

269744

269744

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 4-HIDROXI-3-CETO- Δ^4 -ESTEROIDES", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILAN (Italia), Largo Guido Donegani 1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la fabricación de 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides, escogidos en el grupo constituido por los 4-hidroxi-3-ceto-4-androstenos, los 4-hidroxi-3-ceto-19-nor-4-androstenos y las 4,17alfa-dihidroxi-4-pregnen-3,20-dionas hidroxiladas o no en 21, a base de los 3-ceto-5-beta-esteroides correspondientes, por reacción con oxígeno en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario.
- 5.
10. Varios 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides se han



269744

descrito en la literatura como substancias terapéuticamente útiles por sus propiedades hormonales. La 4-hidroxi-testosterona y los ésteres correspondientes han sido referidos por H. Levy y colaboradores (Patente estadounidense No. 2762 818).

5.

B. Camerino y colaboradores han descrito las propiedades químicas y terapéuticas de la 4-hidroxi-19-nortestosterona y sus ésteres (patente belga nº. 532 153 y solicitud de patente inglesa No. 24 050/59, presentada el 13 de julio de 1959), de la 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona y sus ésteres (Patente belga No. 578 036), de la 4-hidroxi-17alfa-metil-19-nortestosterona y sus ésteres (Patente belga nº 588 005), de la 4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona y sus ésteres (patente belga nº 588 006), de la 4,17alfa-dihidroxi-progesterona y sus ésteres (Patente belga nº 588 348). F.B. Colton describió los derivados 4-hidroxi del compuesto 3. de Reichstein de hidrocortisona y de cortisona (Patente estadounidense No. 2727 912, patente estadounidense No. 2782 213, y patente estadounidense No. 2829 150).

10.

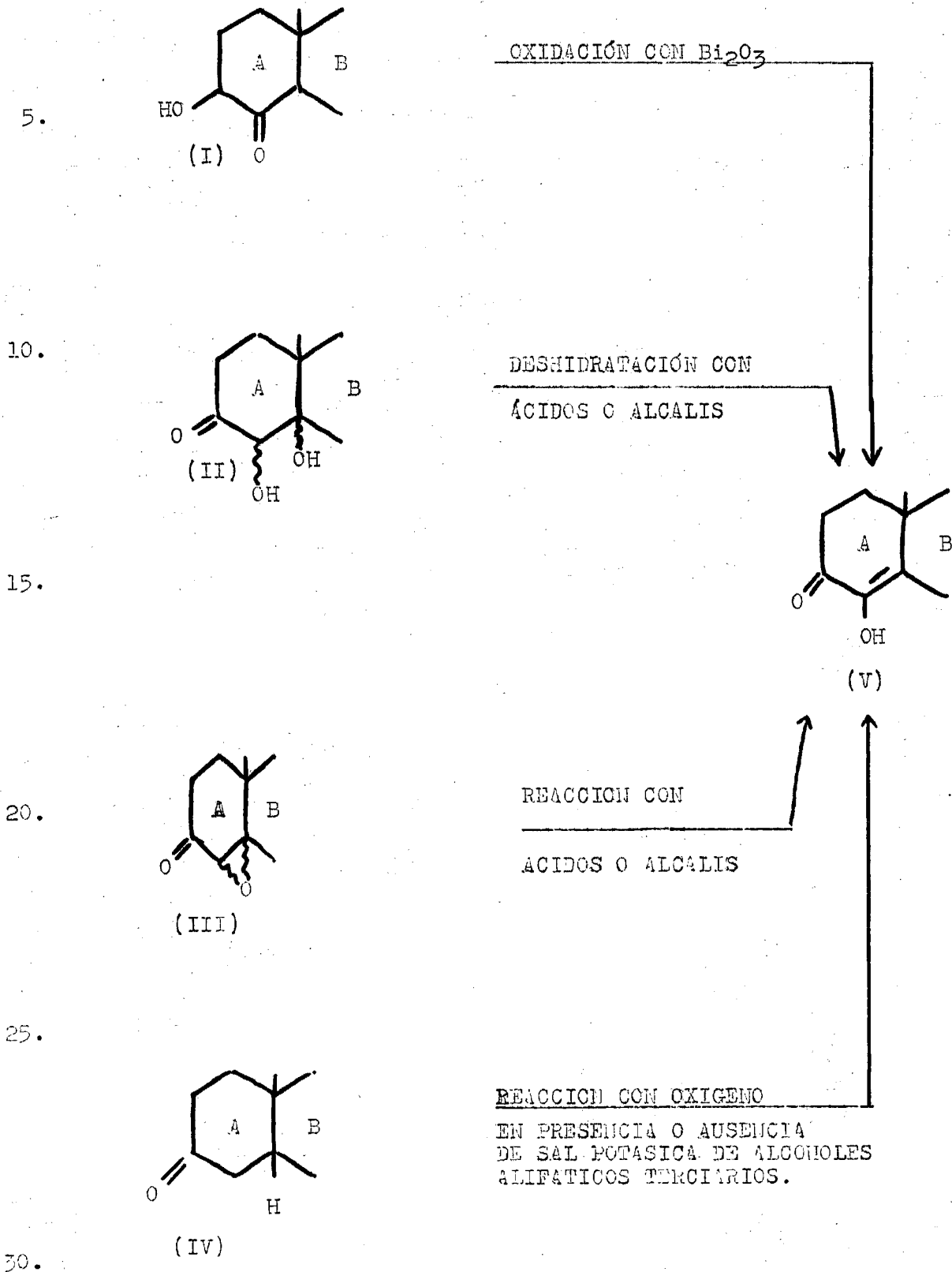
15.

