procedimiento está caracterizado esencialmente porque se somete al 5-oxo 13beta-etil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, II, a la acción de un agente oxidante, se protege selectivamente la función cetona en posición 5 del 5,17-dioxo 13beta-etil des-A gona-9-eno, III, resultante, bajo forma de una enamina, IV, se hace reaccionar con este último producto el reactivo organometálico deseado, se obtiene el 5-enamino 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A-gona 5(10),9(11)-dieno, VA, en el



5
cual se introduce el sustituyente hidroximetileno, en posición 10, por medio de un anhídrido mixto formilacético, se deshidrogena el 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-etil 17alfa-R' 17-beta-hidroxi des-A gona-9(11)-eno, VI, con ayuda de una para-benzoquinona sustituida, lo cual conduce al 5-oxo 10-formil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona 9,11-dieno, VII, cuya reducción por un hidruro mixto apropiado proporciona el 5-oxo-10-hidroximetil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-9,11-dieno, VIII, del que se protegen los hidroxilos, especialmente bajo forma de éter tetrahidropiránílico, se somete al 5-oxo 10-tetrahidropiraniioximetil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-tetrahidropiranioloxi des-A gona-9,11-dieno formado, a la reacción de Réformatsky, con el bromoacetato de etilo, se obtiene el 5-hidroxi 5-carboetoximetil 10-tetrahidropiranioloximetil-13-beta-etil 17alfa-R' 17beta-tetrahidropiranioloxi des-A gona-9,11-dieno, el cual por tratamiento ácido cierra ciclo para formar 2-oxa 3-oxo 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno que se transforma, llegado el caso, según los métodos clásicos, en el éster deseado.

10
15
20

La ejecución del procedimiento del invento puede estar caracterizada por los puntos siguientes:

a) El agente oxidante empleado para oxidar el alcohol en posición 17 del 5-oxo 13beta-etil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, II, es la mezcla sulfocrómica, se trabaja en acetona acuosa;

25

b) La cetona en posición 5 del 5,17-dioxo 13beta-etil des-A gona-9-eno, III, es protegida bajo forma de una pirrolidil-enamina, obtenida por acción de la pirrolidina en solución alcohólica;

30

25 FEB 1969



c) El reactivo organometálico utilizado es un derivado de litio, tal como metil-litio, etil-litio, o también un derivado organomagnésiano, de fórmula $R'MgX$, siendo X un átomo de cloro, bromo o yodo; la reacción se efectúa en presencia de éter y de tetrahidrofurano;

d) el 5-pirrolidil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-5(10), 9(11)-dieno, VA, es purificado eventualmente por hidrólisis ácida que conduce al 5-oxo 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, VB, el cual sometido a la acción de la pirrolidina vuelve a dar el 5-pirrolidil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-5(10), 9(11)-dieno, VA;

e) La introducción del hidroximetilo en posición 10 del 5-pirrolidil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-5(10), 9(11)-dieno, VA, con ayuda del anhídrido mixto formilacético se efectúa en presencia de un agente básico tal como la trietilamina, y se trabaja en dioxano;

f) la deshidrogenación del 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-9(11)-eno, VI, se efectúa con la ayuda de la 2,3-diciano 5,6-dicloro para-benzoquinona, y se trabaja en una mezcla de dioxano y de éter;

g) el hidruro mixto utilizado para reducir el 5-oxo 10-formil-13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi gona-9, 11-dieno, VII, es el borohidruro de sodio, y se trabaja en dioxano acuoso;

h) la piranilación del 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-9, 11-dieno, VIII, se obtiene con ayuda del dihidropirano, trabajando

6 DIC



en éter, en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido para-tolueno sulfónico;

i) la reacción de Réformatsky se efectúa en una mezcla de dimetoximetano y de tetrahidrofurano.

5

j) la hidrólisis de los grupos tetrahidropirani-
niloxi se obtiene con una mezcla de ácido clorhídrico y de ácido acético.

10

El ejemplo siguiente hará comprender mejor el invento, No presenta ningún carácter limitativo y es evidente que se puede modificar el modo de ejecución del procedimiento antes descrito, sin salirse no obstante del marco del presente invento.

