



P.- 54.290

13969/ih

CO7J//AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de AB BOFORS

entidad sueca

establecida en Bofors, Suecia

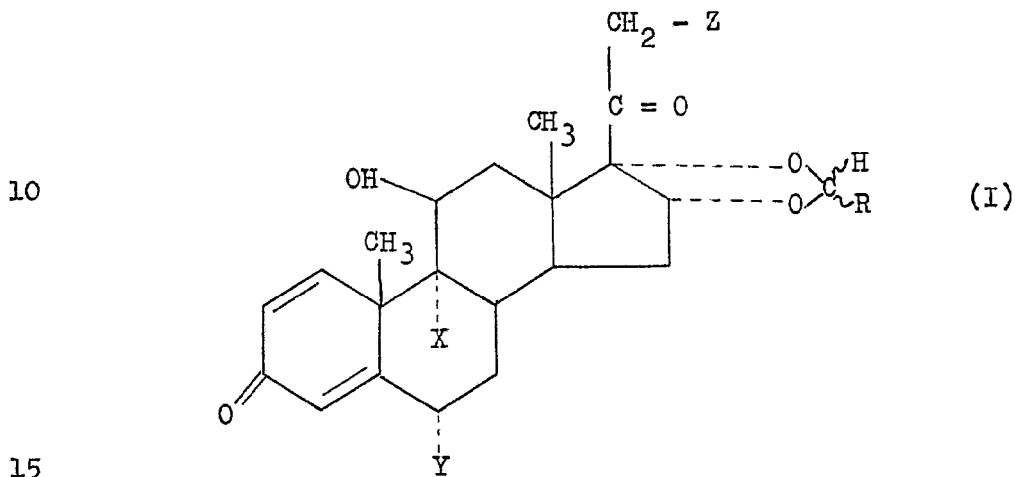
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTEROIDES"

(Clase Internacional CO7c)

414673

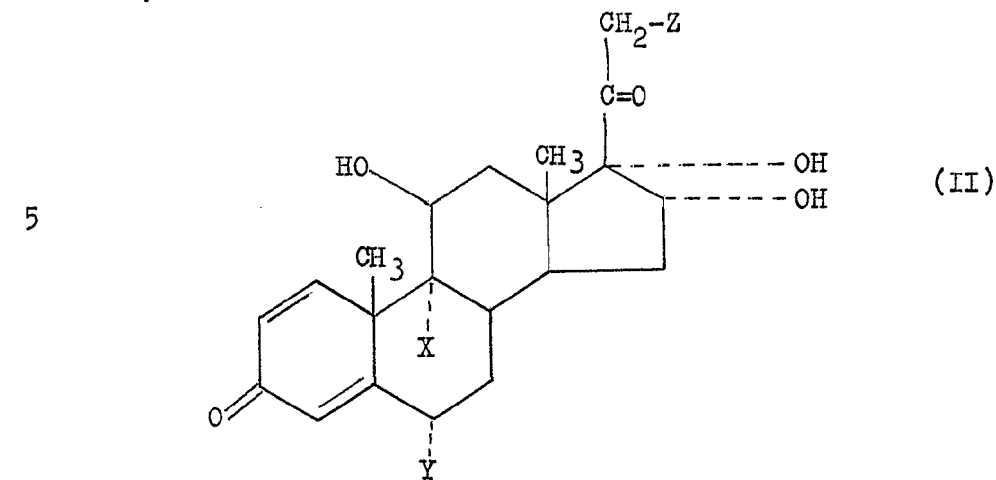


La presente invención se refiere a nuevos esteroides fisiológicamente activos, a procedimientos para su manufactura y a preparaciones que contienen tales esteroides. Los nuevos esteroides fisiológicamente activos según la invención tienen la fórmula general:



donde X se elige de entre hidrógeno y flúor cuando Y es hidrógeno, y X es flúor cuando Y se elige de entre hidrógeno y flúor, Z se elige de entre hidroxilo e hidroxilo esterificado, R se elige de entre cadenas de hidrocarburo rectilíneas y ramificadas que tienen 2-10 y preferiblemente 2-6 átomos de carbono.