20.

A cuanto alcanza nuestro conocimiento, los procedimientos para la fabricación de 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides (V), son fundamentalmente tres, como se indica en la tabla siguiente:



T A B L A





- 1) A base de 3-hidroxi-4-ceto-esteroides (I) por oxidación con Bi_2O_3 (P.L. Julián y colaboradores: patente estadounidense No. 2.900.399);
5. 2) A base de 4,5-dihidroxi-3-ceto-esteroides (II) por deshidratación, ya sea con ácidos, como el ácido p-toluensulfónico o el ácido clorhídrico (H. Levy y colaboradores: patente estadounidense No. 2.762.818), ya sea con álcalis, como el hidróxido potásico en solución hidroalcohólica (B. Camerino y colaboradores; patente belga No. 579 383);
10. 3) A base de 4,5-epoxi-3-ceto-esteroides (III) por reacción, ya sea con ácidos, como el ácido sulfúrico en ácido acético, o con trifluoruro de boro (B. Camerino y colaboradores: patente estadounidense No. 2.842.571 y J. Am. Chem. Soc. 78, 1956, pág. 3540), ya sea con álcalis (solicitud de patente italiana No. 3553/60, presentada el 1º de Marzo de 1960).

15. La fabricación, en particular, de los productos de partida, como los 3-hidroxi-4-ceto-esteroides y los

20. 4,5-dihidroxi-3-ceto-esteroides, es indeseable desde el punto de vista industrial, a causa de las onerosas reacciones que se necesitan para ellos y de que algunas veces se obtienen rendimientos bajos de los productos finales.

25. B. Camerino y colaboradores han hallado, además (patente belga nº 578 036, patente belga No. 588 005, y patente belga No. 588 006), que la fabricación de los análogos 4-hidroxi- de derivados de 17alfa-metil-testosterona y 17alfa-metil- -19-nortestosterona por reacción con ácidos de los 4,5-epoxi- -3-ceto-esteroides correspondientes es ineficaz a causa de la eliminación simultánea del grupo 17-hidroxi.

30.



10

44

Ahora hemos descubierto un procedimiento que permite la preparación de 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides (V), escogidos en el grupo constituido por los 4-hidroxi-3-ceto-4-androstenos, los 4-hidroxi-3-ceto-19-nor-4-androstenos y las 4,17alfa-dihidroxi-4-pregnen-3,20-dionas hidroxiladas o no en 21, a base de los 3-ceto-5beta-esteroides correspondientes que tienen un grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi o un grupo bismetilendioxi sustituido, en el caso de los pregnanos, con una cadena dioxiacetónica en posición C-17 del esteroide, con buenos rendimientos (50-90%) y por medio de una reacción nueva e inesperada.

