

386385

386385



SECCION TECNICA

CLASIFICACION ITC

CLASE 07 A 61

SUBCLASE e k

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

en España, a favor de DON JOAO EMERICO VILLAX, quien utiliza también el nombre de IVAN VILLAX, de nacionalidad portuguesa, con domicilio en LISBOA, 3, Travessa de Ferreiro, la cual se refiere a:

"NUEVO PROCESO PARA LA PREPARACION DE 16 β -METIL 9 α -FLUORO-ESTEROIDES"

...oOo...

MEMORIA DESCRIPTIVA

Dado que los corticosteroides 16 β -metilo son hoy día, tanto farmacológica como clínicamente, los corticosteroides más activos, su preparación, especialmente la de los fluorados, es de importancia primordial.

5.-

Los compuestos más importantes de este grupo son la 16 β metil-9 α -fluoro-11, β 17, α 21-trihidroxi 1,4-pregnadieno-3,20-diona, la beta-metasona y sus derivados esterificados en 21.

10.-

La betametasona fué descrita por prime

386385



5.- veg por Taub et al. (Journ. Am. Chem. Sec.: 80, 4435, 1958) y de manera detallada (ibid. 82, 4012, 1962) y por Olivette et al. (ibid. 80, 6688, 1958). La patente portuguesa No. 36.478 del 19 de diciembre de 1.959, del inventor de la precedente solicitud describe ya un proceso para preparar la betametasona. Las patentes U.S.A. Ns. 3.053.865 (1962) de Taub et al., 3.104.246 (1963) de Amiard et al., 3.164.618 (1964) de Rausser et al. y la publicación de R. Rausser et al. (Journ. Org. Chem.: 31, 26, 1966) describen también diferentes procesos para preparar la betametasona y sus intermedios.

15.- Considerando las diversas dificultades técnicas y el gran número de reacciones que intervienen en los procesos arriba mencionados, se vió esencial unir todos los esfuerzos para descubrir un procedimiento más breve o más económico con el que preparar la betametasona y sus ésteres 21 carboxílicos con producciones más altas tanto parciales como finales.

20.- La presente invención se refiere a un nuevo método, muy económico y que proporciona una alta producción, para la preparación del alcohol-21 y los acilatos-21 de la betametasona, siendo nuevos los compuestos intermedios que se utilizan en el mismo, y ninguno de ellos ha sido descrito hasta ahora.

25.- Todos los procesos descritos hasta el momento muestran la introducción del fluor en C9 en el compuesto ya hidroxilado en C21-, en vista

30.-



386385

5.- del hecho de que la hidroxilación de los 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-esteroides en 21-presente considerables dificultades. Estas dificultades se han superado hasta el momento utilizando, en algunos casos similares, la hidroxilación-21-por vía microbiológica; no obstante, este proceso es lento, caro y de producción baja.

10.- La ventaja del presente proceso sobre los conocidos hasta ahora se comprende por el hecho de que:

15.- a) preparación de los derivados 9 (11)-epoxi que se lleva a cabo en ausencia del grupo -hidroxilo en C21-, que permite que se alcance producciones casi cuantitativas (92,6% en el ejemplo 2), debido al hecho de que los esteroides no hidroxilados en C21- son más estables que los derivados 21-hidroxi en el medio alcalino, lo que es esencial para la preparación de estos epóxidos:

20.- b) Consigue, por primera vez, la hidroxilación 21-, por vía química, de los derivados 16-alquil-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-esteroide, y esto con producción muy alta.

25.- Una de las características de la presente invención es la de que consigue, con producción casi cuantitativa, la 21-hidroxilación de 16 β -metil-9 α -fluoro-11 β 17 α -hidroxi-1,4-pregnadieno-3, 20-diona, así como la preparación de este último compuesto, nunca descrita hasta ahora.

30.- De acuerdo con la presente invención, -

386385

12 DIC



5.- se proporciona también un proceso que permite, de manera sorprendente, la diyodinación directa de 16β -metil- 9α -fluoro- 11β - 17α -dihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona, produciendo un nuevo compuesto: el derivado 21-diyodo.

