

376421

P.- 43.807

69/2,9 Es-
PRO. IND.
PD/RP Nº 1360

376421



Memoria descriptiva

SECCION	
CLASIFICACION	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE C	K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SOCIÉTÉ INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES
ANTIBIOTIQUES (S.I.F.A.)

~~entidad de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

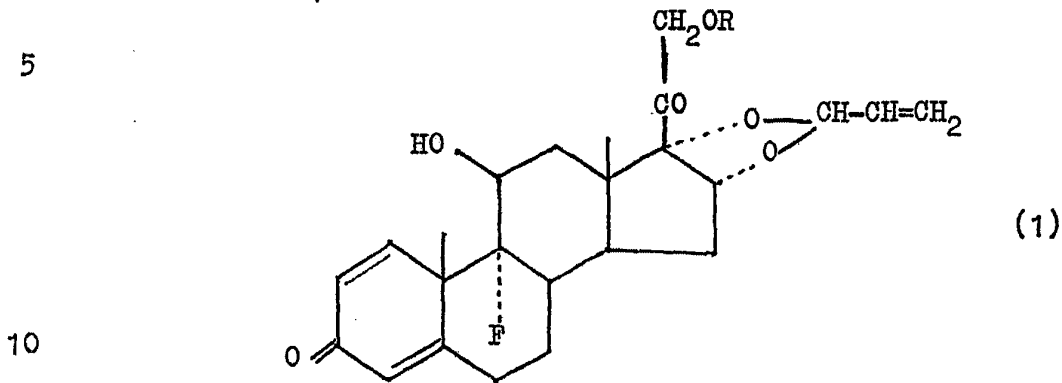
con domicilio en 3, Avenue du Général de Gaulle, Puteaux,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL
PREGNANO"

(Clase Internacional C07c, C07d)



El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de pregnano que responden a la fórmula general:



en la cual R representa un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico alifático saturado, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y sustituido eventualmente por un grupo carboxilo libre (-COOH) o salificado (-COOA, siendo A un metal alcalino o amonio), estando separado dicho grupo carboxilo del grupo -CO- del radical acilo por al menos 2 átomos de carbono.

Se sabe que se designa por radical acilo el radical monovalente obtenido por separación de un hidróxilo del grupo carboxilo del ácido carboxílico correspondiente.

Estos nuevos derivados del pregnano se han revelado como muy útiles en terapéutica humana, especialmente a título de medicamentos antiinflamatorios.

Según el invento, el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula (1) está caracterizado porque se hace reaccionar, en una reacción de acetalización, el fluoro-9 tetrahidroxi-11beta,16alfa,17,21 pregnadieno-1,4 diona-3,20 con acroleína en presencia de un catalizador ácido y porque bien se aísla el fluoro-9 dihidro-

376421



xi-11beta,21 (propeniliden-2-dioxi)-16alfa,17pregnadien-
1,4 diona-3,20, bien se hace reaccionar dicho producto,
en una reacción de esterificación, con el anhídrido de un
ácido de fórmula R'-OH en el cual R' representa el radical
5 ácido de un ácido carboxílico alifático saturado, lineal
o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y
sustituído eventualmente por un grupo carboxilo libre
(-COOH), estando separado dicho grupo carboxilo del grupo
-CO- del radical acilo por al menos 2 átomos de carbono y,
10 eventualmente, cuando el radical R' comprende un grupo car-
boxilo libre, se salifica con ayuda de un agente alcalino
el producto obtenido.

En la puesta en práctica del procedimiento de
preparación de los derivados de fórmula (1), se trabaja
15 preferentemente del siguiente modo:

1) se utiliza como catalizador un ácido mineral
tal como ácido clorhídrico o ácido perclórico. Se trabaja
en un disolvente orgánico inerte con respecto a los pro-
ductos en reacción, tal como benceno, tolueno, xileno,
20 dioxano, tetrahidrofurano. Se efectúa la reacción bajo
agitación, a la temperatura ambiente y durante un periodo
de 3 horas hasta 24 horas; con la mayor frecuencia, la du-
ración observada es la que permite pasar a solución al
fluoro-9 tetrahidroxi-11beta,16alfa,17,21 pregnadien-1,4
25 diona-3,20 que está en suspensión al comienzo de la reac-
ción. Terminada la reacción, se neutraliza la acidez del
catalizador tratando la mezcla de reacción con una solu-
ción acuosa alcalina, tal como una solución acuosa de bi-
carbonato de sodio y se aísla la fluoro-9 dihidroxi-11be-
30 ta,21 (propeniliden-2 dioxi)-16alfa, 17 pregnadien-1,4



diona-3,20 por medios usuales, tales como una extracción con ayuda de un disolvente, seguido por una purificación y eventualmente por una recristalización.

5 2) Se realiza la esterificación eventual añadiendo la fluoro-9 dihidroxi-11beta,21 (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 a una solución del anhídrido en piridina y utilizando un gran exceso de este anhídrido con relación a la cantidad estequiométricamente necesaria; la reacción se conduce a la temperatura ambiente durante 10 horas hasta 40 horas. Terminada la reacción de esterificación, se trata la mezcla de reacción con una solución acuosa ácida y se aísla por filtración el precipitado formado.

15 3) Se realiza la salificación eventual utilizando preferentemente como agente alcalino un bicarbonato, un carbonato o un hidróxido alcalino o de amonio. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar la cantidad estequiométricamente necesaria de un bicarbonato alcalino en solución acuosa con un derivado de fórmula (1) que lleve un grupo carboxilo libre (-COOH) disuelto en una solución hidroorgánica tal como una solución acuosa de acetona. Terminada la reacción, se aísla la sal buscada eliminando el disolvente en vacío.

25 Los productos de fórmula (1) presentan propiedades farmacológicas de gran interés; están dotados especialmente de una actividad timolítica y glicogénica muy importante; son notables agentes antiinflamatorios.

30 Con más particularidad, se han estudiado los productos de la fórmula (1) en los cuales R representa un átomo de hidrógeno (producto designado (a continuación

10 FEB 1961

bajo el número 2.102-18 y descrito en el Ejemplo 1), o el radical $-CO-CH_3$ (producto designado a continuación bajo el número 2.102-26 y descrito en el Ejemplo 2), o el radical $-CO-CH_2-CH_2-COOH$ (producto designado a continuación bajo el número 2.102-24 y descrito en el Ejemplo 3), o el radical $-CO-CH_2-CH_2-COONa$ (producto designado a continuación bajo el número 2.102-25 y descrito en el Ejemplo 4). Los trabajos efectuados y los resultados obtenidos pueden resumirse del siguiente modo.

1- El poder timolítico ha sido evaluado en la rata según la técnica de STEPHENSON (J. Pharm. Pharmacol. 1960, 12, 411-415). Los productos han sido inyectados por vía subcutánea, en dos inyecciones cotidianas, una por la mañana y otra por la tarde, durante 3 días. Los animales han sido sacrificados el cuarto día. Entonces se han retirado los timos, se han pesado y su peso ha sido expresado en mg por 100 g de peso corporal. Se ha trabajado sobre lotes testigos y sobre diferentes lotes de animales que reciben las dosis de los compuestos que se indican en la Tabla 1, en la cual se ha evaluado el porcentaje de involución del timo en los animales tratados con relación al valor medio del peso del timo de los animales testigos.

TABLA 1

Compuestos estudiados	Porcentaje de involución del timo en función de las dosis administradas en mg/kg, dos veces por día.				
	10	1	0,1	0,01	0,001
2102-18 (a)	72	79	73	21	7
2102-26 (a)	75	72	74	60	
2102-24 (b)	80	88	77	25	
2102-25 (c)	79	77	73	31	0



- (a) solución o suspensión en aceite de cacahuete.
- (b) solubilizado en agua en el momento del empleo por medio de CO_3HNa
- (c) Solución acuosa.

