

6 JUL 1965

308634

P.- 28.428

15.76-790

Cortisone 167(S)



1965

REHECHA I

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 27 de Enero de 1.965, con el número 308.634

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED, entidad británica, establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra, por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ESTEROIDES"

La presente invención se refiere a nuevos compuestos esteroides que tienen acción antiinflamatoria por administración local.

5 Una utilización importante de los compuestos antiinflamatorios es en las preparaciones tópicas para el tratamiento local de inflamaciones, y una considerable cantidad de investigación se ha dirigido al descubrimiento de compuestos que tengan buena acción por administración local.

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar

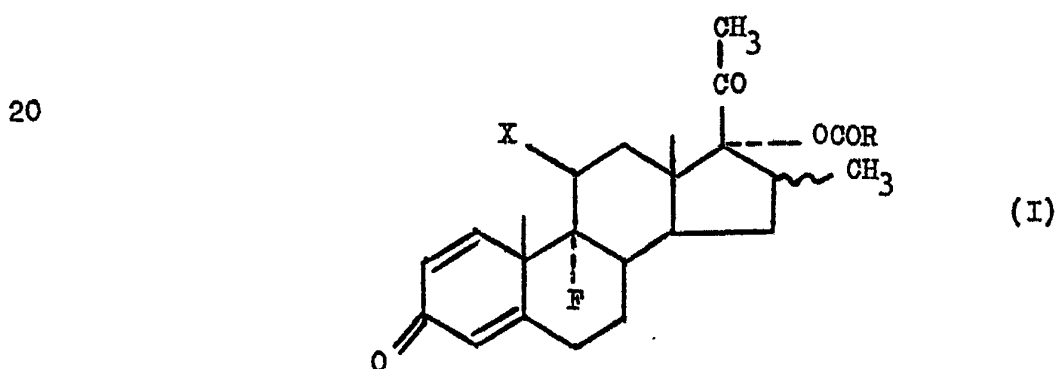
3 08634



nar nuevos compuestos esteroides, que tienen una acción antiinflamatoria particularmente elevada por aplicación local.

5 Se ha descubierto que ciertos 17-ésteres de ciertos 21-desoxi esteroides, que se describen más adelante, proporcionan en general una acción antiinflamatoria considerablemente reforzada, después de aplicaciones tópicas o locales, en comparación con otros compuestos muy relacionados. De hecho, estos nuevos ésteres han resultado poseer una acción antiinflamatoria, por aplicación local, que excede a la de algunos de los mejores compuestos hasta ahora propuestos especialmente para fines de aplicación local (a juzgar, por ejemplo, por el ensayo con parches de McKenzie y otros, Arch. Derm., 1962, 86, 15 608).

Por tanto, según la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula general:



25

donde X es un grupo hidroxilo en configuración beta, o un grupo ceto, y R es un grupo alcoholilo que contiene una cadena recta de hasta 3 átomos de carbono, que puede estar ramificado por un grupo metilo.

30

La presente invención incluye además las prepa-



raciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la anterior fórmula general,, en asociación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos.

Según la presente invención, son compuestos particularmente preferidos de 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona; 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona; 17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona; 17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona; 17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona; 17alfa-isobutiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona; y 17alfa-isovaleriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. En particular, la 17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona es un compuesto que tiene una acción antiinflamatoria extremadamente elevada, por administración local.

El esteroide activo se puede formular en una preparación adecuada para la administración local de forma usual, en un vehículo para aplicación tópica, con ayuda de uno o más vehículos o excipientes. Entre los ejemplos de diversos tipos de preparaciones se incluyen los ungüentos, lociones, cremas, polvos, gotas, supositorios, enemas de retención, tabletas o píldoras de mascar o chupar (por ejemplo para el tratamiento de las úlceras aftosas) y aerosoles. Los ungüentos y cremas, por ejemplo, se pueden formular con una base acuosa o aceitosa, con adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados.

3 0 8 6 3 4



Así, tal base puede incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida, o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuet o aceite de ricino. Entre los agentes espesantes que se pueden usar según la naturaleza de la base, se incluyen la parafina blanda, estea-
5 rato de aluminio, alcohol cetostearílico, glicoles polietilénicos, grasa de lana, lanolina hidrogenada, cera de abejas, etc.