10.- La reacción del compuesto 21-diyodo con una sal de sodio o potasio de un ácido carboxílico da como resultado, aún más sorprendentemente, un producto 21-monoacilado a pesar del hecho de que ambos átomos de yodo-21- se eliminan; aún más sorprendente es el hecho de que la reacción ocurre igualmente cuando se preparan los 21-hemiacilatos de ácidos dicarboxílicos.

15.- Una producción nunca alcanzada hasta el momento se obtiene aplicando la secuencia 21-diyodinación y subsiguiente deiyodinación por sales de un ácido carboxílico, proporcionando la introducción del grupo 21-monohidroxi en forma de acilatos que se consigue, por primera vez, en las series de los 16β -alquil- 9α -fluoro-11-hidroxi-esteroides

20.- Las producciones de los diversos procesos relacionados con la hidroxilación en C21- y la fluoración en C9- se comparan a continuación, en forma de ilustración:

25.- El proceso de Taub et al. en "Journal of the American Chemical Society", indicado arriba, indica una producción estequiométrica de 77% para hidroxilación en 21-(compuestos 25 y 26) y del 55,5% para fluoración hasta que se obtiene el 21-acetato de la betametasona impuro (compuestos

30.-

386385

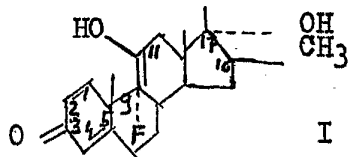


44, 45 a, 45 b, 46 b). La producción que se da en --
 la patente USA nº 3.104.246 para hidroxilación es de
 85% (Ejemplo IV) y para fluoración, según el ejemplo
 5, se refiere a la publicación de Taub et al., así --
 5.- la producción es de 55,5%. La patente USA nº ---
 3.164.618 indica una producción de 58,5% (Ejemplo I)
 E y F) para hidroxilación y del 15,7% (Ejemplos 17)
 B y 18) A y B) para fluoración. La publicación en --
 "Journal of Organic Chemistry", citada arriba indica
 10.- una producción de 72,5% para hidroxilación (compues-
 to XIII a y b) y 55% para fluoración (compuestos --
 XVIII, XIX, XX a, XX b). La fluoración se lleva a ca-
 bo en la presente solicitud con una producción de --
 73,1% (Ejemplos I, 2 y 3), antes de la introducción
 15.- del grupo de hidroxilación en 21-, siendo la produc-
 ción de éste último de 86,6% (Ejemplos 5 y 6). Así,
 las producciones generales estequiométricas para --
 las dos fases, hasta que se obtiene el acetato-21 de
 la betametasona son las siguientes:

20.-	Solicitud presente:	63,3%
	Taub et al.:	42,6%
	Patente USA 3.104,246	47,2%
	Patente USA 3.164.618	9,18%
	Rausser et al.:	40,3%

25.- El presente proceso de invención se refie-
 re, por lo tanto a la preparación de los compuestos

de la fórmula
$$\begin{array}{c} 21 \text{CH}_2 - \text{OR} \\ | \\ 20 \text{C} = \text{O} \end{array}$$



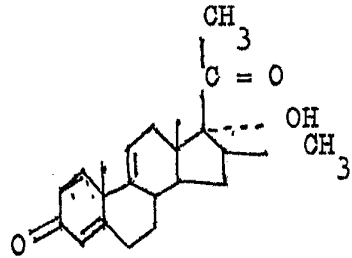


386385

donde R es hidrógeno o un resto de ácido mono- ó dicarboxílico.

La materia prima utilizada en el presente proceso-16 β -metil-17-hidroxi-1,4,9 (11)-pregnatrieno-3,20-diona-de la fórmula:

5.-



10.-

II

fué descrita en primer lugar por Amiard et al. -- (loc. cit.).