Los productos de partida de este invento, o sea los 3-ceto-5beta-androstenos, los 3-ceto-19-nor-5beta-androstanos y las 17alfa-hidroxi-5beta-pregnan-3,20-dionas (no hidroxiladas en 21), pueden obtenerse de la manera conocida a base de los correspondientes 3-ceto- Δ^4 -esteroides por hidrogenación de Δ^4 con hidrógeno en presencia de catalizadores como 5-10% de paladio sobre carbón, en presencia o ausencia de aminas terciarias como la trietilamina (B. Camerino y colaboradores: patente alemana No. 1.004.177). Mientras que el producto de partida de la serie de esteroides hidroxilados en 21, o sea las 17alfa,21-dihidroxi-5beta-pregnen-3,20-dionas con un grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi o un grupo bismetilendioxi sustituido, pueden prepararse ya sea introduciendo de manera conocida el grupo bismetilendioxi, sustituido o no (R.E. Beyler y colaboradores: patente estadounidense No. 2.888.456 y patente estadounidense número 2.888.457), en las 17alfa,21-dihidroxi-5beta-pregnan-3,20-dionas conocidas en la literatura (H.L. Wendler y colaboradores: J. Am. Chem. Soc. 74, 1952, pág. 3630; E.B. Hershberg



2744

5. y colaboradores: J. Am. Chem. Soc. 74, 1952, pág. 3839; L.H. Sarett: J. Am. Chem. Soc. 71, 1951, pág. 2443), ya sea por hidrogenación catalítica de Δ^4 de manera conocida (B. Camerino y colaboradores: patente alemana No. 1.004.177) en 17,20,20,21-bismetilendioxi-17alfa,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-dionas, substituidas o no, que se conocen en la literatura (R.E. Beyler y colaboradores: referencias citadas).

10. El procedimiento del invento que aquí se expone puede llevarse a cabo a base de los 3-ceto-5beta-esteroides en forma pura o en mezcla con la forma 5alfa-isomérica. Dicha mezcla se obtiene por hidrogenación de 3-ceto- Δ^4 -esteroides en presencia de paladio sobre carbón, a causa del hecho de que en dicha hidrogenación se obtiene predominantemente la forma 5beta. Se ha descubierto que los 3-ceto-5alfa-esteroides, tratados en las mismas condiciones experimentales de este invento, no dan los correspondientes 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides.

15. Según el invento que aquí se expone, los productos de partida, o sea los 3-ceto-5beta-androstanos, o los 3-ceto-19-nor-5beta-androstanos, o los 17alfa-hidroxi-5beta-pregnan-3,20-dionas (no hidroxiladas en 21), o las 17alfa,21-dihidroxi-5beta-pregnan-3,20-dionas con grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi o un grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi substituido (como bisetilendioxi, bispropionaldoxi-bisbutiraldoxi, biscaproaldoxi, etc.), se disuelven en alcoholes alifáticos terciarios, como el alcohol butílico terciario o el alcohol amílico terciario, y se hacen reaccionar con oxígeno o aire, en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario, como el butilato potásico terciario o el amilato potásico terciario, a la escala de temperatura de 10°

10 AG



208744

a 50°C, y de preferencia a temperatura ambiente, durante un período de tiempo variable entre unas horas y algunos días.

La oxidación en posición C-4 del esteroide objeto de este invento puede llevarse a cabo tanto con el oxígeno atmosférico como con oxígeno puro: el aire o el oxígeno pueden, o bien insuflarse a la solución, en cuyo caso es preferible eliminar el anhídrido carbónico y la humedad si se hallan presentes, o bien hacerse reaccionar sobre la superficie de la solución dejando que la solución del esteroide repose en recipientes grandes y abiertos.

La proporción molecular alcoholato potásico terciario: esteroide puede variar de 1 a 30, y de preferencia de 5 a 10. Si existe un grupo hidroxilado, se le hidroliza durante la reacción. Al final de éste, se neutraliza la mezcla con ácido (como el ácido acético o ácidos inorgánicos diluidos) en disolución con agua y se extrae el esteroide mediante un disolvente orgánico apropiado que sea inmisible en agua.