Se pueden formular lociones con una base acuosa o aceitosa, y en general incluirán también uno o más de los siguientes productos: agentes emulsificantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, perfumes y similares.
10

Los polvos se pueden formar con ayuda de cualquier base adecuada para polvos, por ejemplo talco, lactosa, almidón, etc. Las gotas se pueden formular con una base acuosa que comprenda también uno o más agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes solubilizantes, etc.
15

La proporción de esteroide activo presente en las composiciones para aplicación local según la presente invención depende del tipo concreto de formulaciones que se hayan de preparar, pero en general estará comprendida entre 0,0001% y 5% en peso. Sin embargo, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada
20 estará generalmente comprendida, para mayor ventaja, entre 0,001% y 0,5%, y preferiblemente entre 0,01% y 0,25%.
25

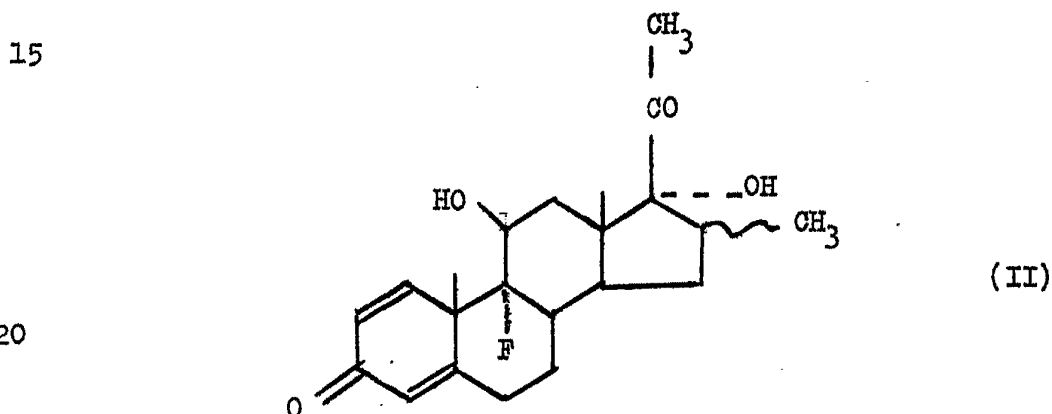
En el tratamiento de inflamaciones, las composiciones de aplicación local semejantes a las descritas
30



anteriormente se pueden aplicar al área afectada una o más veces al día.

Las composiciones según la presente invención pueden incluir también uno o más agentes conservadores o bacteriostáticos, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruros de benzalconio, etc. Las composiciones según la presente invención pueden contener también otros ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, particularmente anti-
 5 bióticos.
 10

Según otra característica de la presente invención, los nuevos compuestos según la presente invención se preparan acilando un compuesto de fórmula general:



para introducir el radical RCOO- en la posición 17, oxidándose, si se desea, el grupo 11-beta-hidroxi a grupo ceto, antes o después de la acilación.
 25

La acilación se puede efectuar tratando el primitivo compuesto 17-hidroxi con el anhídrido de ácido o cloruro de ácido apropiados, en presencia, si se desea, de un disolvente no hidroxílico, y en presencia de un catalizador ácido fuerte. El disolvente no hidroxílico pue-
 30

3 0 8 6 3 4



de ser, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, o benceno, y el catalizador ácido fuerte puede ser, por ejemplo, ácido perclórico, ácido tolueno-p-sulfónico, o una resina de intercambio de cationes fuertemente ácida, por ejemplo Amberlite IR 120. Las condiciones óptimas de reacción, particularmente de concentración de ácido y tiempo de reacción, se deben determinar por experimentos piloto, usando la cromatografía en capa delgada.

En otro método de acilación, se puede hacer reaccionar el primitivo compuesto 17-alfa-hidroxi con el ácido alifático apropiado, en presencia de anhídrido trifluoroacético.