15.-

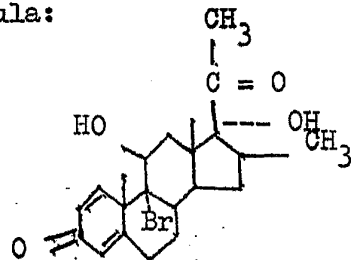
La materia prima antes publicada se hidroxila en la posición 11 β - y simultáneamente se bromina en C 9- por procedimientos conocidos, tales como la "hidroxibrominación" con N-bromo-succinimida o N-bromoacetamina en presencia de ácido

20.-

perclórico acuoso y en un disolvente inerte tal como el dioxan, el tetrahidrofuran, a una temperatura comprendida entre -15°C y + 35°C, produciendo el nuevo compuesto 16 β -metil-9 α -bromo-11 β ,

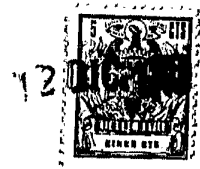
25.-

17 α -dihidroxi-1,4 pregnadieno-3,20-diona con la fórmula:



30.-

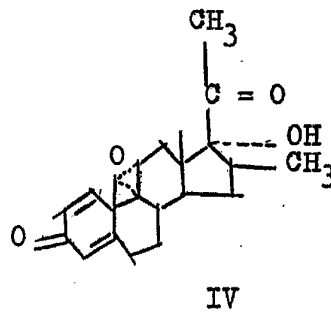
III



386385

5.- El nuevo compuesto III se deshidrobromina entonces en un medio alcalino por procedimientos convencionales, tal como tratamiento con una solución acuosa o metanólica de hidróxido de potasio o sodio, o por medio de metóxido de sodio en un disolvente inerte, y preferentemente, en atmósfera inerte, tal como nitrógeno, produciendo el nuevo compuesto 16 β -metil-9,11-epoxi-11 β , 17 α -dihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona con la fórmula:

10.-



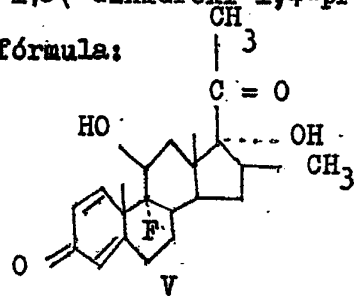
15.- con una producción casi cuantitativa. La razón esencial para esta gran producción es la falta de sustitución en 21-, que hace a la molécula mucho más estable en el medio alcalino donde tiene lugar deshidroalogenación.

20.- En el paso siguiente, se fluora el compuesto 4 por procedimientos ya conocidos, tales como por contacto íntimo con una solución de ácido hidrofluoruro anhídrido en diclorometano, cloroformo, tetrahidrofuran, dimetilformamida o dietilformamida, o incluso con una solución acuosa de ácido



hidrofluoruro de una concentración nunca menor del 60%, a una temperatura comprendida en -70°C y - 0°C., produciendo el compuesto 16^β-metil-9^α-fluoro-11^β, 17^α-dihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona con la fórmula:

5.-



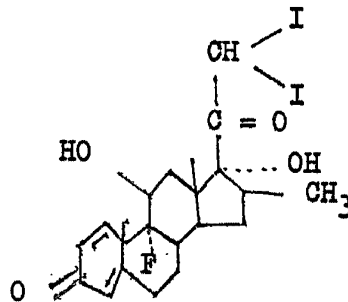
10.-

Esta composición ha sido reivindicada como producto nuevo en la Patente inglesa 913.943 (página 10), resultando de una secuencia de degradación de la betametasona. No obstante, su síntesis o características no han sido nunca descritas.

15.-

A continuación se diyodina una suspensión metanólica en C21- por medio de una solución de yodo elemental en metanol, en presencia de cloruro cálcico y óxido de calcio, produciendo el nuevo compuesto 16^β-metil-9^α-fluoro-11^β, 17^α-dihidroxi-21-diiodo-1,4- pregnadieno-3,20-diona con la fórmula

20.-



25.-

VI

con una producción casi cuantitativa. La reacción ocurre suavemente sin ninguna reacción secundaria, siempre que se mantenga las condiciones de reacción detalladas en los ejemplos.