Los esteroides antes mencionados pueden ser preparados haciendo reaccionar un esteroide que tiene la fórmula general:



con un aldehído que tiene la fórmula general $O = \begin{matrix} H \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$,

15 donde R tiene el significado antes indicado, hasta la formación del esteroide deseado que tiene la fórmula (I) anterior, con lo que si en el esteroide obtenido Z es hidroxilo, dicho hidroxilo es posiblemente esterificado. La esterificación se puede efectuar con un ácido graso con cadena de hidrocarburo rectilínea o ramificada que

20 tiene 1-12 átomos de carbono, siendo tal ácido graso, por ejemplo: ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido trimetil-acético, ácido hexanoico, ácido terc-butil-acético, ácido octanoico, o con un ácido carboxílico heterocíclico

25 co tal como los ácidos piridino-3-, piridino-4- o benzo-

414673



zofurano-2-carboxílicos, o un ácido mentoximetil-carboxí
lico. Para preparar derivados de esteroide solubles en
agua, la esterificación se efectúa adecuadamente con áci
dos dicarboxílicos, preferiblemente con ácidos que tengan
5 2-12 átomos de carbono, o con ácidos fosfórico o sulfúri
co.

La reacción entre el compuesto II de partida y
el compuesto carbonílico se efectúa adecuadamente añadien
do el esteroide II a una solución del compuesto carboní-
lico, junto con un catalizador ácido, por ejemplo ácido
10 perclórico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido clorhídrico,
etc, en dioxano o un disolvente equivalente, siendo reco
gida luego la mezcla de reacción en cloruro de metileno,
y neutralizada, y siendo aislado el derivado de acetal
15 formado y purificado por filtración en gel sobre un mate
rial adecuado, por ejemplo geles de dextrano reticulado
del tipo Sephadex[®] IH, o copolímeros de acetato de vi
nilo tal como Merckogel[®] OR-PVA, en equilibrio con di
solventes adecuados, por ejemplo hidrocarburos halogena
dos, éteres o ésteres, tales como acetato de etilo, clo
20 roformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetra
hidrofurano o dioxano.

Para preparar derivados 21-aciloxi particular
mente útiles se puede usar en la esterificación el ácido
25 libre su haluro o anhídrido.

414673



5 Para la preparación de los derivados 21-fosfato se usa oxiclорuro de fósforo en presencia de una base terciaria, por ejemplo piridín-3-etilamina o similares. El cloruro intermedio formado se hidroliza con agua en presencia de la misma base terciaria. Si se desea, el 21-fosfato puede ser convertido en su sal alcalina mediante un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o potásico, o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico o potásico.

10 Si se desea, todos los esteroides de la presente descripción pueden ser separados en sus estereoisómeros por filtración en gel sobre un material adecuado, en conformidad con la solicitud de patente sueca N^o 6644/72 presentada el 19 de Mayo de 1972. La estereoisomería es debida a la orientación espacial alrededor del átomo de car
15 bono 2' del anillo de dioxolano.

La invención se ilustrará adicionalmente, median
te ejemplos no limitativos. En los ejemplos se usa para la cromatografía una columna que tiene una longitud de
20 85 cm, un diámetro interior de 2,5 cm, siendo el caudal 1 ml/min. Los pesos moleculares se determinan por espectroscopía de masas. Los volúmenes de retención dados en los ejemplos se refieren al uso del cloroformo como eluente. Todos los puntos de fusión se determinan mediante
25 un microscopio Reichert de punto de fusión, y todos los

414673



derivados funden con descomposición.

Ejemplo 1. 16 α , 17 α -(2'-hidrógeno-2'-etil)-
-metilen-dioxi-9-fluoropregna-1,4-dieno-11 β , 21-diol-3,20-
-diona.