Ejemplo: Preparación del 2-oxa 3-oxo 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, I, con R = H y R' = CH₃

15

Etapa A: 5,17-dioxo 13beta-etil des-A gona-9-eno, III

20

Se disuelven 25,04 g de 5-oxo 13beta-etil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, II, p. de f. 153°C, en 370 cm³ de acetona a la temperatura ambiente. La solución es enfriada a + 5°C, y después se le añaden en el espacio de una hora, 50 cm³ de solución sulfocrómica, siendo mantenida constantemente la mezcla de reacción a las proximidades de + 5°C. Se agita durante 30 minutos a esta temperatura, se añade agua y se abandona a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío. Se cristaliza el producto en una mezcla de éter etílico y de éter isopropílico y se obtienen 20 g (o sea 80%) de 5,17-dioxo 13beta-etil des-A gona-9-eno,

25

30

25 FEB



III, p. de f. 108°C, $[\alpha]_D^{25} = + 25^{\circ}$ ($c = 0,6\%$, en cloroformo). El producto se presenta bajo forma de cristales incoloros, solubles en cloroformo, éter y los alcoholes metílico y etílico.

5 Análisis: $C_{15}H_{20}O_2 = 232,31$
 Calculado: C% 77,55 H% 8,68
 Encontrado: 77,3 8,8

Por lo que se sabe, este producto no está descrito en la bibliografía.

10 El producto de partida, el 5-oxo 13beta-etil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, se ha obtenido según el procedimiento descrito en la patente francesa número 1.526.963.

15 Etapas B: 5-oxo 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, V B, y la correspondiente pirrolidil-enamina V A.

1ª.- Formación de la enamina, IV.

20 Se disuelven 15,55 g de 5,17-dioxo 13beta-etil des-A gona-9-eno, III, en 150 cm³ de metanol puestos bajo atmósfera de nitrógeno. Se calienta la solución hasta + 50°C y se introduce, gota a gota en el espacio de 20 minutos, una mezcla de 6 cm³ de pirrolidina y 6 cm³ de metanol. La mezcla de reacción es mantenida bajo la temperatura de 50°C durante 15 minutos adicionales y, después se
 25 destila hasta sequedad bajo vacío, y se recoge la 5-pirrolidil 13beta-etil 17-oxo des-A gona-5(10),9(11)-diene, IV, que se utiliza tal como está para la continuación de la síntesis.

30 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

6 DIC.



2º.- Introducción del metilo en posición 17:

Se disuelve la enamina, IV, antes obtenida en 100 cm³ de tetrahidrofurano y se añaden, gota a gota, en el espacio de 30 minutos, 420 cm³ de una solución etérea de metil-litio 2 N. Esta introducción se efectúa bajo atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura interior a aproximadamente + 10°C. A continuación se deja volver la temperatura a la temperatura normal, y después se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se vierte en una mezcla de agua y de hielo y se extrae con éter; se lavan los extractos con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío. SE obtiene la 5-pirrolidino 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-5(10),9(11)-dieno, V A, que se somete tal como está a la hidrólisis.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

3º.- Purificación por hidrólisis y nueva formación de la enamina, V A, con R' = CH₃

El producto de metilación antes obtenido es disuelto en 30 cm³ de ácido acético, se añaden 200 cm³ de agua y se agita a la temperatura ambiente durante una noche.

Se alcaliniza el medio de reacción por adición de sosa 2 N y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, con ácido clorhídrico, y después con agua, se seca, se filtra y se destila hasta sequedad bajo vacío. Por cromatografía sobre silicato de magnesio y elución con éter, se recogen 7,5 g de 5-oxo 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, V B, con R' = CH₃, p. de f. 127-128°C, $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ (c = 0,5%, en cloroformo). Producto incoloro, soluble en éter, alcohol, acetona y cloroformo.



