

AÑO 1959

Expediente núm. _____

249277

249277



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION**

por 20 años, en España

a favor de **MERCK & CO. INC.**

norteamericana

domiciliado en

de nacionalidad
Rahway (New Jersey) EE.UU.

calle de **East Lincoln Avenue**

núm. **136**

por:

« Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
esteroides »,

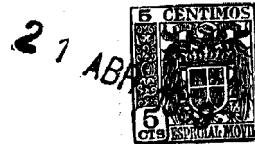
Nº 14333

Agente Sr. BOLIBAR;

np/

Caso 6759

249277



P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada
en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
esteroides"

====:oOo:=====

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general a un procedimiento
para elaborar nuevos compuestos esteroides, y más concretamente
a un procedimiento para obtener 16 β -alquil-esteroides y espe-

249277



cialmente 16 β -alquil-11-oxi-esteroides de la serie del pregnano.

Los 16 β -alquil-esteroides producidos de conformidad con el presente invento son compuestos intermedios útiles que se pueden convertir en 16 β -alquil-corticosteroides dotados de extraordinaria actividad antiflogística, mucho mayor que la de los corticosteroides afines, y son especialmente eficaces para el tratamiento de artritis y afecciones similares, porque se pueden administrar, en virtud de su acción análoga a la de cortisona, a dosis sumamente bajas, con lo que se reducen al mínimo los efectos secundarios molestos. La actividad de los 16 β -alquil-esteroides es muy original, pues todas las modificaciones anteriores de corticosteroides por substitución de grupos que han aumentado la actividad antiflogística implicaban la introducción de substitutos alfa.

Al preparar nuestros nuevos compuestos químicos, el material de partida utilizado puede ser una 16-alquil-3-substituto-11-oxi-16-pregnen-20-ona o una 16-alquil-3-substituto-11-oxi-16-alopregnen-20-ona, que pueden identificarse por la fórmula de estructura designada como Fórmula 1 en las hojas de fórmulas anexas a esta memoria. En esta fórmula, X es hidrógeno o un halógeno; Y, hidrógeno alfa o beta; Z, oxígeno, dioxolano, radicales aciloxilo o hidroxilo alfa o beta; R, un alquilo, y R', un grupo hidroxilo u oxígeno, con o sin doble enlace en la posición 5(6).

Las materias primas Δ^{16} -16-alquílicas precitadas del presente invento, a saber, 16-alquil-3-substituto-11-oxi-16-pregnen-20-onas o bien, 16-alquil-3-substituto-11-oxi-16-alopregnen-20-onas, pueden prepararse por reacción de los correspondientes 16-pregnenos o 16-alopregnenos con diazoalcanos tales como diazometano, diazoetano, diazopropano o diazobutano,

21
249277



5 etc., para formar las correspondientes 3-substituto-11-oxi-16 α ,17 α -alquilen-azopregnan-20-onas o los 3-substituto-11-oxi-azo-alopregnan-20-onas representadas por la F6rmula 2, donde R', X, Y y Z son como queda indicado, y R'' es hidr6geno o un alquilo, con o sin doble enlace en la posici6n 5(6).

10 Cuando se calientan estos productos, se desprende nitr6geno y se forman primero las correspondientes 16-alquil-3-substituto-11-oxi-16-pregnen-20-dnas o 16-alquil-3-substituto-11-oxi-16-alopregnen-20-onas, que son materiales de partida para el presente procedimiento, y que pueden representarse por la F6rmula 3 donde R y R', X, Y y Z son como antes, con o sin doble enlace en la posici6n 5(6).

15 En una forma preferida de realizaci6n de nuestro invento, se utiliza como materia prima 3 α -acetoxi-16 β -metil-16-pregnen-11,20-diona, que se representa por la F6rmula 4. Sin embargo, es obvio para los entendidos en la materia que pueden emplearse otras materias distintas, como las ya descritas, a fin de convertirlas an6logamente en los productos buscados.

20 Se ha comprobado que la 3 α -aciloxi-16 β -alquil-16-pregnen-11,20-diona se puede hidrogenar en presencia de un catalizador de hidrogenaciones, como paladio sobre carbonato c6lcico, para formar 3 α -aciloxi-16 β -alquilpregnan-11,20-diona, que puede indicarse gr6ficamente por la F6rmula 5, donde R es un alquilo, y R''', un acilo.

25 La hidr6lisis de la 3 α -aciloxi-16 β -alquilpregnan-11,20-diona con bicarbonato pot6sico en metanol da 16 β -alquil-3 α -hidroxipregnan-11,20-diona, que responde a la F6rmula 6.

30 La 3 α -aciloxi-16 β -alquilpregnan-11,20-diona o la 16 β -alquil-3 α -hidroxipregnan-11,20-diona pueden hacerse reaccionar con hidr6xido s6dico para obtener 16 β -alquil-3 α -hidroxi-17-



696/
248277

isopregnan-11,20-diona, representada por la Fórmula 7, donde R tiene el significado ya expuesto.

5 Tratando la 16β -alquil- 3α -hidroxi-17-isopregnan-11,20-diona obtenida antes con un acilante, como un anhídrido de acilo, se forma 3α -aciloxi- 16β -alquil-17-isopregnan-11,20-diona, que puede representarse por la Fórmula 8.