Los ésteres de ácido carboxílico de los compuestos 11-dehidro-21-desoxi se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los compuestos 11-hidroxi correspondientes: (a) por oxidación del grupo 11-beta-hidroxi, convenientemente con anhídrido crómico en una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina, y acilando posteriormente la posición 17, como se ha descrito anteriormente; o (b) invirtiendo el método, es decir, acilando primero la posición 17 de la forma descrita anteriormente, y oxidando después la posición 11beta-hidroxi.

Para mejor comprensión de la presente invención, se presentan los siguientes ejemplos, solo a título de ilustración. En todos los ejemplos, todas las temperaturas indican grados centígrados.

Ejemplo 1

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

3 0 8 6 3 4

6



Se suspendió 9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (1 g) en benceno (200 ml), y se añadió anhídrido acético (12 ml) que contenía ácido perclórico al 60% (0,012 ml); se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 3/4 horas, siguiéndose la reacción mediante cromatografía en capa delgada. Se separó por filtración la pequeña cantidad de sólido sin disolver, y el filtrado se lavó con solución de bicarbonato sódico y con agua, se secó, y se evaporó a sequedad. El sólido blanco se trituró con benceno para eliminar algo de 11,17-diacetato, se filtró y se cristalizó con una mezcla de acetona y petróleo, dando 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (250 mg) con un punto de fusión de 255-259°C, $[\alpha]_D^{25} = +74^\circ$ (c = 1,0 en CHCl₃), $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15.500$). (Hallado: C = 68,5; H = 7,1. C₂₄H₃₁FO₅ requiere C = 68,8; H = 7,5%).

Ejemplo 2

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

La reacción se efectuó como en el Ejemplo 1, sustituyéndose el anhídrido acético por anhídrido propiónico, y aumentándose el tiempo de reacción a 2 horas. El sólido crudo se cristalizó dos veces con una mezcla de acetona y petróleo, dando 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (19,8%), punto de fusión de 240-245°C. (Hallado: C = 68,9; H = 7,6. C₂₅H₃₃FO₅ requiere C = 69,3; H = 7,6%).

3 0 8 6 3 4



Ejemplo 3

17alfa-butiriloxi-11beta-hidroxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

La reacción se efectuó como en el Ejemplo 1, sustituyéndose el anhídrido acético por anhídrido butírico, y con un tiempo de reacción de 2 horas. El benceno se separó por evaporación bajo presión reducida, se añadieron metanol (100 ml) y bicarbonato sódico (100 ml), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 horas, para descomponer el exceso de anhídrido butírico. Se separó el metanol por destilación, se añadió agua, y se aisló el esteroide con cloroformo. Dos cristalizaciones a partir de una mezcla de acetona y petróleo dieron la 17alfa-butiriloxi-11beta-hidroxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (16%), punto de fusión de 250-255°C, $[\alpha]_D^{25} = +66^\circ$ (c = 1,0 en CHCl₃), $\lambda_{max.} = 238-240 m\mu$ ($\epsilon = 15.900$). (Hallado: C = 70,2; H = 8,0. C₂₆H₃₅FO₅ requiere C = 69,9; H = 7,9%).

Ejemplo 4

a) 9alfa-fluoro-17alfa-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

Se añadió lentamente trióxido de cromo (5 g) a piridina (50 ml) sometida a agitación; se añadió 9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (5 g) en piridina (35 ml), y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloroformo, y se agitó la solución durante 30 min; después se filtró, y el extracto en cloroformo se lavó con ácido clorhídrico 2 N, solución de bicarbonato só-



dico, y agua. La solución se secó, se trató con carbón para eliminar las impurezas coloreadas, y se evaporó a sequedad. La cristalización con acetona dio 9alfa-fluoro-17alfa-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona (2,5 g), punto de fusión de 247-253°C, $[\alpha]_D^{25} = +150^\circ$ (c = 1,0 en CHCl_3), $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15.700$). (Hallado: C = 70,6; H = 7,4. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FO}_4$ requiere C = 70,5; H = 7,3%).

b) 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

Se suspendió 9alfa-fluoro-17alfa-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona (800 mg) en benceno (100 ml), y se añadió anhídrido acético (8,6 ml) que contenía ácido perclórico (60%, 0,012 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, siguiéndose la reacción por cromatografía en capa delgada. La solución en benceno se lavó con solución de bicarbonato sódico y con agua, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. La cristalización con una mezcla de acetona y petróleo dio 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona (500 mg), punto de fusión de 250-253°C, $[\alpha]_D^{25} = +111^\circ$ (c = 1,0 en CHCl_3), $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 236 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15.500$). (Hallado: C = 69,3; H = 7,2. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FO}_5$ requiere C = 69,3; H = 7,2%).