Los productos brutos, o sea los 4-hidroxi-3-ceto-4-androstenos o 4-hidroxi-3-ceto-19-nor-4-androstenos, o las 4,17alfa-dihidroxi-4-pregnen-3,20-dionas (no hidroxiladas en 21), o las 17,20,20,21-bismetilendioxi-4,17alfa,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-dionas, substituídas o no, pueden aislarse en forma pura, ya sea por cristalización en disolventes orgánicos, ya sea por cromatografía a través de resinas tales como el FLORISIL (marca registrada) y el elución y cristalización consecutivas.

Las 4,17alfa,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-dionas se obtienen de los derivados correspondientes 17,20,20,21-bismetilendioxi, substituídos o no, y puros o en bruto,

269744¹⁰ AGO



5. por hidrólisis de manera conocida (R.E. Beyler y colaboradores: patente estadounidense nº 2.866.799) con ácidos acu-
sosos como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido
fórmico o el ácido acético. Los 4-hidroxi-esteroides que
se obtienen por el procedimiento de este invento, pueden
acilarse con un cloruro o un anhídrido de un ácido orgánico
en presencia o no de aminas terciarias.

10. Según el invento que aquí se expone se han prepara-
do la 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona, la 4-hidroxi-
17alfa-metil-19-nortestosterona, la 4,11beta-dihidroxi-
17alfa-metil-testosterona, la 4-hidroxi-testosterona, la
4-hidroxi-19-nortestosterona, la 4,11-beta-dihidroxi-testos-
terona, la 4,17alfa-dihidroxi-progesterona, la 4-hidroxi-
-hidrocortisona, la 4-hidroxi-cortisona, el compuesto
15. S de Reichstein 4-hidroxi y los derivados 17,20,20,21-
-bismetilendioxi de los tres últimos productos.

Los ejemplos específicos que se dan a continuación
sirven para ilustrar el invento aquí expuesto, pero no im-
plican limitación.

20. EJEMPLO 1.

4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona

25. 4 g de 17alfa-metil-testosterona, disueltos en
160 cm³ de dioxano, se reducen a temperatura ambiente y
presión normal con 0,35 g de 10% de paladio sobre carbón
en presencia de 4 cm³ de trietilamina.

30. Después de absorción de 1 mol de hidrógeno, se
filtre la mezcla reaccional y se concentra en vacío la
solución hasta que queda un residuo oleoso. Este residuo
se emplea tal cual está para la reacción siguiente. 1 g de
17alfa-metil-5beta-androstan-17beta-ol-3-ona bruta (obtenida



269744 10

tal como antes se ha descrito) se disuelve en 60 cm³ de alcohol butílico terciario, con adición de 15 cm³ de alcohol butílico terciario en los que se han disuelto 450 mg de potasio, y se deja el todo en un recipiente abierto, a temperatura ambiente, durante 2 días. La mezcla reaccional se neutraliza con ácido acético, se diluye con acetato etílico, se lava primeramente con sal y agua, luego con bicarbonato sódico al 10% y por último con agua hasta neutralidad.

5.

10.

Después de la destilación del disolvente, se obtiene 1 g de un residuo que presenta un máximo de absorción ultravioleta a 280 m μ ($\epsilon = 9,721$). El producto puede purificarse por cristalización en éter/éter de petróleo o bien por cromatografía a través de FLORISIL, a lo que sigue elución con benceno/éter (5:1) y cristalización final en éter.

15.

Se obtienen 0,7 g de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (punto de fusión = 173 - 175°C; λ_{\max} a 278 m μ ; $\epsilon = 12\ 950$).

20.

La reacción se desarrolla incluso si se insufla en la solución de partida aire (en este caso se elimina de preferencia el anhídrido carbónico) u oxígeno puro y/o si la reacción se lleva a cabo en presencia de amilato potásico terciario.

EJEMPLO 2.

4-hidroxi-17alfa-metil-19-nortestosterona

25.

1 g de 17alfa-metil-19-nor-5beta-androstan-17beta-ol-3-ona bruta (obtenida por hidrogenación de 17alfa-metil-19-nortestosterona disuelta en dioxano y en presencia de 10% de paladio sobre carbón) se trata de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 1 para la 17alfa-metil-5beta-androstan-17beta-ol-3-ona.

30.