10 La 16β -alquil- 3α -hidroxipregnan-11,20-diona, o el correspondiente 3α -acilato, así como la 16β -alquil- 3α -hidroxi-17-isopregnan-11,20-diona o su acilato respectivo así obtenidos, pueden hacerse reaccionar con un anhídrido de acilo y un catalizador ácido, como ácido perclórico, para formar $3\alpha,20$ -diaciloxi- 16β -alquil-17(20)-pregnan-11-ona, representada por la Fórmula 9, donde R y R'' son como ya se ha indicado.

15 El tratamiento de la $3\alpha,20$ -diaciloxi- 16β -alquil-17(20)-pregnen-11-ona con un perácido como el ácido perbenzoico da $3\alpha,20$ -diaciloxi- 16β -alquil-17(20)-oxipregnan-11-ona, que se puede representar por la Fórmula 10, donde R y R'' tienen los mismos significados de antes.

20 Al reaccionar la $3\alpha,20$ -diaciloxi- 16β -alquil-17(20)-oxi-pregnan-11-ona con un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido sódico, se forma 16β -alquil- $3\alpha,17\alpha$ -dihidroxipregnan-11,20-diona, que puede representarse por la Fórmula 11, donde R es como queda indicado.

25 Este último compuesto, 16β -alquil- $3\alpha,17\alpha$ -dihidroxipregnan-11,20-diona, producido por nuestro nuevo procedimiento, se puede convertir fácilmente en 16β -metil-corticosteroides dotados de actividad antiflogística efectiva. Como ilustración de un procedimiento de este género, se puede bromar 16β -alquil- $3\alpha,17\alpha$ -dihidroxipregnan-11,20-diona para obtener 16α -alquil-
30 21-bromo- $3\alpha,17\alpha$ -dihidroxipregnan-11,20-diona. Este último



249277

compuesto, por reacción con un acilante, da 21-acilado de 16 β -alquil-3 α ,17 α ,21-trihidroxipregnan-11,20-diona, y la reacción de este compuesto con un oxidante como N-bromosuccinimida o ácido brómico, lo convierte en 21-acilato de 16 β -alquil-17 α ,21-dihidroxipregnan-3,11,20-triona. Bromando este último compuesto, se obtiene 21-acilato de 16 β -alquil-4-bromo-17 α ,21-dihidroxipregnan-3,11,20-triona. Ésta se somete a reacción con clorhidrato de semicarbacida para formar la 3-semicarbazona de 21-acilato de 16 β -alquil-17 α ,21-dihidroxipregnan-3,11,20-triona. Por reacción de esta última con ácido pirúvico en ácido acético acuoso, se obtiene 21-acilato de 16 β -alquil-17 α ,21-dihidroxipregnan-3,11,20-triona. Este último compuesto puede llamarse también acilato de 16 β -alquilm cortisolona, y posee actividad anti-flogística efectiva.

Los siguientes ejemplos se han de entender sólo como de carácter ilustrativo, y de ningún modo como limitativos del alcance del invento.

EJEMPLO 1^o. Preparación de 3 α -acetoxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona.

A una solución de 200 mg. de 3 α -acetoxi-16 β -metil-16-pregnen-11,20-diona (preparado como se expone más abajo) en 20 ml. de metanol, se añadieron 200 mg. de catalizador de paladio al 25% sobre carbonato cálcico. La mezcla se agitó en hidrógeno (1 atm. de presión y 25°C), hasta absorción total de éste. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó hasta sequedad, y el residuo se cristalizó en éter-hexano para obtener 3 α -acetoxi-16 β -metilpregnan-11,20 diona pura, en agujas que fundieron a 160-162°C; λ $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{máx.}}$ 5,80, 5,85, 8,0; $[\alpha]_D^{25} \frac{\text{CHCl}_3}{\text{c=1,00}}$ + 96° (c = 1,00).

Análisis: Calculado para C₂₄H₃₆O₄: C, 74,19; H, 9,33.

Hallado: C, 74,15; H, 9,15.

21 ABR



242277

La 3 α -acetoxi-16-metil-16-pregnen-11,20-diona empleada como material de partida en el ejemplo 1 $^{\circ}$ se prepara comenzando con la conocida 3 α -acetoxi-16--pregnen-11,20-diona, de acuerdo con la siguiente técnica:

5 En un matraz de tres bocas y 500 ml. de capacidad, con condensador, embudo de llave y admisión para nitrógeno, se pusieron 20 g. de hidróxido potásico en 90 ml. de agua, 100 ml. de metanol y 100 ml. de éter. En el embudo cuentagotas se vertió una solución de 10 g. de N-metil-N-nitrososil-amida en
10 50 ml. de éter.

Se produjo diazometano calentando el matraz generador a 40-45 $^{\circ}$ y añadiendo con cuidado N-metil-N-nitrososilamida y éter desde el embudo de llave. Se empleó nitrógeno para llevar el diazometano a una solución de 20 g. de 3 α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona en 100 ml. de tetrahidrofurano y 120 ml. de éter, y se continuó el proceso hasta que la solución de esteroide permaneció amarilla durante varias horas. El producto
15 3 α -acetoxi-16 α ,17 α -metilen-azo-pregnan-11,20-diona, precipitó en gran parte de la mezcla de reacción. Al cabo de 16 horas, la
20 mezcla se filtró, se lavó con éter y se desecó al aire; p.fus., 186-190 $^{\circ}$ C (descomposición).