Ejemplo 5

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

Se añadió cuidadosamente anhídrido crómico (150

3 08634



mg) sobre piridina (2 ml) sometida a agitación; se añadió una solución de 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (45 mg) en piridina (3 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a
5 temperatura ambiente. Se añadió cloroformo, y se agitó la mezcla durante otros 30 min; después se filtró, y la capa de cloroformo se lavó con ácido clorhídrico 2 N y con agua, se secó, se trató con carbón, y se evaporó a sequedad, dando 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-
10 -1,4-dieno-3,11,20-triona (43 mg). La cristalización con una mezcla de acetona y petróleo dio el material cristalino, con punto de fusión de 250-253°C.

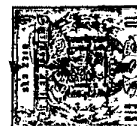
Ejemplo 6

15 17alfa-isobutiriloxi-11beta-hidroxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se suspendió 9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (1 g) en benceno (200 ml), y se añadió anhídrido isobutírico (12 ml)
20 que contenía ácido perclórico (60%, 0,012 ml); la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución de bicarbonato sódico, y la solución se agitó durante la noche, para descomponer el exceso de anhídrido isobutírico. La capa de benceno se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad.
25

La trituración con benceno dio un sólido blanco (300 mg) que se separó por filtración. Dos cristalizaciones con acetona/petróleo dieron 17alfa-isobutiriloxi-11beta-hidroxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-
30 -diona (148 mg), punto de fusión de 253-259°C, $[\alpha]_D =$

3 0 8 6 3 4



+74° (c = 0,5 en CHCl₃), $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16.060$). (Hallado: C = 70,3; H = 8,2. C₂₆H₃₅FO₅ requiere C = 69,9; H = 7,9%).

Ejemplo 7

5

17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

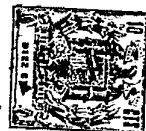
Se disolvió 9alfa-fluoro-17alfa-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona (500 mg) en cloruro de metileno (40 ml), y se añadió anhídrido propiónico (20 ml) que contenía ácido perclórico al 60% (0,04 ml). Después de 4 horas, se lavó la solución con bicarbonato sódico y agua, y se separó el cloruro de metileno por destilación. Se añadieron metanol y solución de bicarbonato sódico, y la solución se agitó durante 1 hora. Se separó el metanol por destilación, y el sólido residual se separó por filtración, se secó y cristalizó con acetona/gasolina, con adición de carbón, produciendo 200 mg de 17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,11,20-triona, punto de fusión de 183-185°C, $[\alpha]_D^{25} = +111^{\circ}$ (c = 0,5 en CHCl₃), $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 234-235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15.500$).

Ejemplo 8

17alfa-isovaleriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se disolvió 9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (1 g) en cloroformo (120 ml, exento de alcohol), y se añadió anhídrido isovalérico (20 ml) que contenía ácido perclórico al 60%

3 0 8 6 3 4



(0,025 ml). Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 20 min, y después se lavó con bicarbonato sódico acuoso y agua, se secó y evaporó. Se añadieron metanol (100 ml) y solución de bicarbonato sódico, y se agi-
 5 toó la solución durante 16 horas; después se extrajo el es-
 teroide con cloroformo, de la manera usual. La solución se
 evaporó hasta aproximadamente 5 ml, y se hizo precipitar
 el esteroide por adición de gasolina; el sólido blanco
 (530 mg) se separó por filtración y se cristalizó con
 10 acetona/hexano, dando 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-
 -metil-17alfa-isovaleriloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona
 (300 mg), punto de fusión de 231-234°C, $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$
 (c = 1,0 en CHCl₃), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 237-239 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15.700$).
 (Hallado: C = 70,15; H = 7,9. C₂₇H₃₇FO₅ requiere C = 70,4;
 15 8,1%.