30.-



386385

- 5.- La acilación del compuesto VI por medio de sales de potasio o sodio de ácidos carboxílicos, según procedimientos conocidos se efectúa sin ninguna dificultad, produciendo los 21- acilatos de la betametasona, tales como el 21- acetato del que puede obtenerse la betametasona, por simple hidrólisis, como es conocido.
- 10.- Consiguientemente, la presente invención proporciona también un proceso para la preparación de los nuevos compuestos II, III, IV y V, que son útiles intermedios en la química de esteroides, aparte del hecho de que compuesto V, según estas observaciones, es en sí mismo un agente anti-inflamatorio muy activo.
- 15.- Las restantes condiciones de reacción y el aislamiento de los productos se describen ampliamente, en forma de ilustración en los siguientes ejemplos, que no obstante no limitan el ámbito de las mismas.
- 20.- EJEMPLOS:
1) Se agregan 69,9 g. de 16 β -metil-17- α -hidroxi-1,4,9 (11)-pregnatrieno, 320-diona (punto de fusión 168¹/₄-170¹/₂°C, E 435 a 239 -240 m¹/_{cm}) a 812 cc. de tetrahidrofuran y 433,8 cc. de ácido perclórico diluido (27,6 cc. de ácido perclórico al 70% diluido con agua para llegar a 1000 cc). La mezcla de reacción se enfría a +15° C y se agrega 36,99 g. de N-bromoacetamida, provocando un aumento en la temperatura de unos 5° C.
- 25.- A continuación se agita durante 4 horas a una
- 30.-

386385

120



- temperatura de 25° - 30°C. La mezcla de reacción se decolora rápidamente agregando algunas gotas de una solución acuosa de bisulfito de sodio. El deseado 16 β -metil-9 α -bromo-11 β , 17 α -dihidroxi-1,4 pregnadieno-3,20-diona, un producto --
- 5.- que no se ha descrito nunca hasta ahora, se precipita agregando la mezcla de reacción a 4 li---tros y agua de hielo. El producto crudo, cuando se lava con agua y se seca a 40°, pesa 85,8g, te
- 10.- niendo un punto de fusión de 157°-158°C, rotación específica / α /D + 120 (c = 1 en dioxan), E^{1%}_{1 cm} 295 a 243 m μ . Producción: 96%. Después de recris- talización a partir de acetato de etilo, el punto de fusión sube a 178-180° C, siendo el valor ---
- 15.- E^{1%}_{1 cm} de 308 a 243 m/ μ en metanol. El producto -- es soluble en dioxan, poco soluble en acetato de etilo o insoluble en éter y agua, encontrándose - las máximas principales de la curva de absorción infrarroja en 2,9 μ , 5,84 μ , 6,02 μ , 6,16 μ , 9,6
- 20.- μ , 9,98 μ , 11,3 μ .
- Análisis: C₂₂H₂₉O₄Br = 437,4
Calculado: Br 18,26%.
Hallado: 18.37%
- 25.- 2) Se suspenden 85,3 g del producto cru- do obtenido en el ejemplo anterior en 1,011 li---tros de metanol, se agregan 674,3 cc. de clorofor- mo, seguido por la agregación gota a gota de -- 200,28 cc. de una solución normal de hidróxido - de sodio, durante 25 minutos, bajo agitación y -
- 30.- en atmósfera de nitrógeno a una temperatura con

386385



- prendida entre 0º y + 3º C. Después de agitar durante 3 horas, se neutraliza la mezcla de reacción con ácido acético acuoso al 50% y se concentra en vacío hasta que se obtiene una pasta cristalina. El producto se precipita a continuación agregando 1390 cc. de agua y hielo, produciendo 64,4 g. del nuevo producto deseado 16^B-metil-9,11-epoxi-17- α -hidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona, que tiene un punto de fusión de 186º-191º C, dotación específica / α /D + 50 (cm 1 en dioxan), E ^{1/cm} 400 a 249-250 m en metanol. Producción estequiométrica: 92,6%. El producto es soluble en dioxan, cloroformo, poco soluble en acetona e insoluble en éter de etilo o isopropilo y agua. Las máximas principales de la curva de absorción infrarroja están en 2,96 μ , 5,84 μ , 6,02 μ , 6,16 μ , 6,2 μ , (espalda), 8,3 μ , 9,47 μ , 10,03 μ , 11,2 μ , 11,57 μ .
- Análisis: C₂₂H₄₈O₄ = 356,44.
 Calculado: C 74,13%; H 7,92%;
 Hallado: 73,92%; 7,88%.
- 3) 52 g. del producto obtenido en el ejemplo anterior se agregan en pequeñas fracciones, durante 20 minutos, 1365 cc. de ácido hidrófluoruro diluido con dimetilformamida (60%) y se enfria hasta -20º C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas y media a menos 16º-18º C y se vierte en una mezcla de 4,8Kg. de hielo, 960 cc de agua y 921 cc. de amoníaco concentrado. El producto se filtra, se lava varias veces con