En un balón de 500 ml. se pusieron 37,4 g. de 3 α -acetoxi-16 α ,17 α -metilen-azo-pregnan-11,20-diona, y se calentaron en baño de aceite en vacío (presión, 0,6 mm.). Entre el matraz
25 y la válvula de la bomba se interpusieron un manómetro y un frasco de 12 litros. Cuando la temperatura del baño llegó a 180 $^{\circ}$ C, comenzó a fundirse la 3 α -acetoxi-16 α ,17 α -metilen-azo-pregnan-11,20-diona, con desprendimiento de nitrógeno. La presión máxima alcanzada fue de 83 mm. Al cabo de diez minutos
30 a 180-182 $^{\circ}$ C, la masa fundida se enfrió; dio λ $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 249, E%,

249277

27



191, y se recogió en unos 150 ml. de acetona; se filtró a través de tierra de diatomeas, se concentró hasta unos 100 ml., y se añadió poco a poco éter a la solución hirviente, hasta que se produjo cristalización. Los cristales eran 3 α -acetoxi-16-metil-16-pregnen-11,20-diona, con punto de fusión 166-167 $^{\circ}$,
5 λ $\frac{\text{CH}_3\text{OH}}{\text{máx.}}$ 249, Em 9300. De manera análoga, utilizando diazoetano, se preparó 3 α -acetoxi-16-etil-16-pregnen-11,20-diona, y utilizando diazopropana, se obtuvo 3 α -acetoxi-16-propil-16-pregnen-11,20-diona.

10 EJEMPLO 2 $^{\circ}$. Preparación de 3 α -hidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona.

Tratando 3 α -acetoxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona con bicarbonato potásico en metanol a temperatura de reflujo durante 15 minutos, se obtuvo 3 α -hidroxi-16 β -metil-11,20-diona.

15 EJEMPLO 3 $^{\circ}$. Preparación de 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona.

A una solución de 100 mg. de 3 α -acetoxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona (preparada como en el ejemplo 1 $^{\circ}$) en 5 ml. de metanol, se añadieron 100 mg. de hidróxido sódico en 2 ml. de
20 agua. La mezcla se calentó a reflujo treinta minutos, se enfrió, y se le añadió agua. El precipitado de 3 α -hidroxi-16-metil-17-isopregnan-11,20-diona se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. La recristalización en acetona acuosa dio material puro.

Un tratamiento similar de 3 α -hidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona (preparada como en el ejemplo 2 $^{\circ}$) dio el mismo
25 producto, o sea 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona.

EJEMPLO 4 $^{\circ}$. Preparación de 3 α -acetoxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona.

A 50 mg. de 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona se añadió 1 ml. de piridina, y 0,5 mg. de anhídrido acé-
30

21 AB



249277

tico. Después de 17 horas a 25°C, la mezcla se concentró hasta sequedad en vacío, y el residuo se cristalizó en éter, para obtener 3 α -acetoxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona.

EJEMPLO 5^o. Preparación de 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17-(20)-pregnen-11-ona.

5

A una solución agitada de 1,63 g. de 3 α -acetoxi-16 β -metil-pregnan-11,20-diona en 5 ml. de cloroformo y 25 ml. de tetracloruro de carbono, enfriada a 0°C, se agregó una mezcla de 2,6 ml. de anhídrido acético frío y 0,13 ml. de ácido perclórico al 60%.

10

Después de dos horas a 25°C y 17 horas a 0°C, la mezcla se lavó sucesivamente con carbonato sódico acuoso al 5% frío y agua fría, y se desecó sobre sulfato sódico. Los disolventes se evaporaron en vacío, y dejaron un residuo incoloro de 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17(20)-pregnen-11-ona.

15

R.I. λ máx. 5,75-5,85, 8,0 μ .

Un tratamiento similar de 3 α -hidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona, 3 α -acetoxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona y 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona dio igualmente 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17(20)-pregnen-11-ona.

20

EJEMPLO 6^o. Preparación de 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17-(20)-oxipregnan-11-ona.

A 1,86 g. de 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17(20)-pregnen-11-ona en 3 ml. de benceno se añadieron 25 ml. de ácido perbenzoico 2,5m en benceno. Después de 16 horas a 25°C, se había absorbido todo el ácido perbenzoico. Se añadió más benceno, y también éter, y la mezcla se lavó con sulfito sódico acuoso, solución de carbonato sódico y agua. La capa orgánica se desecó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad, para obtener 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17(20)-oxipregnan-11-ona.

25

30

27
249277



EJEMPLO 7º. Preparación de 3 α ,17 α -dihidroxi-16 β -metil-pregnan-11,20-diona.

5 A una solución de 1,70 g. de 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17(20)-oxipregnan-11-ona en 70 ml. de etanol se añadieron 1,20 g. de hidróxido sódico en 35 ml. de agua. Después de dos horas a 25°C, se agregaron 4 ml. de ácido acético, y la mezcla se concentró hasta pequeño volumen en vacío. Se añadieron cloroformo y agua. La capa clorofórmica se lavó con bicarbonato potásico acuoso, saturado con cloruro sódico, y se desecó sobre sulfato magnésico. Eliminando los disolventes en vacío, y cristalizando luego sucesivamente en acetona-éter y en bencenoacetato de etilo, se obtuvo 3 α ,17 α -dihidroxi-16 β -metil-pregnan-11,20-diona pura que fundió a 192-197°C; $\lambda_{m\acute{e}x.}$ ^{Nújol} 2,90-3,05, 5,85-5,90 μ .
Análisis: Calculado para C₂₂H₃₄O₄: C, 72,89; H, 9,45.