10744

Al final se obtiene 4-hidroxi-17alfa-metil-19-nortestosterona (punto de fusión = 168-170°C; λ_{max} a 277 m μ ; ϵ = 12 820).

EJEMPLO 3.

4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona

5.

1 g de 17 alfa-metil-5beta-androstan-11beta,17beta-diol-3-ona bruta (obtenida por hidrogenación de 17 alfa-metil-11beta-hidroxi-testosterona disuelta en dioxano y en presencia de 10% de paladio sobre carbón) se trata de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 1 para la 17alfa-metil-5beta-androstan-17beta-ol-3-ona.

10.

Al final se obtiene 4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona (punto de fusión = 183-185°C; λ_{max} a 278 m μ ; ϵ = 12 580).

15.

EJEMPLO 4.

4-hidroxi-testosterona

1 g de 5beta-androstan-17beta-ol-3-ona bruta (obtenida por hidrogenación de testosterona disuelta en dioxano y en presencia de 10% de paladio sobre carbón) se trata de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 1 para la 17alfa-metil-5beta-androstan-17beta-ol-3-ona.

20.

Al final se obtiene 4-hidroxi-testosterona (punto de fusión = 221-223°C; λ_{max} a 278 m μ ; ϵ = 11 900).

EJEMPLO 5.

4-hidroxi-19-nortestosterona

25.

1 g de 19-nor-5beta-androstan-17beta-ol-3-ona bruta (obtenida por hidrogenación de 19-nortestosterona disuelta en dioxano y en presencia de 10% de paladio sobre carbón) se trata de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 1, para la 17alfa-metil-5beta-androstan-17beta-ol-3-ona.

30.



Al final se obtiene 4-hidroxi-18-nortestosterona
(punto de fusión = 188-190°C; λ_{\max} a 278 m μ ; $E = 11\ 600$).

EJEMPLO 6.

4,11beta-dihidroxi-testosterona

5. 1 g de 5 beta-androstan-11beta-17beta-diol-3-ona
bruta (obtenida por hidrogenación de 11beta-hidroxi-testos-
terona disuelta en dioxano y en presencia de 10% de paladio
sobre carbón) se trata de la misma manera que se ha descri-
to en el ejemplo 1 para la 17alfa-metil-5beta-androstan-17be-
ta-ol-3-ona.
- 10.

Al final se obtiene 4,11beta-dihidroxi-testosterona
(punto de fusión = 210 - 212°C; λ_{\max} a 278 m μ ; $E = 9\ 800$).

EJEMPLO 7.

4,17alfa-dihidroxi-progesterona

15. Durante dos horas se insufla oxígeno puro en 0,5 g de
17alfa-hidroxi-5beta-pregnan-3,20-diona (obtenida por hidro-
genación de 17alfa-hidroxi-progesterona disuelta en dioxano y
en presencia de 10% de paladio sobre carbón) disueltos en 30
cm³ de alcohol butílico y se añaden 8 cm³ de alcohol butílico
terciario en que se han disuelto 220 mg de potasio.
- 20.

La mezcla reaccional se neutraliza con ácido acético,
se diluye con H₂O y se extrae el esteroide con acetato etílico.
El extracto se lava con agua y sal, luego con bicarbonato só-
dico acuoso al 10% y por último con agua hasta neutralidad. Des-
pués de la destilación del disolvente, se obtiene un residuo
(500 mg) que se cristaliza en éter.

25.

Se obtienen 250 mg de 4,17alfa-dihidroxi-progesterona
(punto de fusión = 229-231°C; λ_{\max} a 278 m μ ; $E = 11\ 850$).

30. Partiendo de la 17alfa-acetoxi-progesterona, se ob-
tienen una saponificación contemporánea del acetilo en la



25004

posición 17, con formación de 4,17alfa-dihidroxi-progesterona.

E J L C 8.

Derivado de 4-hidroxi del compuesto S de Reichstein

5. 3,1 g de 17, 20,20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona (preparada tal como describen R.E. Beyler y colaboradores), disueltos en 250 cm³ de dioxano, se hidrogenan a temperatura ambiente y presión normal en presencia de 0,3 g de 10% de paladio sobre carbón y 7 cm³ de trietilamina. Después de absorción de 1 mol de hidrogeno, se filtra la mezcla reaccional y se concentra la solución en vacío hasta obtener un residuo sólido. Este residuo se emplea tal cual está para la reacción siguiente.