5 2.- La actividad de los productos sobre la glicogé-
nesis hepática ha sido evaluada según la técnica de VENNING
y colaboradores (Endocrinology 1946, 38, 79). Para esto,
lotes de ratas suprarrenalectomizadas después de 5 días,
han recibido respectivamente, por vía subcutánea, una do-
sis global de 2,4 y 8 mcg, por animal, de producto disuel-
10 to en 1,4 ml de una solución acuosa que contiene bien 5%
de glucosa y 10% de alcohol etílico (2102-18 y 2102-26),
bien solamente 5% de glucosa (2102-25). Este volumen de
1,4 ml de solución ha sido administrado por vía subcutánea
15 en 7 inyecciones sucesivas con 45 minutos de intervalo.
El disolvente solo ha sido administrado en las mismas con-
diciones a un lote de ratas testigo. El contenido medio
del hígado en glicógeno referido a 100 g de órgano ha si-
do representado en la Tabla 2. Se ha obtenido con los tes-
20 tigos un valor prácticamente nulo.

TABLA 2

Compuestos estudiados	Contenido del hígado en glicógeno en g por 100 g de órgano en función de las dosis administradas, expresadas en mcg/rata		
	8	4	2
2102-18	3,29	1,89	0,32
2102-26	2,66	1,45	0,15
2102-25	1,81	0,30	0,03

30 3.- La actividad antiinflamatoria de los compuestos



ha sido evaluada con referencia al absceso con la carrage-
nina según una variante de la técnica de BENITZ y HALL
(Arch. inter. pharmacodyn. Thérap. 1963, 144, 185-195) con
el siguiente protocolo experimental: ratas macho de 50 g
5 aproximadamente han sido repartidas en lotes de 5 anima-
les. El primer día, los animales han recibido, por vía oral
o intraperitoneal, bien los compuestos examinados bien el
vehículo solo. La dosis cotidiana ha sido desdoblada en
dos semidosis administradas una por la mañana y otra por
10 la tarde. El segundo día, este mismo tratamiento ha sido
renovado e inmediatamente después de la primera comida,
todos los animales han recibido por vía subcutánea en la
región dorso-lumbar, 0,5 ml de una suspensión de carrage-
nina al 2% en el soluto fisiológico. El tercer día, 24 ho-
15 ras después de la inyección de carragenina, los animales
han sido sacrificados por inhalación de cloroformo. Des-
pués, la región dorso-lumbar ha sido depilada y se ha re-
tirado el absceso formado. El producto exudado y la sustan-
cia gelatinosa han aislado han sido inmediatamente pesa-
20 dos.

La actividad de los compuestos es traducida por
el porcentaje de inhibición de los absesos. Se ha estable-
cido este porcentaje evaluando la diferencia entre el pe-
so de los absesos retirados en los animales testigo y en
25 los animales tratados y refiriendo esta diferencia al pe-
so de los absesos en los animales testigo. Los resultados
figura en la tabla 3 siguiente:

30

376421

2.2.70



TABLA 3

Compuestos	Vía	Porcentaje de inhibición del peso de los abscesos en función de las dosis administradas en mg/kg/día.					
		100	10	1	0,1	0,01	
5	2102-18 (a)	p.o.	63	48	38	26	17
	2102-26 (a)	p.o.	51	43	33		
	2102-25 (b)	p.o.	56	35	39	42	0
		i.p.	51	24	34		

10 (a) Solución o suspensión en una solución acuosa de goma arábica.

(b) Solución acuosa.

4.- La actividad antiinflamatoria de los compuestos ha sido investigada igualmente con relación al edema con la carragenina siguiendo la técnica de WINTER y colaboradores (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1962, 111, 544-547). Los compuestos han sido administrados por vía oral en solución acuosa (2102-25) o en suspensión en una solución de goma (2102-18) en una concentración tal que el volumen ingerido sea de 2,5 ml/kg de peso corporal. Una hora después de la comida, se ha medido el espesor de la pata posterior derecha y después se han inyectado en la almohadilla plantar 0,05 ml de una solución de carragenina al 1% en el suero fisiológico. Tres horas más tarde, se ha medido de nuevo el espesor de la pata tratada. La diferencia entre las dos mediciones traduce la importancia del edema provocado por la carragenina. Las mediciones efectuadas paralelamente en los animales testigo que han recibido únicamente el vehículo de administración, han permitido evaluar la inhibición del edema observado en los animales tratados.