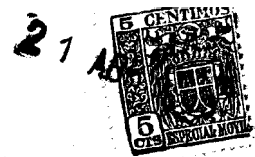
15 Hallado: C, 72,97; H, 9,25.

EJEMPLO 8º. Preparación de 21-bromo-3 α ,17 α -dihidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona.

20 Una solución de 3,50 g. (9,7 milimoles) de 3 α ,17 α -dihidroxi-16 β -metil-pregnan-11,20-diona, obtenida como antes, en 40 ml. de cloroformo, se calentó a 40-45°C. A la solución agitada se añadió a gotas otra de 1,76 g. (11 milimoles) de bromo en 25 ml. de cloroformo, hasta un color no más oscuro que amarillo pálido (unas 2 gotas/seg.; tiempo total, una hora). La solución casi incolora se enfrió a 20°C, y se agregaron 25 200 ml. de éter. La mezcla se extractó con solución de bicarbonato potásica al 5% fría, solución de bisulfito sódico y agua, y se desecó sobre sulfato magnésico. El residuo incoloro, después de eliminar el disolvente, era 21-bromo-3 α ,17 α -dihidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona.

30 EJEMPLO 9º. Preparación de 21-acetato de 3 α ,17 α ,21-trihidroxi-16 β -metil-pregnan-11,20-diona.

249277



5 A 4,30 g. de 21-bromo-3 α ,17 α -trihidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona en 90 ml. de acetona y 0,10 ml. de ácido acético se añadieron 4,83 g. de acetato potásico anhidro y 3,85 g. de yoduro potásico. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 18 horas, y se concentró en la bomba de agua hasta pequeño volumen. Se añadió agua, se extractó el producto en acetato de etilo, y el extracto orgánico se desecó sobre sulfato magnésico. El producto (4,25 g.) se cristalizó en acetona-éter, para obtener 21-acetato de 3 α ,17 α ,21-trihidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona.

10

EJEMPLO 10. Preparación de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metilpregnan-3,11,20-triona.

15 A 4,0 g. de 21-acetato de 3 α ,17 α ,21-trihidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona en 100 ml. de t-butanol y 20 ml. de agua, enfriados a 10 $^{\circ}$ -15 $^{\circ}$ C, se añadieron 3,5 g. de N-bromosuccinimida. La suspensión se agitó a 15 $^{\circ}$ C, hasta que se disolvió toda la N-bromosuccinimida (90 minutos). La mezcla de reacción se mantuvo a 2 $^{\circ}$ C durante unas 16 horas, y a 25 $^{\circ}$ C otras dos horas. Se añadió solución de sulfito sódico, para destruir el bromo, y la mezcla se concentró en la bomba de agua hasta volumen reducido. Al precipitado granuloso formado se añadió agua; luego se filtró, se lavó con agua, y se obtuvo 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metilpregnan-3,11,20-triona, purificado por cristalización en acetona-éter.

20

25 EJEMPLO 11. Preparación de 21-acetato de 4-bromo-17 α ,21-dihidroxi-16 β -metilpregnan-3,11,20-triona

30 A una solución agitada de 585 mg. de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metilpregnan-3,11,20-triona en 10 ml. de ácido acético y 8 ml. de cloroformo, mantenida a -10 $^{\circ}$ C, se añadieron poco a poco 230 mg. de bromo en 6 ml. de cloroformo. Después

30

21
249277



de terminar la adición, se agregaron 1,2 g. de acetato sódico en 7 ml. de agua fría; se añadió más agua, y la mezcla se extractó con cloroformo. El extracto clorofórmico se lavó con bicarbonato pótásico diluido y con agua, y se desecó sobre sulfato sódico. El residuo se trituró con éter, para obtener 480 mg. de 21-acetato de 4-bromo-17 α ,21-dihidroxi-16 β -metilpregnan-3,11,20-triona cristalino, que fundió a 165-170°C, con descomposición.

Análisis: Calculado para C₂₄H₃₃O₆Br: Br, 16,08.

Hallado: Br, 15,58.

Se obtuvo además una segunda tanda de 133 mg. de 21-acetato de 4-bromo-17 α ,21-dihidroxi-16 β -metilpregnan-3,11,20-triona.

EJEMPLO 12. Preparación de la 3-semicarbazona de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-4-pregnen-3,11,20-triona.

A 583 mg. de 21-acetato de 4-bromo-17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-pregnan-3,11,20-triona en 20 ml. de acetonitrilo bajo nitrógeno, se añadió una dispersión de 600 mg. de clorhidrato de semicarbacida y 410 mg. de bicarbonato sódico en 4 ml. de agua. Al cabo de dos horas, se retiró el acetonitrilo en vacío, se añadió agua, y se obtuvieron 540 mg. de 3-semicarbazona cristalina de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-4-pregnen-3,11,20-triona, que se lavaron con agua y se desecaron.

EJEMPLO 13. Preparación de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-4-pregnen-3,11,20-triona.