Ejemplo 9

17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta- -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

20 Se disolvieron 9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihid-
 roxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (20 g) y
 ácido p-toluénsulfónico (20 g) en cloruro de metileno
 (2000 ml), se añadió anhídrido propiónico (200 ml), y se
 dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante
 25 18 horas. La solución se lavó con bicarbonato sódico acu-
 so y agua, y se separó el disolvente por destilación; se
 añadieron etanol y solución de bicarbonato sódico, y la
 solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min,
 para descomponer el exceso de anhídrido propiónico. Se
 30 volvió a extraer la solución con cloroformo, y se elaboró

3 08634



de la forma usual. La trituración con benceno dio un sólido blanco (12,7 g) que, por cristalización con acetona/hexano, dio 17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (9,9 g), punto de fusión de 241-246°C, $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$ (c = 1,0 en CHCl_3), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16.300$). (Hallado: C = 69,3; H = 7,7. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FO}_5$ requiere = 69,3; H = 7,6%).

Ejemplo 10

10 17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se mezclaron 9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (25 mg), ácido propiónico (2 ml) y anhídrido trifluoroacético (0,5 ml), y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se vertió en agua, se extrajo el producto con cloroformo, y el extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso, y se evaporó a sequedad. El examen del residuo por cromatografía en capa delgada mostró la presencia, como componente principal, de un material con el mismo R_F que el 17-propionato requerido, junto con dos componentes en menor cantidad.

Ejemplo 11

25 17alfa-propioniloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Una mezcla de 9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (100 mg), cloruro de acetilo (1 ml), ácido perclórico al 60% (10 mg) y cloruro de metileno (10 ml) se agitó hasta que es-

3 0 8 6 3 4



tuvo transparente, y después se dejó reposar a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la cromatografía en capa delgada indicó la presencia del 17-propionato como producto principal, junto con algo de 11,17-dipropionato.

5

EJEMPLO 12

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se agitó durante la noche 9alfa-fluoro-11beta, 17alfa-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (25 mg) en anhídrido acético (5 ml), con Amberlite IR 120 (una resina de poliestireno entrecruzado tridimensionalmente, que lleva grupos ácido sulfónico; forma H⁺; 50 mg). Se añadió cloroformo, se separó la resina por filtración, y se lavó el filtrado con bicarbonato sódico acuoso y agua, se secó y se evaporó. La cromatografía en capa delgada mostró que el residuo consistía principalmente en 17-monoacetato, con trazas de material de partida y de 11,17-diacetato.

20

Ejemplo 13

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona espacio (17-propionato de 21-desoxidexametasona)

Se añadió a benceno (40 ml) y anhídrido propiónico (4 ml) 21-desoxidexametasona (0,5 gr) y ácido para-toluenosulfónico (0,5 gr) y se hirvió la solución a reflujo durante 45 minutos. El benceno se separó por evaporación, se añadieron etanol y solución de bicarbonato sódico y se agitó la mezcla seguidamente, durante 30 minutos,

30

3 0 8 6 3 4



para descomponer el exceso de anhídrido propiónico. La solución se extrajo con cloroformo y el extracto se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto crudo contenía trazas de 21-desoxidexametasona, aproximadamente un 55% del 17-propionato y aproximadamente un 40% del 11,17-dipropionato como se estimó por cromatografía en capa delgada. El 17-propionato fue separado por cromatografía en capa preparatoria sobre Kieselgel G con benceno-acetato de metilo (3:1) como disolvente revelador. La cristalización en acetona-exano dio 17-propionato de 21-desoxidexametasona (90 ml) punto de fusión 213-218°C.

(Encontrado: C, 69,4; H, 7,5. $C_{25}H_{33}PO_5$ requiere C, 69,3; H, 7,7%).