376421



TABLA 4

Compuestos estudiados	Porcentaje de inhibición del edema en función de las dosis en mg/kg.			
	100	10	1	
5	2102-18	54	33	21
	2102-25	50	38	21

Por razón de sus notables propiedades farmacológicas, los productos de fórmula (1) constituyen medicamentos, y especialmente medicamentos antiinflamatorios, muy útiles en terapéutica. Por ejemplo, pueden ser utilizados en el hombre en afecciones reumáticas agudas o crónicas, en dermatosis inflamatorias, en asma, y en hepatitis de virus.

La dosis usual, variable según la afección en cuestión, el producto utilizado, el individuo tratado y la vía de administración, puede ser por ejemplo de 1 mg hasta 100 mg por día, por vía oral en el hombre.

En los productos de fórmula (1) que comprenden un grupo carboxilo salificado $-COOA$, cuando A representa un metal alcalino, este puede ser por ejemplo sodio o potasio.

A título de medicamentos, los productos de fórmula (1) pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva, parenteral o local; estas composiciones farmacéuticas pueden ser por ejemplo sólidas o líquidas y pueden presentarse bajo las formas farmacéuticas normalmente utilizadas en medicina humana, tales como comprimidos, simples o en forma de grageas, cápsulas de gelatina, granulados, soluciones, suspensiones, jarabes, supositorios, preparados inyectables diversos ta-

10



les como soluciones, suspensiones, polvos estériles a disolver extemporaneamente, pomadas, cremas, geles, aerosoles; son preparados según los métodos usuales. En el o los principios activos se pueden incorporar excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, agentes de conservación.

Se van a dar ahora, a título no limitativo, ejemplos de puesta en práctica del invento.

Ejemplo 1: Fluoro-9 dihidroxi-11 beta,21 (propeniliden-2 dioxi)- 16 alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20.

Se agita, a la temperatura ambiente durante 3 horas, una suspensión de 1 g de fluoro-9 tetrahidroxi-11 beta,16 alfa,17,21 pregnadien-1,4 diona-3,20 en una mezcla de 35 ml de dioxano, 15 ml de acroleína y 0,1 ml de ácido perclórico. Se vierte la solución transparente obtenida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae dos veces la mezcla precedente con benceno y después se concentra el extracto bencénico hasta pequeño volumen. Se filtran con succión los cristales formados y se obtiene la fluoro-9-dihidroxi-11 beta,21 (propeniliden-2-dioxi)-16 alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 bajo forma de cristales blancos. Punto de fusión: 200-205°C, en tubo capilar cerrado a la lámpara bajo vacío.

$$[\alpha]_D^{25} = + 82^{\circ}5 \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

30

376421

2.2.70



	C	H
Análisis:	$C_{24} H_{29} F O_6$	
Calculado%	66,6	6,8
Encontrado %	66,1	6,7

5 Ejemplo 2: Acetoxi-21 fluoro-9 hidroxii-11 beta
(propenili-den-2 dioxii)-16 alfa,17 pregnadien-1,4 diona-
3,20.

A una mezcla de 1 ml (0,0106 moles) de anhídri-
do acético y de 8 ml de piridina anhidra, se añade 1 g
10 (0,00231 moles) de fluoro-9 dihidroxii-11beta,21 (propeni-
liden-2 dioxii)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20. Se de-
ja en reposo la solución obtenida durante 20 horas y des-
pués se añade ésta gota a gota a una mezcla agitada de
30 g de hielo y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado.
15 Se prosigue la agitación durante 1 hora, se filtra con
succión el precipitado formado y se lava con agua hasta
neutralidad. Después de secado a 100°C bajo vacío durante
2 horas, se obtienen 950 mg (87%) de acetoxi-21 fluoro-9
hidroxii-11beta (propeniliden-2 dioxii)-16alfa,17 pregnadien-
20 1,4 diona-3,20 bajo forma de cristales blancos, que fun-
den a 220-222°C en tubo capilar cerrado a la lámpara.

$$[\alpha]_D^{25} : + 78^{\circ} \quad (c = 1, CHCl_3)$$

25 Análisis: $C_{26} H_{31} F O_7$

	C	H	F
Calculado %	65,8	6,6	4,0
Encontrado %	66,0	6,7	4,0

30 Ejemplo 3: (Carboxii-3 propioniloxii)-21 fluoro-9
hidroxii-11 beta (propeniliden-2 dioxii)-16alfa,17 pregna-
dien-1,4 diona-3,20.