10. 1 g de 17,20,20,21-bismetilendioxi-5beta-pregnen-3-ona bruta (obtenida en la forma descrita antes) se disuelve en 40 cm³ de alcohol butílico terciario, se añaden 15 cm³ de alcohol butílico terciario en que se han disuelto 450 mg de potasio y se deja a temperatura ambiente durante dos días. Se neutraliza con ácido acético la mezcla reaccional, se la diluye con acetato de etilo, se la lava con agua y sal, luego con carbonato sódico acuoso al 10% y por último con agua hasta neutralidad. Después de destilar el disolvente, queda un residuo que cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol.

15. Se obtiene la 17,20,20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-4-ol-3-ona (punto de fusión = 280-285°C; λ_{max} a 278 m μ ; $\epsilon = 12\ 900$).

20. 200 mg del producto anterior, calentados durante dos horas a 100°C en 20 cm³ de ácido fórmico acuoso al 60%, dan al final el derivado 4-hidroxi del compuesto S de Reichstein, que funde a 220-225°C; λ_{max} a 278 m μ ; ($\epsilon = 12\ 800$).



269 14

E J E M P L O 9.

4-hidroxi-hidrocortisona

1. 1 g de 17,20,20,21-bisnietilendioxi-5beta-pregnan-11beta-ol-3-ona bruta se disuelve en 40 cm³ de alcohol butílico terciario, se añaden 15 cm³ de alcohol butílico terciario en que se han disuelto 450 mg de potasio y se deja a temperatura ambiente durante dos días en un recipiente abierto.

10. Se neutraliza con ácido acético la mezcla reaccional, se la diluye con acetato de etilo, se la lava con agua y sal, luego con carbonato sódico acuoso al 10% y por último con agua hasta neutralidad. Después de destilar el disolvente, queda un residuo que se cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol.

15. Se obtiene la 17,20,20,21-bisnietilendioxi-4-pregnen-4,11beta-diol-3-ona, que funde a 268-270°C. 200 mg del producto anterior, calentados durante dos horas a 100°C en 20 cm³ de ácido fórmico acuoso al 60%, dan al final la 4-hidroxi-hidrocortisona, que funde a 205-208°C.

20. Por acetilación con anhídrido acético de la 17,20,20,21-bisnietilendioxi-4-pregnen-4,11beta-diol-3-ona disuelta en piridina, se obtiene el correspondiente 4-acetato (punto de fusión = 208-210°C).

E J E M P L O 10.

4-hidroxi-cortisona

25. A 2 g de 17,20,20,21-bisnietilendioxi-5beta-pregnan-3,11-diona bruta, disueltos en 100 cm³ de alcohol butílico terciario, se añaden 30 cm³ de alcohol butílico terciario en que se han disuelto 900 mg de potasio y se deja el todo a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla reaccional

30.