5 A una solución de 59,0 mg de propionaldehido
recientemente destilado y 0,1 ml de ácido perclórico al
72% en 30 ml de dioxano exhaustivamente purificado y se-
cado se añadieron 200,0 mg de triamcinolona en porciones,
durante 30 minutos. Luego se mantuvo la mezcla de reacción
10 durante otras 5,5 horas a temperatura ambiente bajo agita-
ción, y después fue diluida con 200 ml de cloruro de meti-
leno. La solución fue lavada dos veces con una solución
de bicarbonato potásico al 15%, y luego tres veces con
15 agua, y secada. Los disolventes fueron evaporados bajo va-
cío y el residuo fue recogido en éter y precipitado con
éter de petróleo. El producto crudo secado (220,0 mg) fue
cromatografiado en una columna rellena de gel de dextra-
no reticulado hidroxipropilado (Sephadex[®] LH 20, inter-
valo de pesos moleculares 100-4000; Pharmacia Fine Chemi-
20 cals, Uppsala, Suecia) usando cloroformo como eluyente,
siendo el volumen de retención 840-990 ml. Esto produjo
174,6 mg (79%) de mezcla isómera pura que tenía las si-
guientes características: punto de fusión aproximadamente
155-97°C; $[\alpha]_D^{25} = +97,5^\circ$ (c = 0,2 en CH₂Cl₂); peso mo-
25 lecular = 434 (teor. 434,5).

414673



Se obtuvieron resultados de separación similares usando un gel de copolímeros de acetato de vinilo (Merckogel[®] OR-PVA 2000, intervalo de pesos moleculares de hasta 1000), así como usando, además de cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, acetato de etilo, tetrahidrofurano y dioxano como eluyentes para ambos tipos de materiales de gel.

Ejemplos 2-12

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, las sustancias indicadas en las siguientes tabla 1-3 fueron preparadas, purificadas y cromatografiadas.

Table 1

Ejemplo nº	Derivado 16 α , 17 α [α] _D ²⁵ de triamcinolona con	(c = 0,2 en CH ₂ Cl ₂) ^o	p. de f., °C	Peso molecular encontrado calculado	Volumen de retención, ml
2	n-butiraldehído	+ 94,0	130-45	448 448,5	822-984
3	aldehído n-valérico	+ 86,4	96-108	462 462,6	780-924
4	aldehído n-caproico	+ 82,3	94-100	476 476,6	702-828
5	aldehído n-decífico	+ 76,4	70-80	532 532,7	540-630

414075



Tabla 2

Ejemplo nº	Derivado 16 α , 17 α de fluocinolona con	$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,2 en CH ₂ Cl ₂)º	p. de f., ºC	Peso molecular encontrado calculado	Volumen de retención, ml
6	n-butiraldenido	+ 88,3	155-65	476 476,5	1130-1320
7	aldehido n-caproico	+ 83,6	150-7	494 494,6	870-1000
8	aldehido n-caprífico 1) c = 0,1 en CH ₂ Cl ₂	+ 73,1 ¹⁾	117-30	522 522,6	750-850

! 9 !

41407

11



Tabla 3

Ejemplo nº	Derivado 16x, 17x de prednacinolona con	$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,2 en CH ₂ Cl ₂)º	p. de f., ºC	Peso molecular encontrado calculado	Volumen de retención, ml
9	n-butiraldehído	+ 96,9	215-22	430, 5	456-540
10	aldehído n-caproico	+ 87,3	190-4	458, 6	414-498
11	aldehído n-caprílico	+ 82,0	75-90	486, 7	372-420
12	aldehído n-decilico	+ 79,1	65-80	514, 7	336-390