376421

10 FEB.



A la solución de 10 g (0,1 moles) de anhídrido succínico en 42 ml de piridina anhidra, se añaden, en fracciones, 10 g (0,0231 moles) de fluoro-9 dihidroxi-11 beta, 21 (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20. Se deja en reposo la solución obtenida durante 20 horas y después se añade gota a gota a una mezcla agitada de 160 g de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se prosigue la agitación durante 1 hora, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con 1 litro de agua. Se vuelve a poner el precipitado en suspensión en 1 litro de agua, se agita durante 15 minutos, y después se filtra con succión. Después de secado a 45° bajo vacío durante 24 horas, se obtienen 10,4 g (85%) de (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9 hidroxii-11 beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa, 17 pregnadien-1,4-diona 3,20 bajo forma de cristales blancos que funden a 148°C en tubo capilar abierto.

$$[\alpha]_D^{25} : + 69^{\circ}8 \quad (c = 1, CHCl_3)$$

20	Análisis: C ₂₈ H ₃₃ F O ₉	C	H
	Calculado %	63,2	6,2
	Encontrado %	62,8	6,4

Ejemplo 4: Sal de sodio de la (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9 hidroxii-11 beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20.

Se disuelven 10 g (0,0188 moles) de (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9 hidroxii-11beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 en 65 ml de acetona, y después se añaden 20 ml de agua. Se añade gota



a gota a la solución así obtenida una solución de 1,58 g
 (0,0188 moles) de bicarbonato de sodio en 40 ml de agua.
 Se agita el medio de reacción durante 30 minutos, se fil-
 tra y después se concentra hasta sequedad bajo vacío el
 5 filtrado. Se seca el producto cristalino obtenido a 45°C
 bajo vacío durante 24 horas, lo cual proporciona 10 g
 (96%) de sal de sodio del (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluo-
 ro-9 hidroxii-11beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 preg-
 nadien-1,4 diona-3,20 bajo forma de cristales blancos so-
 10 lubles en agua y que se descomponen sin fundir por encima
 de 200°C en tubo capilar abierto.

$$[\alpha]_D^{25} : + 94,6 \text{ (c = 1, H}_2\text{O)}$$

Análisis: C₂₈ H₃₂ F Na O₉

	C	H	F
Calculado %	60,6	5,8	3,4
Encontrado %	60,6	6,1	3,4

Dosis letal 50 por vía sub-cutánea en la rata,
 en mg/kg: 140 (mortalidad acumulada en 21 días después de
 20 administración única del producto).

Ejemplo 5: Se han preparado comprimidos que res-
 ponden a la composición siguiente:

- Fluoro-9 dihidroxii-11 beta,21 (propeniliden-2 dioxi)-16
 alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 2 mg
- 25 - Excipiente c.s. para un comprimido terminado
 con 200 mg
 (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, esteara-
 to de magnesio).

Ejemplo 6: Se ha preparado una pomada que res-
 30 ponde a la composición siguiente:

376421



-Fluoro-9 dihidroxi-11 beta,21 (propeniliden-2 dioxi)-16
alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 0,1 g
Excipiente c.s. para 100 g

5 Ejemplo 7: Se ha preparado una suspensión in-
yectable de fórmula:

- Acetoxi-21 fluoro-9 hidroxi-11 beta (propeniliden-2 dio-
xi)- 16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 40 mg
Excipiente acuoso c. s. para 2 ml

10 Ejemplo 8: Se ha realizado un preparado para
inyección de fórmula:

-(Carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9 hidroxi-11 beta
(propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20
. 20 mg
Excipiente acuoso alcalino c. s. para 2 ml

15 Ejemplo 9: Se han preparado comprimidos que res-
ponden a la fórmula:

- Sal de sodio del (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9
hidroxi-11 beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregna-
dien-1,4 diona-3,20 2 mg

20 Excipiente c. s. para un comprimido terminado con 200 mg
(Detalle del excipiente: lactosa, almidón, tal-
co, estearato de magnesio).