Análisis: $C_{16}H_{24}O_2 = 248,35$
 Calculado: C% 77,37 H% 9,74
 Encontrado: 77,1 9,9

5 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Se disuelve el 5-oxo 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, V B, antes obtenido en 75 cm³ de metanol puestos bajo atmósfera de nitrógeno, se calienta hasta 50°C y se introducen lentamente, en el espacio de 15 minutos, 3 cm³ de pirrolidina diluída por 3 cm³ de metanol. Se agita la mezcla de reacción durante 40 minutos a 50°C, y después se reduce a pequeño volumen se enfría con hielo, se filtra con succión el producto precipitado, se lava con metanol, con éter de petróleo, se seca y se recogen 7,6 g de 5-pirrolidil 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-5(10) 9(11)-dieno, V A, con R' = CH₃. Este es un producto que se presenta bajo forma de lentejuelas de color amarillo pálido, poco estables en aire.

20 Etapa C: 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9(11)-eno, VI, con R' = CH₃.

Se disuelven 7,6 g de 5-pirrolidino 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-5 (10),9(11)-dieno, V A, con R' = CH₃, en la mezcla siguiente:

dioxano anhidro	46	cm ³
tetrahidrofurano anhidro	23	cm ³
trietilamina	3,2	cm ³

A la solución enfriada hasta + 5°C se añaden 8,5 cm³ de anhídrido acetofórmico, y después se agita durante 3,5 horas a esta temperatura. A continuación, se añaden



den 25 cm³ de agua, se agita durante una noche a la temperatura ambiente, después se vierte en agua y se extrae con éter. Se lavan las fases etéreas con agua, después se extrae con una mezcla de sosa 1 N y de hielo, se reúnen las fases alcalinas que se acidifican por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con cloruro de metileno. Se seca y se destila hasta sequedad bajo vacío.

Se recogen 4,7 g de 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9(11)-eno, VI, con R' = CH₃, que se presenta bajo forma de un aceite. Se emplea este producto, sin otra purificación, para la continuación de la síntesis.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapas D: 5-oxo 10-formil 13beta-etil 17alfa-metil-17beta-hidroxi des-A gona-9, 11-dieno, VII, con R' = CH₃

Se disuelven 4,7 g de 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9(11)-eno, VI, con R'=CH₃, en una mezcla de 23 cm³ de dioxano anhidro y de 23 cm³ de éter anhidro, se enfría, hasta aproximadamente + 10°C y después se introducen lentamente 3,4 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano benzoquinona en 34 cm³ de dioxano. La mezcla de reacción, puesta a la temperatura ambiente, es agitada durante 1,5 horas. Se vierte a continuación en una mezcla de agua y de hielo, se añade bicarbonato de sodio en exceso y 2,5 cm³ de bisulfito de sodio de 28° Bé, y se extrae con éter. Se lavan los extractos con una solución enfriada con hielo de sosa muy diluída, y después con agua, se seca y se destila hasta sequedad bajo vacío.



6 DIC

5 El residuo es cromatografiado sobre alúmina y es eluído con cloruro de metileno. Se obtienen 1,6 g de 5-oxo 10-formil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9, 11-dieno, VII, con $R' = CH_3$, que se presenta bajo forma de un aceite amarillo y que se utiliza tal como está para la continuación de la síntesis.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía:

10 Etapa E: 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9, 11-dieno, VIII con $R' = CH_3$

15 Se disuelven 1,6 g de 5-oxo 10-formil 13beta-etil 17beta-hidroxi 17alfa-metil des-A gona-9, 11-dieno, VII, con $R' = CH_3$, en 16 cm³ de dioxano, se añaden 1,6 cm³ de agua, se enfría ligeramente y se introducen 69 mg de boro-hidruro de sodio. Se agita la mezcla de reacción durante una hora a 6°C, se vierte en una mezcla de agua y de hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo
20 vacío. El residuo es cromatografiado sobre alúmina y es eluído con cloruro de metileno con 2% de metanol. Se obtienen 1,2 g de 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9, 11-dieno, VIII, con $R' = CH_3$, que se presenta bajo forma de un aceite amarillo pálido.
25 Se utiliza este producto, sin otra purificación, para la continuación de la síntesis.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 Etapa F: 2-oxa 3-oxo 13beta-etil 17-alfa-metil 17beta-hidroxi gona-4, 9, 11-trieno, I, con $R' = CH_3$