- 12
386385

5.-

agua hasta que se contenga sales inorgánicas, y a continuación se seca, produciendo 56,5 g. del producto deseado 16 β -metil-9 α fluoro-11 β , 17 α dihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona en estado im-puro. El producto así obtenido se pulveriza y se recristaliza con cloroformo, produciendo el pro-ducto puro bajo la forma de solvato de cloroformo. El cloroformo de cristalización se elimina calen-tando a 105 $^{\circ}$ C, produciendo 44,3 g. de producto.

10.-

Producción: 82,4%. El producto final tiene un pun-to de fusión de 230 $^{\circ}$ -234 $^{\circ}$ C, rotación específica $[\alpha]_D^{20} +100 + 10(c = 1 \text{ en dioxan})$ El $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 404 a 239 $m\mu$. Es moderadamente soluble en metanol, po-co soluble en diclorometano, cloroformo e insolu-ble en éter de etilo o isopropilo y agua. Las má-ximas principales de la curva de absorción infra-roja en suspensión de aceite mineral están en --

15.-

2,98, 5,82, 6,01, 6,16, 6,21, 10,13, 10,43, 11,1. Esta curva difiere sustancialmente de la del sol-vato.

20.-

Análisis: $C_{22}H_{29}O_4F = 376,45$

Calculado: C 70,18%: H 7,76%: F 5,05%

Hallado: 70,2%: 7,81%: 4,91%.

25.-

4) Se sigue el procedimiento del ejem-plo anterior, pero en vez de la solución al 60% de ácido hidrófluoruro en dimetil-formamida, se utiliza ácido hidrófluoruro acuoso al 80%. La --producción final es de 43,3 g. de producto idéntico al obtenido en el ejemplo 3.

30.-

5) Se agregan 14 g. del producto obte-

386385



C. 1970

- nido en el ejemplo 4 a una mezcla de 56 cc de metanol absoluto y 14 cc de una solución metanóli-
ca al 10% de cloruro anhídrido de calcio, siendo
la temperatura de reacción entre +25 y +27° C. -
- 5.- Después de agitar durante 5 minutos, se agrega 7
g. de óxido de calcio en polvo y se continúa la
agitación durante 25 minutos más. A continuación
se agrega una solución conteniendo 18,8 g. de yo-
do resublimado en 42 cc. de una solución metanó-
lica al 10% de cloruro anhídrido de calcio y 28
cc. de metanol absoluto, en atmósfera de nitróge-
no y en la oscuridad, a una temperatura compren-
dida entre 25 y 27°C, siendo la velocidad de --
agregación según la decoloración de la solución
- 10.- que se agrega. Se agita durante 15 minutos más,
se enfría hasta 10-12° C, y se continúa la agita-
ción durante media hora a dicha temperatura. El -
producto se precipita entonces agregando 1500 cc.
de agua y hielo conteniendo 15 cc. de ácido acé-
tico. Se agita durante una hora, se filtra el --
precipitado, se lava y se seca en vacío. La pro-
ducción del nuevo producto deseado 16 β -metil 21-
diyodo-9 α -fluoro-11, 17 α -dihidroxi-1,4-pregnadi-
no 3,20-diona, que nunca se ha descrito hasta ahora,
- 15.- es de 20,6 g. teniendo un contenido de humedad --
de 4,9%. Producción: 100%. Después de lavar con -
metanol, el producto tiene un punto de fusión de
164-166° C con descomposición. La curva de absor-
ción de infrarrojos en aceite mineral muestra --
- 20.- las máximas principales en 2,9 μ , 5,85 μ , 6,0 μ
- 25.-
- 30.-

386385

12 DIC



6,18M, 6,22M, 8,26M, 9,37M, 9,5M, 11,1M, 11,22M.