Se disolvieron 540 mg. de la semicarbazona de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-4-pregnen-3,11,20-triona en 20 ml. de ácido acético, 1,5 ml. de ácido pirúvico y 5 ml. de

249277
249277

21



agua. Después de 18 horas a 25°C, se añadió agua, y se extractó la mezcla con cloroformo. El extracto clorofórmico se lavó con bicarbonato potásico acuoso y con agua, y se desecó sobre sulfato sódico. Eliminando el disolvente, se obtuvo 21-acetato de 17 α -21-dihidroxi-16 β -metil-4-pregnen-3,11,20-triona crudo, que se purificó mediante cromatografía sobre alúmina neutra y se cristalizó en acetona-éter (plaquitas hexagonales). El material puro fundió a 226°-232°C; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 283 m μ E = 15.600; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$ 2,85-2,98; 5,73, 5,79, 5,85, 6.00, 6,18 μ ; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} + 252$ (c = 0,640).

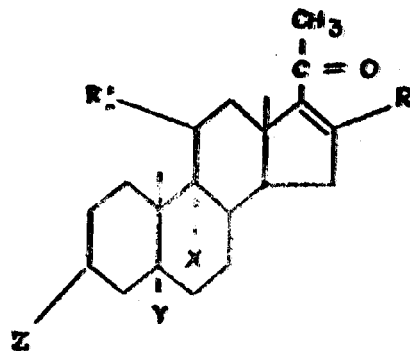
Análisis: Calculado para C₂₄H₃₂O₆: C, 69,21; H, 7,75.

Hallado: C, 69,24; H, 7,58.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

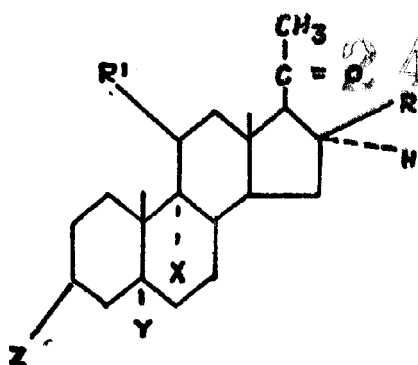
1. - Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende hidrogenar un compuesto de la fórmula siguiente, designada como Fórmula 1 en las hojas de fórmulas



donde X se elige del grupo constituido por hidrógeno y halógenos Y, del grupo consistente en hidrógeno alfa y beta; Z, del grupo integrado por oxígeno, dioxolano, radicales alfa y beta aciloxilo e hidroxilo; R es un alquilo, y R', hidroxilo y oxígeno, para formar un compuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 12,



249277



donde X, Y, Z, R y R' tienen iguales significados que antes.

2.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-
tos esteroides, el cual comprende hidrogenar 3 α -aciloxi-16-
alquil-16-pregnen-11,20-diona en presencia de un catalizador
de hidrogenaciones, para formar 3 α -aciloxi-16 β -alquilpregnan-
11,20-diona.

3.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-
tos esteroides, el cual comprende hidrogenar 3 α -acetoxi-16-
metil-16-pregnen-11,20-diona en presencia de un catalizador de
hidrogenaciones, para formar 3 α -acetoxi-16 β -metilpregnan-11,20-
diona.

4.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-
tos esteroides, el cual comprende hidrolizar 3 α -aciloxi-16 β -
alquil-pregnan-11,20-diona, para formar 16 β -alquil-3 α -hidroxi-
pregnan-11,20-diona.

5.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-
tos esteroides, el cual comprende hidrolizar 3 α -acetoxi-16 β -
metil-pregnan-11,20-diona, para formar 3 α -hidroxi-16 β -metil-
pregnan-11,20-diona.

6.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-
tos esteroides, el cual comprende la reacción de un compuesto
de la fórmula mencionada como Fórmula 12 en la reivindicación
1, donde X se elige del grupo consistente en hidrógeno y haló-
genos; Y, del grupo integrado por hidrógeno alfa y beta; Z, del

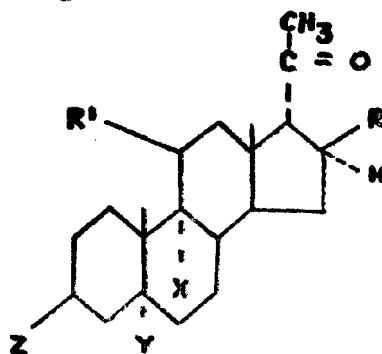
249277

21 AB



grupo formado por oxígeno, dioxolano, alfa y beta aciloxilo e hidroxilo; R es un alquilo, y R', hidroxilo y oxígeno, con un hidróxido de metal alcalino, para obtener un compuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 13,

5



10

7.-Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α -aciloxi-16 β -alquilpregnen-11,20-diona con un hidróxido de metal alcalino, para formar 16 β -alquil-3 α -hidroxi-17-isopregnan-11,20-diona.

15

8.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α -acetoxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona con hidróxido sódico, para formar 3 α -hidroxi-16-metil-17-isopregnan-11,20-diona.

20

9.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α -hidroxi-16 β -alquilpregnan-11,20-diona con un hidróxido de metal alcalino, para formar 16 β -alquil-3 α -hidroxi-17-isopregnan-11,20-diona.

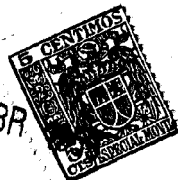
25

10.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α -hidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona, con hidróxido de sodio para formar 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona.