44
45
46
47
48

11





Ejemplo 13. 16 α , 17 α -(2'-hidrógeno-2'-n-propil)metilendioxi-11 β -hidroxi-21-(benzofurano-2-carboniloxi)-9-fluorpregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Una solución de 50,0 mg de 16 α , 17 α -(2'-hidrógeno-2'-n-propil)-metilendioxi-9-fluorpregna-1,4-dieno-11 β , 21-diol-3,20-diona en 2 ml de piridina seca fue añadida a 56,4 mg de cloruro de ácido benzofurano-2-carboxílico disueltos en 1 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción fue mantenida bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mayor parte de los disolventes fue evaporada bajo vacío, y el residuo fue vertido en 20 ml de solución de cloruro amónico al 3%. El precipitado obtenido fue separado por centrifugación y disuelto en 75 ml de cloroformo. La solución en cloroformo fue lavada una vez con solución de bicarbonato sódico al 15%, tres veces con agua, fue secada sobre sulfato de magnesio y evaporada bajo vacío. El residuo fue disuelto en éter y precipitado con éter de petróleo. El producto crudo sólido secado (54,5 mg) fue cromatografiado sobre Sephadex[®] LH-20 usando cloroformo como eluyente. El volumen de retención fue 372-420 ml. Esto produjo 48,5 mg (73%) de éster 21-benzofurano-2-carboxílico de una mezcla isómera pura del compuesto deseado, que tiene las siguientes características: punto de fusión aproximadamente 175-90°C; $[\alpha]_D^{25} = +150,2^\circ$ (c = 0,2 en

414673



CH_2Cl_2); peso molecular = 592 (teor. 592,7).

Ejemplos 14-36

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 13, los 21-ésteres de los compuestos preparados en los Ejemplos 1-12 y que se muestran en la siguiente Tabla 4 fueron preparados, purificados y cromatografiados.

Los cloruros de ácido usados para la esterificación se abrevian en la Tabla 4 de la siguiente manera:

NAC = cloruro de ácido nicotínico

10

IAC = cloruro de ácido isonicotínico

AAC = cloruro de acetilo

VAC = cloruro de ácido valérico

BAC = cloruro de ácido benzofurano-2-carboxílico

Tabla 4.

Ejemplo nº	el 2l-éster del compuesto del Ej. nº	χ_D^{25} ($c = 0,2$ en CH_2Cl_2)º	p. de f., ºC	Peso molecular encontrado calculado	Volumen de retención, ml
14	2 NAC	+ 119,4	212-35	553 553,6	342-420
15	2 IAC	+ 115,5	198-201	553 553,6	320-380
16	2 AAC	+ 83,3	216-34	490 490,6	310-360
17	2 VAC	+ 88,2	224-43	532 532,7	270-315
18	4 VAC	+ 79,3	189-97	560 560,7	235-80
19	5 VAC	+ 71,8	162-63	616 616,8	234-58
20	6 BAC	+ 138,9	197-200	610 610,7	282-348
21	6 NAC	+ 108,3	187-99	571 571,6	282-348

1
13
1

44673



Tabla 4 (continuación)

Ejemplo nº	el 21-éster del compuesto del Eej. nº	$[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,2 en CH ₂ Cl ₂)º	p. de f., ºC	Peso molecular encontrado calculado	Volumen de retención ml	
22	AAC	+ 78,8	260-78	508	508,6	335-395
23	VAC	+ 81,2	238-45	550	550,7	270-306
24	AAC	+ 73,0	250-55	536	536,6	336-84
25	VAC	+ 69,2	192-98	606	606,8	245-75
26	BAC	+ 142,9	120-30	574	574,7	230-270
27	NAC	+ 120,6	110-25	535	535,6	275-340
28	AAC	+ 86,2	157-63	472	472,6	240-65
29	VAC	+ 93,9	166-78	514	514,7	220-50

1
14
1

1414070



Tabla 4 (continuación)

Ejemplo nº	el 21-éster del compuesto	$\sum \chi_D^{25}$ (c = 0,2 en CH_2Cl_2) ^o	p. de f., °C	Peso molecular encontrado calculado	Volumen de retención, ml
30	VAC + 83,3	177-87	542	542,7	222-46
31	BAC + 112,2	103-12	658	658,8	204-28
32	AAC + 78,4	185-7	528	528,7	225-50
33	VAC + 77,4	153-4	570	570,8	216-46
34	BAC + 123,5	79-90	658	658,8	198-222
35	AAC + 75,2	142-5	556	556,7	215-35
36	VAC + 96,7	108-10	598	598,8	195-225