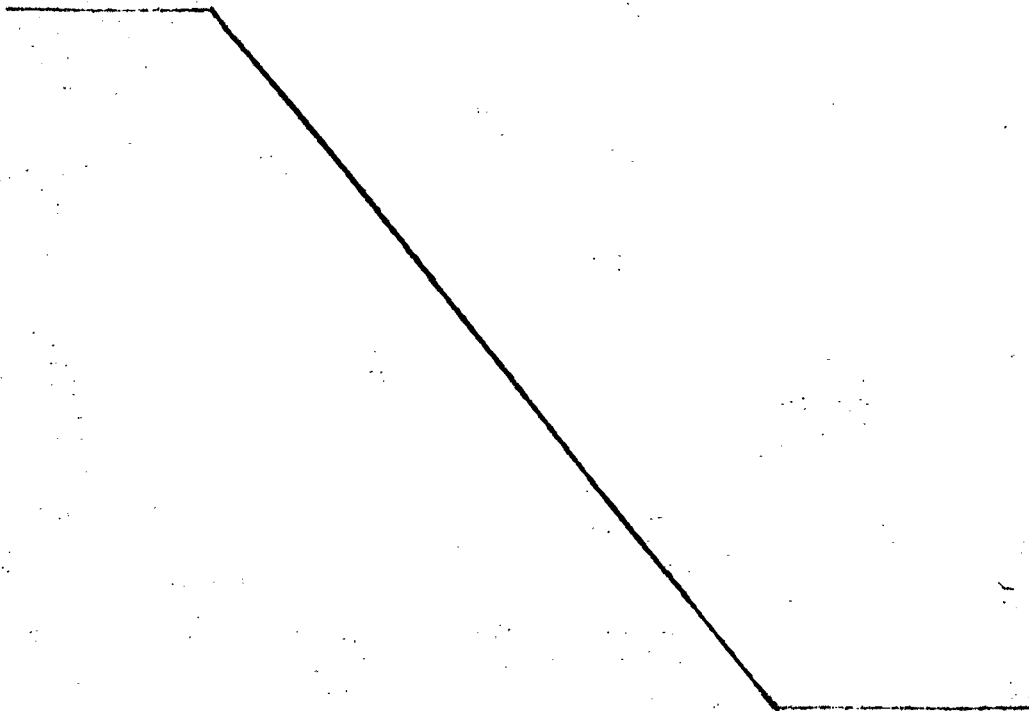
se trata tal como se ha descrito en los ejemplos precedentes.

Después de destilar el disolvente, queda un residuo que se cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol.

5. Se obtiene la 17,20,20,21-bisetilendioxi-4-pregnen-4-ol-3,11-diona (punto de fusión = 275-277°C).

200 mg del producto anterior, calentados durante dos horas a 100°C en 20 cm³ de ácido fórmico acuoso al 60%, dan al final la 4-hidroxi-cortisona, que funde a 215-218°C.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 15.



269744



N O T A

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades italianas Nº 14309/60 del 11 de agosto de 1.960 y Nº 17073/60 del 3 de octubre de 1.960, existiendo en ambas

5.

1. Nuevo procedimiento para la fabricación de 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides, escogidos en el grupo constituido por los 4-hidroxi-3-ceto-4-androstenos, los 4-hidroxi-3-ceto-19-nor-4-androstenos y las 4,17alfa-dihidroxi-4-preg-

10.

nen-3,20-dionas, hidroxiladas en 21 o no, el cual comprende la oxidación con oxígeno o aire de los 3-ceto-5beta-esteroides correspondientes, en forma pura o en mezcla con la forma isomérica 5-alfa y que tienen un grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi, substituído o no, en el caso de los pregnanos, con una

15.

cadena dioxiacetónica en posición C-17, disueltos en un alcohol alifático terciario, tal como el alcohol butílico terciario o el alcohol amílico terciario, y en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario, tal como el butilato potásico terciario o el amilato potásico terciario, y el ais-

20.

lamiento de los 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroides resultantes, después o antes de eliminar el grupo 17,20,20,21-bismetilendioxi, substituído o no, en el caso de los pregnanos con una cadena dioxiacetónica en la posición C-17.

25.

2. Nuevo procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción de alcoholato potásico terciario a esteroide se halla entre 1 y 30, y de preferencia entre 5 y 10.



269744 10 AGO

3. Nuevo procedimiento en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la temperatura de la reacción se halla entre 10 y 50°C, y de preferencia a temperatura ambiente y presión atmosférica.
5. 4. Nuevo procedimiento en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la duración de la reacción es de unas horas a algunos días, y de preferencia de 1 a 2 días.
10. 5. Nuevo procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los compuestos esteroideos finalmente producidos son: la 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona, la 4-hidroxi-17-alfa-metil-19-nortestosterona, la 4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona, la 4-hidroxi-testosterona, la 4-hidroxi-15. -19-nortestosterona, la 4,11beta-dihidroxi-testosterona, la 4,17alfa-dihidroxi-progesterona, la 4-hidroxi-hidrocortisona, la 4-hidroxi-cortisona y el derivado 4-hidroxi del compuesto S de Reichstein.
20. 6. Nuevo procedimiento para la fabricación de 4-hidroxi-3-ceto- Δ^4 -esteroideos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de agosto de 1.961.

25. SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES
P. P.

tr: sb
mr.