Ejemplo 10: Se ha realizado un preparado para
inyección de fórmula:

25 - Sal de sodio del (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9
hidroxi-11 beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregna-
dien-1,4 diona-3,20 20 mg
Excipiente acuoso c. s. para 2 ml

30 Ejemplo 11: Se ha preparado una pomada de fór-
mula:



- Sal de sodio del (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9 hidroxii-11 beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 0,1 g
- Excipiente c. s. para 100 g

5 Ejemplo 12: Se ha preparado un colirio de fórmula:

- Sal de sodio del (carboxi-3 propioniloxi)-21 fluoro-9 hidroxii-11 beta (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 10 mg
- 10 - Soluti isotónico con las lágrimas c. s. para .. 10 ml

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 7 de Marzo de 1969, bajo el número 69 06348 y el 13 de Noviembre de 1969, con el número 69 38912, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

R E I V I N D I C A C I O N E S

20 Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España por Veinte años, son los siguientes:

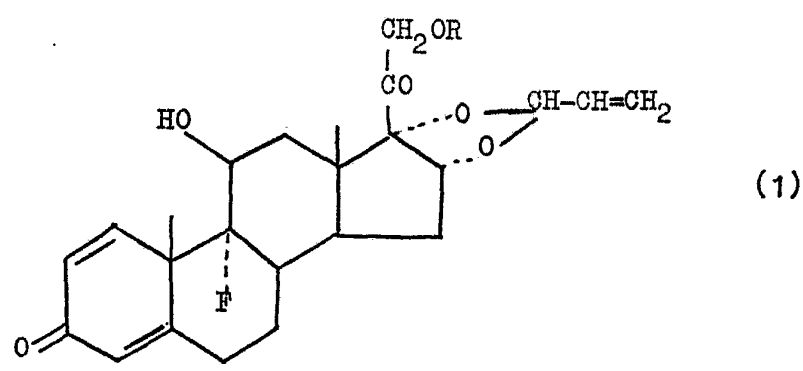
12.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del pregnano que responden a la fórmula general

25

376421

10 FEB 1950

5
10



en la cual R representa un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico alifático saturado, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y eventualmente sustituido por un grupo carboxilo libre (-COOH) o salificado (-COOA, siendo A un metal alcalino o amonio), estando separado dicho grupo carboxilo del grupo -CO- del radical acilo por al menos dos átomos de carbono, procedimiento caracterizado por que se hace reaccionar, en una reacción de acetalización, el fluoro-9 tetrahidroxi-11 beta,16 alfa,17,21 pregnadien-1,4 diona-3,20 con acroleína en presencia de un catalizador ácido y por que bien se aisla el fluoro-9 dihidroxi-11beta-21 (propeniliden-2 dioxi)-16alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20, bien se hace reaccionar dicho producto, en una reacción de esterificación, con el anhídrido de un ácido de fórmula R'-OH en la cual R' representa el radical acilo de un ácido carboxílico alifático saturado, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y eventualmente sustituido por un grupo carboxilo libre (-COOH), estando separado dicho grupo carboxilo del grupo -CO- del radical aci-

10 FEB 1970

lo por al menos 2 átomos de carbono y, eventualmente, cuando el radical R' comprende un grupo carboxilo libre, se salifica con ayuda de un agente alcalino el producto obtenido.

5 2º.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado por que el catalizador ácido es ácido clorhídrico o ácido perclórico.

10 3º.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar la fluoro-9 dihidroxi-11beta,21 (propeniliden-2 dioxi)-16 alfa,17 pregnadien-1,4 diona-3,20 con un gran exceso de anhídrido, trabajando en piridina, a la temperatura ambiente, durante 10 horas hasta 40 horas.

15 4º.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente alcalino es un bicarbonato, un carbonato o un hidróxido alcalino o de amonio.

20 5º.- Procedimiento de preparación de nuevo derivados del pregnano.

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

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

25 Madrid, 10 FEB 1970
P.A.

Alberto de Eizaguru
For Feder

PSO/.

326421