1
15
1

41407



41467E



Ejemplo 37. 21-fosfato disódico de 16 α ,17 α -
-(2'-hidrógeno-2'-n-propil)metilendioxi-9-fluorpregna-
-1,4-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

5 A una solución de 0,016 ml de oxiclورو de fósforo recientemente destilado en 2,0 ml de piridina anhidra se añadió con agitación, a -26°C, una solución de 40,0 mg de 16 α ,17 α -(2'-hidrógeno-2'-n-propil)metilendioxi-9-fluorpregna-1,4-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona (II) en 2,0 ml de piridina anhidra. Se dejó elevar la temperatura hasta -10°C, tras lo cual la mezcla de reacción fue mantenida durante unos pocos minutos en frío. Se añadió agua (0,16 ml) gota a gota, sin dejar que la temperatura excediese de -10°C. Tras 13 minutos la piridina fue evaporada bajo vacío, el residuo fue recogido en cloroformo, y la solución en cloroformo fue sometida a extracción tres veces con agua. La fase acuosa fue neutralizada con 1,4 ml de solución de carbonato sódico al 5%, hasta pH 7,0, y fue liofilizada. La sustancia sólida (95,3 mg) fue recogida en metanol anhidro, y la parte insoluble fue separada por centrifugación. La solución en metanol fue tratada con exceso de Dowex[®] 50W-X8 (forma H) (este material es una resina de intercambio de cationes consistente en un copolímero de estireno y divinil-benceno (8%), y vendida por Dow Chemical Company, EE.UU.), filtrada y transferida a una columna rellena con Sephadex[®] LH-20

10

15

20

25



(longitud 80 cm, diámetro interior 25 mm), y se eluyó (caudal 1 ml/min) con metanol con débil acidez de ácido sulfúrico (volumen de retención 255-330 ml). El metanol fue evaporado bajo vacío, el residuo fue recogido en
 5 agua, neutralizado hasta pH 7,0 con solución de carbonato sódico al 5%, y liofilizado.

Con la sustancia sólida resultante se formó una suspensión en metanol anhidro. La solución en metanol fue centrifugada y evaporada hasta 1 ml, y luego se añadió
 10 éter de petróleo. Esto produjo 22,7 mg (45%) de 21-fosfato disódico de 16 α ,17 α -(2'-hidrógeno-2'-n-propil)metilendioxi-9-fluorpregna-1,4-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona, con $R_f = 0,78$ (cromatografía en capa delgada sobre celulosa con isopropanol:amoníaco:agua 7:1:2).

15 Análisis elemental: Calculado para $C_{25}H_{32}O_9FPNa_2$ (572,488): C, 52,45; H, 5,63; P, 5,41. Obtenido: C, 51,87; H, 5,41; P, 5,59.

Ejemplo 38

El 21-fosfato disódico de 16 α ,17 α -(2'-hidrógeno-2'-n-propil)metilendioxi-6 α ,9-difluorpregna-1,4-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona fue obtenido de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 37, y mostró los siguientes datos:

Volumen de retención: 250 - 305 ml
 25 $R_f = 0,69$ (cromatografía en capa delgada sobre

414675



celulosa con isopropanol:amoniac:agua 7:1:2).

Análisis elemental: Calculado para $C_{25}H_{31}O_9F_2PNa_2$
(590,473): C, 50,85; H, 5,29; P, 5,25. Obtenido: C, 50,53;
H, 5,12; P, 5,38.

5 A continuación se dan ejemplos de preparaciones
galénicas preparadas de manera usual:

Ejemplo 39. Ungüento, graso, anhidro.