5.- 6) Se agrega 9,2 g. del producto de la muestra anterior a una mezcla de 91,08 cc. de acetona, 0,92 cc. de agua, 0,92 cc. de ácido acético y 9,2 g. de acetato anhídrido de potasio. Se refluxa durante una hora y media en la oscuridad y en atmósfera de nitrógeno. Se enfría a 55° C, y después de agitar durante 5 minutos se precipita por agregación de 730 cc. de agua y hielo produciendo 6,7 g. del acetato de betametasona deseado. Producción: 86,6%. La recristalización a partir de la acetona produce el producto puro, teniendo un punto de fusión de 218-220° C, rotación específica - $[\alpha]_D^{1\%} + 125$ (c = 1 en dioxan), E 366 a 238 mμ. 1 cm.

10.-

15.-

7) 67 g. del producto preparado según el ejemplo 6 se agregan a 250 cc. de metanol, seguido por agregación de 45 cc. metóxido de sodio metanólico 2 N. Después de 10 minutos, se agrega una cantidad posterior de 18 cc. de metóxido de sodio 2 N, y al cabo de 20 minutos se neutraliza con ácido acético acuoso al 50%. Después de precipitar con agua, se obtiene 57,1 g. de betametasona. Producción: 96,4%. Después de recristalizar a partir de acetato de etilo, el punto de fusión es 232°-234° C, mientras que cuando se recristaliza a partir de acetona funde a 245° C. El producto así obtenido es idéntico al que se describe en la literatura.

20.-

25.-

30.- 8) Sustituyendo el acetato de potasio -

3863852 Dip



del ejemplo 6 por valerato, isovalerato o palmitato de potasio, en una cantidad equivalente mol/mol y repitiendo la reacción descrita en dicho ejemplo se obtiene el valerato-21, isovalerato-21 y palmitato-21 de betametasona.

5.- 9) Repitiendo el ejemplo 6, pero utilizando sal monopotásica de ácido succínico, y ajustando el pH de la mezcla de reacción a 6,0 con trietilamina, se obtiene el ácido 21-hemisuccinado de betametasona, que produce, después de aislamiento y recristalización del grupo carboxílico libre, el hemisuccinato-21 de la betametasona en forma de sal de sodio.

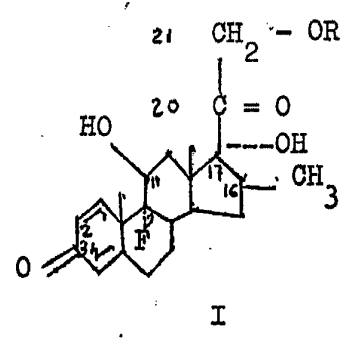
10.- La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Lisboa, de fecha 13 de Diciembre de 1969, bajo el número 52.923, se acoge a los beneficios del artículo 51º del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15.- Se declara como de novedad y propiedad para todo el territorio español, el contenido de las siguientes:

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

1ª.- Nuevo Proceso para la preparación de 16β - metil 9α -fluoro-esteroides, de la fórmula



25.-



donde R es hidrógeno, o un resto de ácido carboxílico o dicarboxílico, así como los intermedios III, IV y V, caracterizados por el hecho de que:

5.-

a) se hace reaccionar al 16^{β} -metil- 17^{α} -hidroxi-1,4,9(II)-pregnatrieno-3,20-diona (II) con un agente de brominación, tal como el N-bromo-succinimide, N-bromoacetamide, en presencia de ácido perclórico acuoso y un disolvente inerte produciendo el nuevo compuesto 16^{β} -metil- 9^{α} -bromo- 11^{β} , 17^{α} -dihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20 diona (III).

10.-

b) el nuevo compuesto, así obtenido, se hace reaccionar entonces con una base inorgánica u orgánica en un disolvente inerte, produciendo un nuevo compuesto 16^{β} -metil-9(11)-epoxi- 17^{α} -hidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona (IV).