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la Gran Bretaña, el 28 de Enero de 1964, bajo el número 3622/64, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

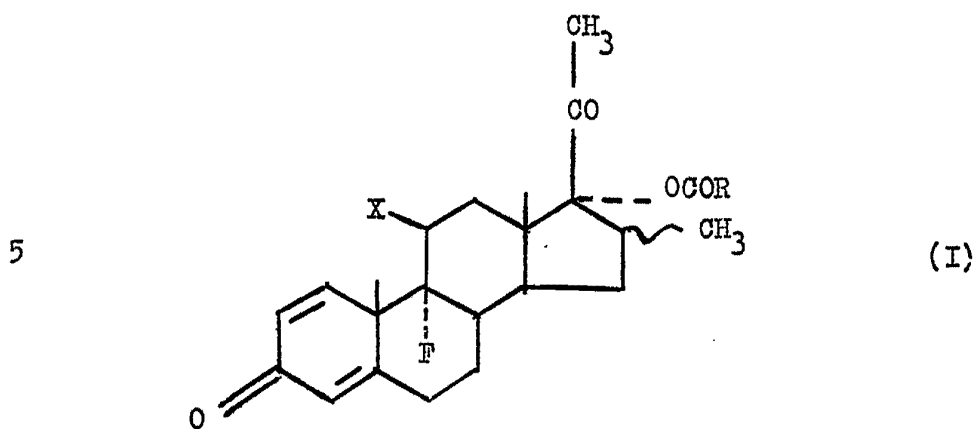
20

N O T A

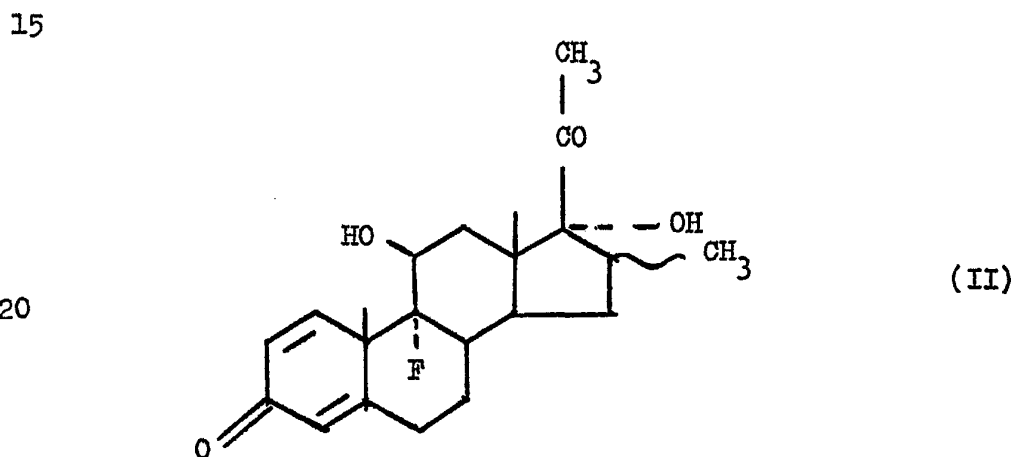
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

308634



10 donde X es un grupo hidroxilo en la configuración beta o un grupo ceto y R es un grupo alcoholilo que contiene una cadena recta de 1 a 3 átomos de carbono que puede estar ramificada por un grupo metilo, que comprende acilar un compuesto de la fórmula general



25 para introducir el radical RCOO- en la posición 17, siendo el grupo 17beta-hidroxilo, si se desea, oxidado hasta un grupo ceto antes o después de la acilación.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la acilación es efectuada haciendo reaccionar el primitivo compuesto 17alfa-hidroxilo con el anhídrido de ácido o cloruro de ácido apropiados en presencia de un ca-



talizador de ácido fuerte.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción es realizada en presencia de un disolvente no hidroxilico.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente es cloroformo, cloruro de metileno o benceno.

10 5.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el catalizador de ácido fuerte es ácido perclórico, ácido tolueno-p-sulfónico, o una resina de intercambio de cationes fuertemente ácida.

15 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la acilación es efectuada haciendo reaccionar el primitivo compuesto 17alfa-hidroxi con el ácido alifático apropiado en presencia de anhídrido trifluoroacético.

20 7.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de compuestos 11-ceto, en el que el grupo 11beta-hidroxi es oxidado hasta un grupo ceto antes o después de la acilación del grupo 17alfa-hidroxi por reacción con anhídrido crómico en presencia de una base orgánica terciaria.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que la base orgánica terciaria es piridina.

25 9.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos esteroideos.

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

3 0 8 6 3 4



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

Madrid,

P. A.

6 JUL 1965

Alberto de Elzab...
Por Poder...