30

11.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona con un acilante, para formar 3 α -aciloxi-16 β -alquil-17-isopregnan-11,20-diona.

21 ABR



240277

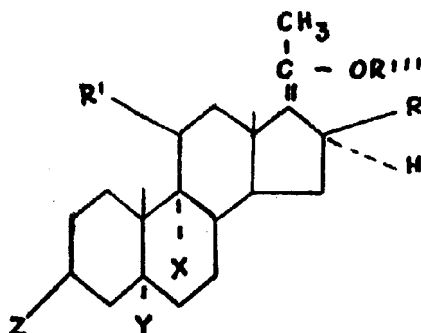
5

12.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroideos, el cual comprende la reacción de 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona con anhídrido acético y piridina, para formar 3 α -acetoxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona.

10

13.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroideos, el cual comprende la reacción de un compuesto de la fórmula mencionada como Fórmula 13 en la reivindicación 6, donde X se elige del grupo consistente en hidrógeno y halógenos; Y es hidrógeno alfa y beta; Z dioxolano, alfa y beta aciloxilo e hidroxilo; R, un alquilo, y R', hidroxilo y oxígeno, con un anhídrido de acilo, en presencia de un catalizador ácido, para formar un compuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 14,

15



20

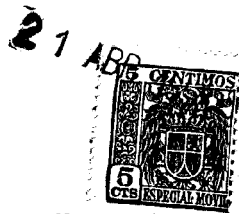
donde R, X, Y y Z tienen los mismos significados y R''' es un radical acilo.

25

14.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroideos, el cual comprende la reacción de 3 α -hidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona con anhídrido acético y ácido perclórico, para formar 3 α ,20-diacetoxi-16 β -alquil-17(20)-pregnen-11-ona.

30

15.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroideos, el cual comprende la reacción de 3 α -hidroxi-16 β -metilpregnan-11,20-diona con anhídrido acético y ácido



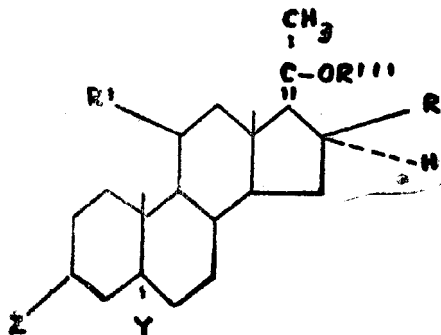
249277

perclórico, para formar 3 α ,20-diacetoxi-16 β -alquil-17(20)pregnen-11-ona.

5 16.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α -acetoxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona con anhídrido acético y ácido perclórico, para formar 3 α ,20-diacetoxi-16 β -alquil-17(20)-pregnen-11-ona.

10 17.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α -hidroxi-16 β -metil-17-isopregnan-11,20-diona con anhídrido acético y ácido perclórico, para formar 3 α ,20-diacetoxi-16 β -alquil-17(20)-pregnen-11-ona.

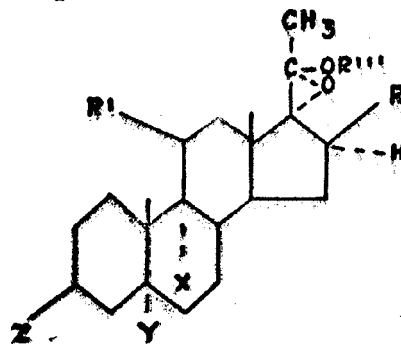
15 18.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de un compuesto de la fórmula siguiente, designada como Fórmula 15



20

donde X se elige del grupo integrado por hidrógeno y halógenos; Y, del grupo consistente en hidrógeno alfa y beta; Z, del grupo formado por dioxolano, alfa y beta aciloxilo e hidroxilo; R es un alquilo, y R', hidroxilo y oxígeno, con un perácido orgánico, para formar un compuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 16

25



21 ABR



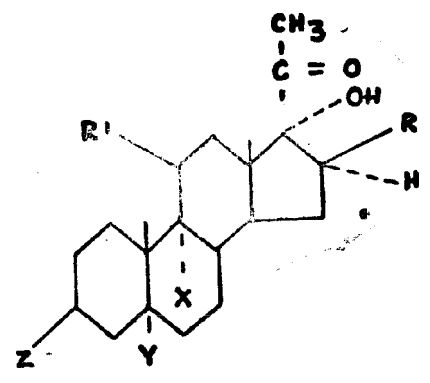
249277

donde X, Y, Z, R, R' y R'' tienen los mismos significados de antes.

5 19.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α ,20-diaciloxi-16 β -alquil-17(20)-pregnen-11-ona con un perácido orgánico, para formar 3 α ,20-diaciloxi-16 β -alquil-17(20)-oxipregnen-11-ona.

10 20.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17(20)-pregnen-11-ona con ácido perbenzoico, para formar 3 α ,20-diacetoxi-16 β -metil-17-(20)-oxipregnen-11-ona.

15 21.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de un compuesto de la fórmula mencionada como Fórmula 16, en la reivindicación 18, donde X se elige del grupo formado por hidrógeno y halógenos; Y, del grupo integrado por hidrógeno alfa y beta; Z, del grupo constituido por dioxolano, alfa y beta aciloxilo e hidroxilo; R es un alquilo, y R', hidroxilo y oxígeno, con un álcali, para formar un compuesto de la fórmula siguiente, designada como Fórmula 17,



21 ABR



249277

donde X, Y, Z, R y R' tienen iguales significados que antes.