15.-

c) se hace reaccionar al nuevo compuesto IV con ácido hidrofluoro en un medio inerte, produciendo el compuesto 16^{β} -metil- 9^{α} -fluoro- 11^{β} 17^{α} -dihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20 diona (V).

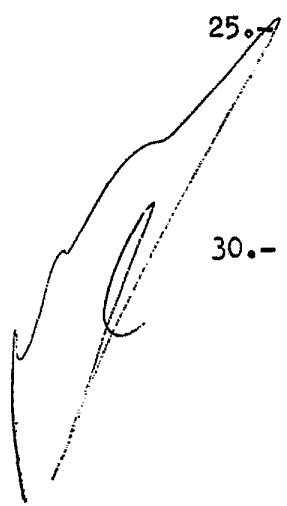
20.-

d) a continuación se hace reaccionar el compuesto V con yodo metálico en un medio inerte en presencia de un óxido metálico alcali-terroso, produciendo el nuevo compuesto 21-diiodo- 16^{β} -metil- 9^{α} -fluoro- 11^{β} , 17^{α} -dihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona (VI).

25.-

e) y por último se hace reaccionar al compuesto VI con una sal alcalí o alcaliterrosa

30.-



386385



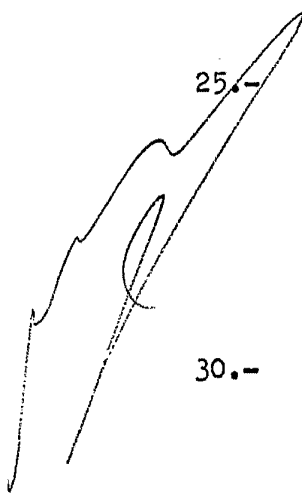
de un ácido carboxílico en un disolvente inerte, produciendo los acilatos-21 del compuesto I.

- 5.- 2ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el disolvente inerte es en a) el dioxan o tetrahydrofuran en b) metanol, etanol, diclorometano, cloroformo o una mezcla de los mismos, en c) diclorometano, cloroformo, tetrahydrofuran, dimetil- o dietilformamide, e incluso agua en forma de una
- 10.- solución de ácido e hidrófluoruro acuoso de una concentración nunca inferior al 60%, en d) metanol o una solución metanólica de cloruro de calcio, y en e) acetona, acetona acuosa, dimetilformamide, dietilformamide, acetonitrilo o una mezcla de los mismos.
- 15.-

- 20.- 3) Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la temperatura de reacción está comprendida en a) entre 15 y entre -15 y +35° C, en b) entre 0 y +25° C, en c) entre -70 y 0° C, en d) entre +24 y +28° C, y en e) en el punto de ebullición del disolvente utilizado.

- 25.- 4ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el tiempo de reacción es en a) de uno 6 horas, en b) de 1 a 4 horas, en c) de 1 a 5 horas, en d) de 1 a 2 horas, y en e) de 2 a 4 horas.

- 30.- 5ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la base inorgánica u orgánica bajo c) es el bicarbonato o hi



- 18 -
386385



óxido de potasio o sódio, o el metilato de sodio.

6ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que óxido metálico alcali/terroso bajo d) es el óxido de calcio.

5.-

7ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la sal de ácido carboxílico es una sal de potasio de un ácido mono-carboxílico que tiene de 2 a 28 átomos de carbono.

10.-

8ª.- Proceso según la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que el ácido monocarboxílico es ácido acético, valérico, isovalérico, palmítico.

15.-

9ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la sal del ácido carboxílico es una sal de potasio o de sodio de un ácido dicarboxílico teniendo de dos a 28 átomos de carbono.

20.-

10ª.- Proceso según la reivindicación 9ª caracterizado por el hecho de que la sal dicarboxílica es una sal de potasio del ácido succínico.

25.-

11ª.- "NUEVO PROCESO PARA LA PREPARACION DE 16 β -METIL 9 α -FLUORO-ESTEROIDES".

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de

30.-

10-4-73

-19-

386385



DIECINUEVE hojas, escritas a máquina por una sola
de sus caras.

Madrid, a doce de diciembre de mil nove-
cientos setenta.

E. GONZALEZ VACA
P. P.