	Esteroides	0,001 - 0,2
	Cetanol	5
10	Parafina líquida	20
	Vaselina, hasta	100 g

Ejemplo 40. Crema

	Esteroides	0,001 - 0,2
	Monolefina	2,5
15	Grasa de lana	5
	Vaselina	42
	Acido cítrico	0,3
	Citrato sódico	0,9
	Agua, hasta	100 g

20

25

414673

Ejemplo 41. Linimento

	Esteroides	0,001 - 0,2
	Cetanol	3,2
	Estearol	0,2
5	Monolaurato de polioxietilén-sorbitán	2
	Monopalmitato de sorbitán	0,5
	Propilenglicol	4,8
	Metagina	0,08
10	Propagina	0,02
	Agua, hasta	100 g

Ejemplo 42. Tintura

	Esteroides	3-500 mg
15	Etol 60%, hasta	100 ml

Ejemplo 43. Suspensión para inyección

	Esteroides	0,05 - 10 mg
	Carboximetilcelulosa	
20	sódica	7 mg
	Cloruro sódico	7 mg
	Tween 80 a)	0,5 mg
	Fenilcarbinol	8 mg
	Agua estéril, hasta	1 ml

25

30-4-73

414673 11



Ejemplo 44. Aerosol de espuma

	Esteroides	0,001 - 0,2
	Glicerina	4
	Alcohol N-cetilestearílico	0,2
5	Alcohol cetilestearílico	3
	Miristato de isopropilo	2
	Metagina	0,1
	Agua	80
	Tetrafluordicloroetano/ difluordiclorometano 40:60,	
10	hasta	100 g

a) Monooleato de polioxietilen(20)sorbitán

Todos los esteroides según la presente invención son compuestos fisiológicamente activos que poseen actividad antiinflamatoria. La actividad antiinflamatoria de las sustancias según la invención fue investigada en ensayos de granuloma con ratas sometidas a adrenalectomía. El método experimental usado corresponde en gran parte al descrito por G. Engelhardt: *Arzneimittel-Forschung*, 13, p. 588, 1963. Según este método, las sustancias de ensayo son aplicadas tópicamente en los tacos de algodón implantados. Así se puede estudiar el efecto antiinflamatorio local en los granulomas, y también los efectos sistémicos en forma de retrogresión del timo e inhibición del crecimiento del peso del cuerpo.

414673



Unas ratas machos jóvenes de la cepa Sprague-Dawley, que pesaban aproximadamente 110-130 g, fueron sometidas a adrenalectomía bajo narcosis con éter. Dos tacos de algodón esterilizado, cada uno de aproximadamente 6 mg, fueron implantados simultáneamente, subcutáneamente, en el costado lateral espinal. Tras despertar, los animales fueron enjaulados a razón de 5 por jaula, y se les suministró alimento normal, y una solución de cloruro sódico al 1% como agua para beber. Al octavo día del ensayo los animales fueron sacrificados por narcosis con éter. Los granulomas formados alrededor de los tacos de algodón fueron recuperados cuidadosamente, y se midieron los pesos del timo y del cuerpo. Los dos granulomas de cada animal fueron secados durante la noche a 80°C, y pesados. Tras substraer el peso inicial de los tacos de algodón, se usó el aumento de peso como medida del crecimiento del granuloma.

Las sustancias de ensayo se usaron disueltas en acetato de etilo. Bajo condiciones asépticas, 0,05 ml de dichas soluciones fueron inyectados en cada uno de los tacos de algodón, tras lo cual se dejó evaporar el disolvente en un desecador. Normalmente se investigaron tres concentraciones de cada sustancia de ensayo, con las dosis normalizadas 3,3, 30 y 270 μ /animal. Cada grupo de ensayo comprendía normalmente 10 ratas. En los tacos de algo

414670



dón del grupo testigo se inyectó solo acetato de etilo, pero por lo demás fueron tratados de la misma manera. Cuando se consideran los efectos de las sustancias de en sayo, los valores medios de crecimiento de granuloma y de aumento de peso del timo y de peso del cuerpo, en los días 0-8, fueron medidos en cada grupo en cifras absolutas y en % de la cifra correspondiente en el grupo testi go. Unas curvas de dosis-respuesta fueron representadas y usadas para estimar las dosis que dan una reducción del 50% en el crecimiento del granuloma y del peso del timo, y una disminución del 25% en el aumento del peso del cuerpo.