5
10
12.- Piranilación. Se disuelven 1,2 g de 5-oxo 10-hidroxi metil 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9,11-dieno, VIII, con $R' = CH_3$, en 60 cm³ de éter anhidro, se añaden 1,2 cm³ de dihidropirano y 38 mg de ácido para-tolueno sulfónico. Se agita a la temperatura ambiente durante 7 horas, se añaden 1,2 cm³ de dihidropirano y se continúa la agitación durante 16 horas adicionales. Se vierte a continuación en agua, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con una solución de bicarbonato de sodio, después con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 2 g de éter bis-tetrahidropiranílico del compuesto VIII con $R' = CH_3$

15
20
25
13.- Reacción de Reformatsky. Se disuelven 2 g de éter bis-tetrahidropiranílico del compuesto VIII, con $R' = CH_3$, en 24 cm³ de tetrahydrofurano anhidro, se añaden 24 cm³ de solución del derivado de zinc de bromoacetato de etilo 0,86 M en dimetoximetano, y se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se vierte en agua helada, se acidifica por adición de ácido clorhídrico 2 N y se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos sobre sulfato de sodio y se destila hasta sequedad bajo vacío. El residuo está constituido por el éter bis-tetrahidropiranílico del 5-hidroxi 5-etoxicarbonilmetil 10-hidroxi metil 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi des-A gona-9,11-dieno, que se presenta bajo forma de un aceite que se utiliza tal como está para la continuación de la síntesis.

30
14.- Hidrólisis y cierre de ciclo. Se disuelve el producto de la reacción de Réformatsky antes obtenido, en una mezcla de 12 cm³ de ácido acético y de 1,2 cm³ de



5 ácido clorhídrico 2 N y se abandona la solución resultante durante aproximadamente 40 horas, a la temperatura ambiente. Se vierte en una mezcla de agua y de hielo, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, con una solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se destila hasta sequedad bajo vacío.

10 El residuo cristaliza en benceno, y proporciona 450 mg de 2-oxa 3-oxo 13beta-etil 17alfa-metil 17beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, p, de f. 135°C y 162°C, I, con R = H y R' = CH₃.

Por destilación de las aguas madres, cromatografía sobre alúmina con elución con benceno, y después con éter, se recuperan a partir de las fracciones etéreas 150 mg de producto suplementario, p. de f. 135°C y 162°C.

15 Los dos productos son reunidos y purificados por disolución en acetona, tratamiento con una mezcla de negro animal y alúmina y recristalización en una mezcla de acetona y éter isopropílico.

20 Se obtiene un producto que se presenta bajo forma de cristales prismáticos de color amarillo pálido, p. de f. 150°C y 164°C.

$$[\alpha]_D = -46^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,7 \%, \text{ en cloroformo}).$$

25

Análisis:	$C_{19}H_{24}O_3 = 300,38$	
Calculado:	C % 75,97	H% 8,05
Encontrado:	76,0	8,0

Espectro U.V.:

30 λ max. a 230 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 186$ $\epsilon = 5\ 580$
 λ max. a 328-329 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 940$ $\epsilon = 28\ 200$



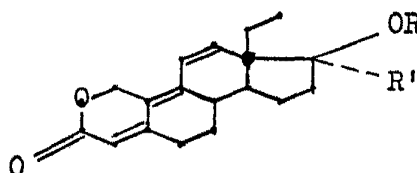
Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 7 de diciembre de 1.967, bajo el número P.V. 131.343, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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:

1.- Un procedimiento de preparación de nuevos 2-oxa 3-oxo gonatrienos de fórmula general



en la cual R representa hidrógeno o un radical acilo, y R' representa un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido, y especialmente metilo, caracterizado porque se somete al 5-oxo 13beta-etil 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno a la acción de un agente oxidante, se protege selectivamente la función cetona en posición 5 del 5,17-dioxo 13beta-etil des-A gona-9-eno resultante bajo forma de una ena-



mina, se hace reaccionar con este producto el reactivo orga-
nometálico, deseado se obtiene el 5-enamina 13betaetil
17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-5(10), 9(11)-dieno, en
el cual se introduce el sustituyente hidroximetileno en po-
sición 10, por medio de un anhídrido mixto formilacético, se
5 deshidrogena el 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-etil 17alfa-
R' 17beta-hidroxi des-A gona-9(11)-eno con ayuda de una
para-benzoquinona sustituida, lo cual conduce al 5-oxo 10-
formil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-9, 11-
10 dieno cuya reducción con un hidruro mixto apropiado propor-
ciona el 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-etil 17alfa-R' 17-be-
ta-hidroxi des-A gona-9, 11-dieno, del que se protegen los
hidroxilos especialmente bajomforma de éter tetrahidropira-
nílico, se somete al 5-oxo 10-tetrahidropiraniioximetil
15 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-tetrahidropiranioloxi des-A
gona-9, 11-dieno formado a la reacción de Réformatsky con
el bromoacetato de etilo, se obtiene el 5-hidroxi 5-carboe-
toximetil 10-tetrahidropiraniioximetil 13beta-etil 17alfa-
R' 17betatetrahidropiranioloxi des-A gona -9, 11-dieno, el
20 cual por tratamiento ácido cierra ciclo para formar 2-oxa-
3-oxo 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi gona-4, 9, 11-
trieno que se transforma, llegado el caso, según los méto-
dos clásicos, en el éster deseado.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
25 caracterizado porque el agente oxidante empleado para oxi-
dar el alcohol en posición 17 del 5-oxo 13beta-etil 17beta-
hidroxi des-A gona-9-eno, es la mezcla sulfocrómica y se
trabaja en acetona acuosa.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
30 caracterizado porque la cetona en posición 5 del 5, 17-dio-



5-oxo 13beta-etil des-A gona-9-eno es protegida bajo forma de una pirrolidil-enamina obtenida por acción de la pirrolidina en solución alcohólica.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el reactivo organometálico utilizado es un derivado de litio tal como metil-litio, etil-litio o también un derivado organomagnesiano, de fórmula $R' MgX$, siendo X un átomo de cloro, bromo o yodo, efectuándose la reacción en presencia de éter y de tetrahydrofurano.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el 5-pirrolidil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-5(10), 9,(11)-dieno, es purificado por hidrólisis ácida que conduce al 5-oxo 13 beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-9-eno, el cual sometido a la acción de la pirrolidina, vuelve a dar el 5-pirrolidil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-5 (10), 9(11)-dieno.

15 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la introducción del hidroximetilo en posición 10 del 5-pirrolidil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona-5(10), 9(11)-dieno con ayuda del anhídrido mixto formilacético, se efectúa en presencia de un agente básico tal como la trietilamina y se trabaja en dioxano.

20 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidrogenación del 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi des-A gona 9(11)-eno se efectúa con la ayuda de la 2,3-diciano 5,6-dicloro para-benzoquinona, y se trabaja en una mezcla de dioxano y de éter.

25 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el hidruro mixto utilizado para redu-

6 DIC.



cir el 5-oxo 10-formil 13beta etil 17 alfa-R' 17beta-hidroxi gona-9,11-dieno, es el borohidruro de sodio, y se trabaja en dioxano acuoso.

5 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la piranilación del 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-etil 17alfa-R' 17beta-hidroxi gona-9,11-dieno se obtiene con ayuda del dihidropirano trabajando en éter, en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido para-tolueno sulfónico.

10 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de Réformatsky se efectúa en una mezcla de dimetoximetano y tetrahidrofurano.

15 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis de los grupos tetrahidropiraniiloxi se obtiene con una mezcla de ácido clorhídrico y de ácido acético.

12.- Un procedimiento de preparación de nuevos 2-oxa 3-oxo gona-trienos.

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

Esta Memoria consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 DIC. 1968.

P.A.

Alfredo de Elizabeta
Por Poder.

HOJA UNICA