22.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de $3\alpha, 20$ -diaciloxi- 16β -alquil- $17(20)$ -oxipregnan- 11 -ona con un hidróxido de metal alcalino, para formar 16β -alquil- $3\alpha, 17\alpha$ -dihidroxipregnan- $11, 20$ -diona.

5

23.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, el cual comprende la reacción de $3\alpha, 20$ -diacetoxi- 16β -metil- $17(20)$ -oxipregnan- 11 -ona con hidróxido sódico, para formar $3\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregnan- $11, 20$ -diona.

10

24.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides.

Esta memoria consta de dieciocho páginas, escritas por una sola cara.

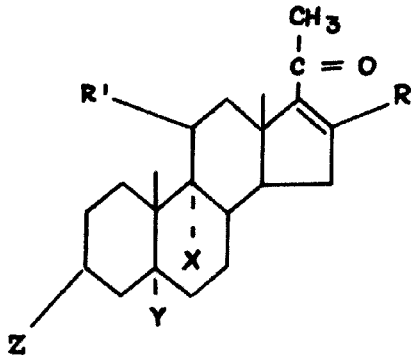
BARCELONA, 21 ABR 1959

P.A.

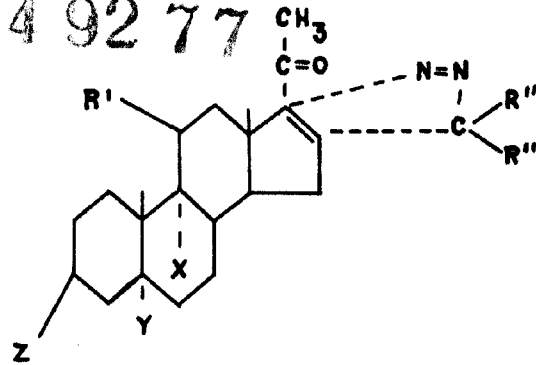
JOSÉ M. BONA



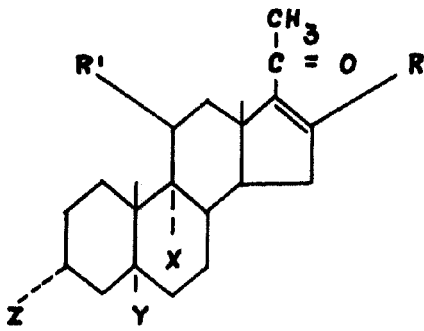
249277



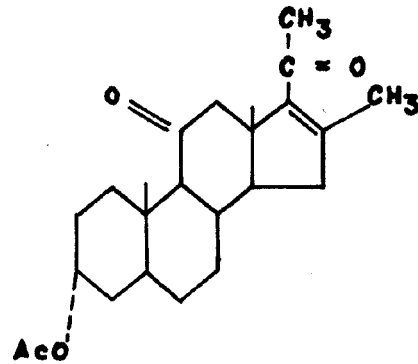
FORMULA 1



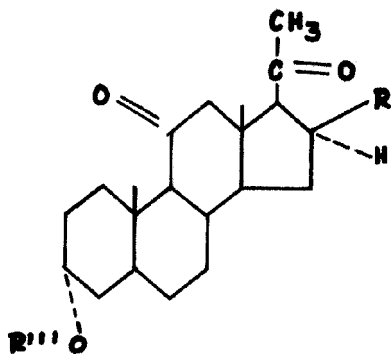
FORMULA 2



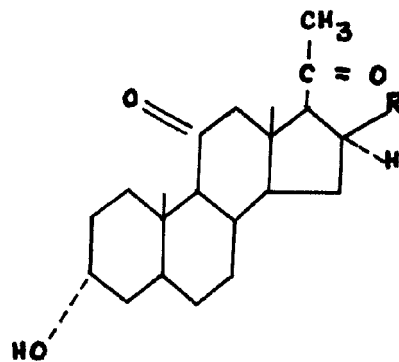
FORMULA 3



FORMULA 4

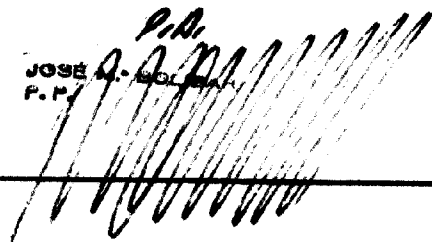


FORMULA 5



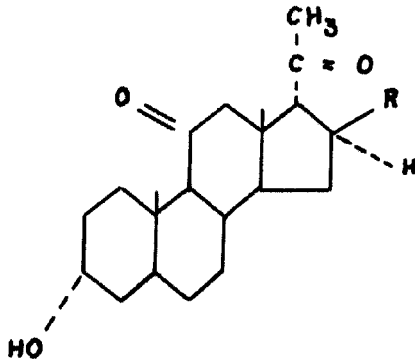
FORMULA 6

P.A.
JOSE M. SOLER
F.P.

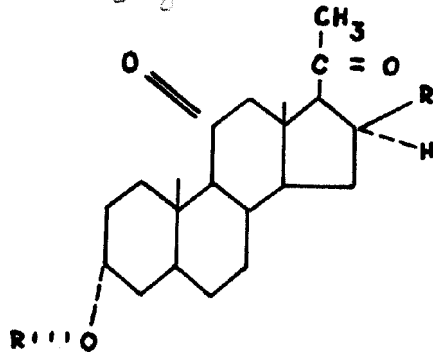




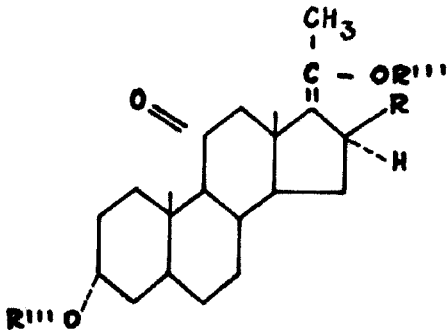
24 92 77



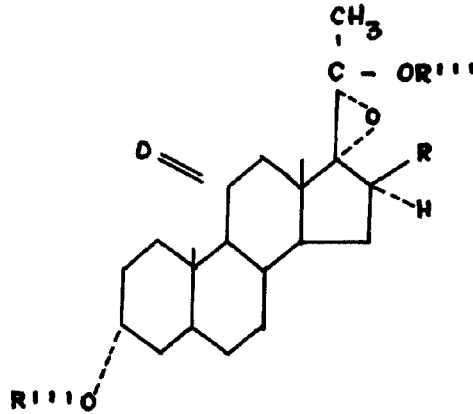
FORMULA 7



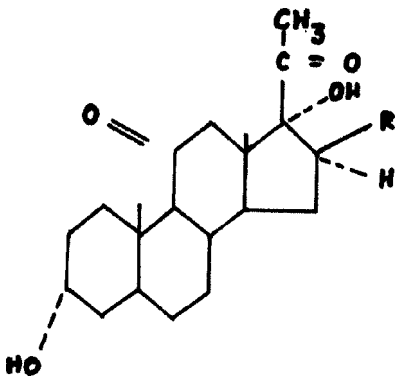
FORMULA 8



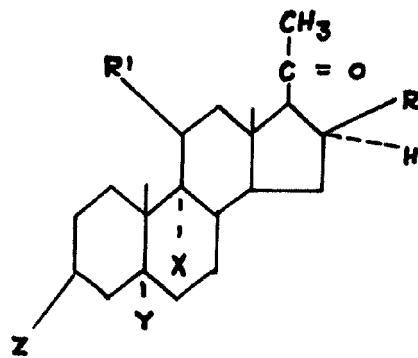
FORMULA 9



FORMULA 10



FORMULA 11



FORMULA 12

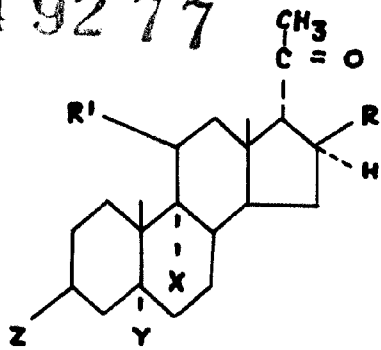
[Handwritten signature]
JOSE M. POLANCA



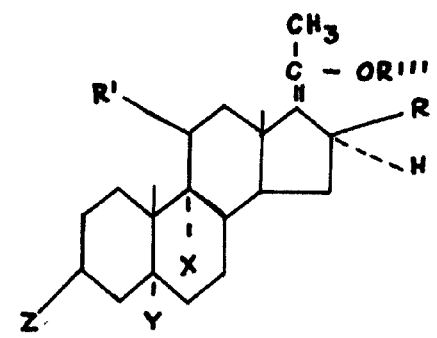
249277

6759

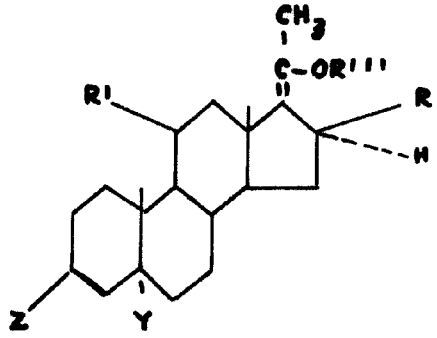
249277



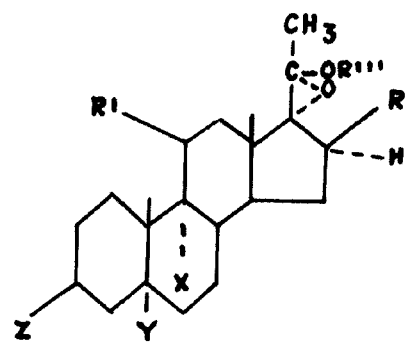
FORMULA 13



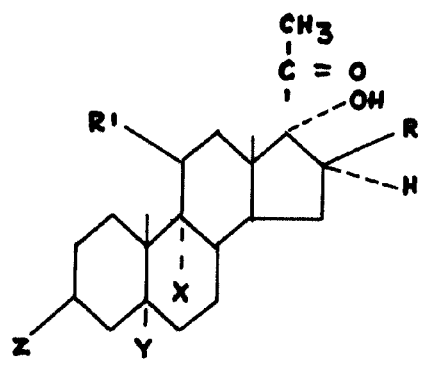
FORMULA 14



FORMULA 15



FORMULA 16



FORMULA 17

P.D.
 JOSE M. SOLER
 P.P.