Los resultados de ensayar los esteroides según la invención, por el método antes descrito, se resumen en la siguiente tabla 5. De dicha tabla se deduce que los compuestos investigados de la invención son sustancias fisiológicamente activas que muestran un efecto antiinfla^m matorio significativamente más fuerte que el de los este^r roides de la técnica anterior. La dosis requerida para obtener una reducción del 50% en el crecimiento del gra nuloma, para los compuestos de la presente invención, es menor que la dosis correspondiente de las sustancias de referencia acetónido de triamcinolona, acetónido de fluo^c cinolona y acetónido de prednacinolona, sustancias que tienen un uso extendido.

414673



Además, de los datos experimentales presentados es evidente que los nuevos compuestos poseen una relación mejor entre la actividad antiinflamatoria local (inhibición del crecimiento del granuloma) y los efectos sistémicos en forma de disminución del peso del timo y en forma de un crecimiento disminuido del cuerpo. Respecto a las sustancias de referencia, las dosis requeridas para obtener una reducción del 50% en el crecimiento del granuloma son mayores que las requeridas para afectar negativamente a los pesos del timo y del cuerpo. Contrariamente a ello, para los nuevos compuestos de la invención se obtuvo una actividad antiinflamatoria al 50% a dosis menores que las dosis que producen los efectos sistémicos en cuestión. Por tanto, los nuevos compuestos de la invención muestran sorprendentemente una relación mejor entre el efecto principal deseable y los efectos secundarios no deseables.

414673



Tabla 5. Tabla que resume los efectos biológicos de los compuestos investigados

Compuesto según el Ej. nº	Dosis requerida, γ /animal, para obtener:		
	50% de inhibición del 25% de inhibición del		
	Crecimiento del granuloma	Peso del timo	Aumento de peso del cuerpo
Acetónido de triamcinolona	125	70	100
1	35	100	140
2	10	>30	>30
3	<3	70	170
4	17	130	>270
5	<30	>30	>30
Acetónido de fluorocinolona	50	14	20
6	5	10	50
7	<3	25	30
8	<30	>30	>30
Acetónido de prednacinolona	270	105	>270
9	100	80	80
10	10	175	90
11	<30	>270	30
12	<30	>270	270
13	<3	25	20
14	7	35	10
15	15	17	25
16	<3	30	20
17	<7	50	30
20	<3	10	10
21	10	30	20
22	<3	10	5
26	<3	60	40
27	3	90	70
29	<3	60	20

414673



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Suecia, el 19 de Mayo de 1972, bajo el número 6644/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

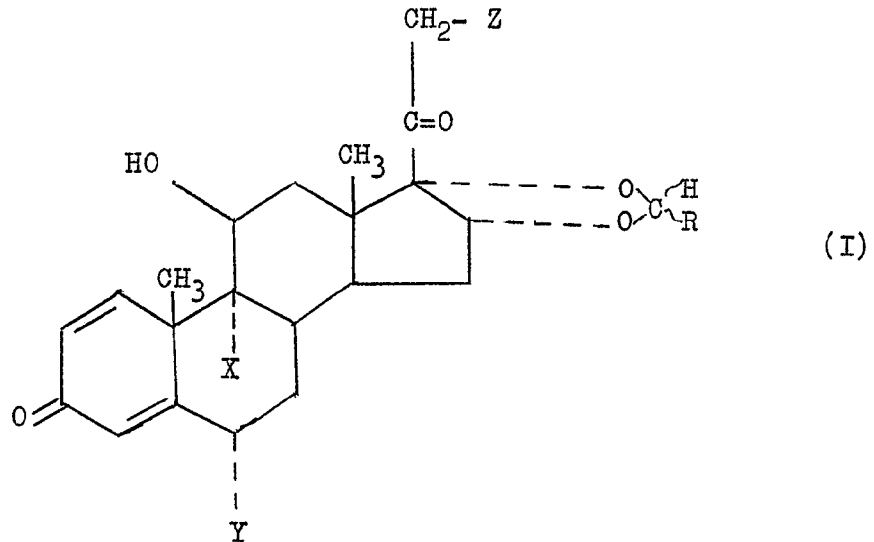
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para preparar esteroides que tienen la fórmula general:

20



25

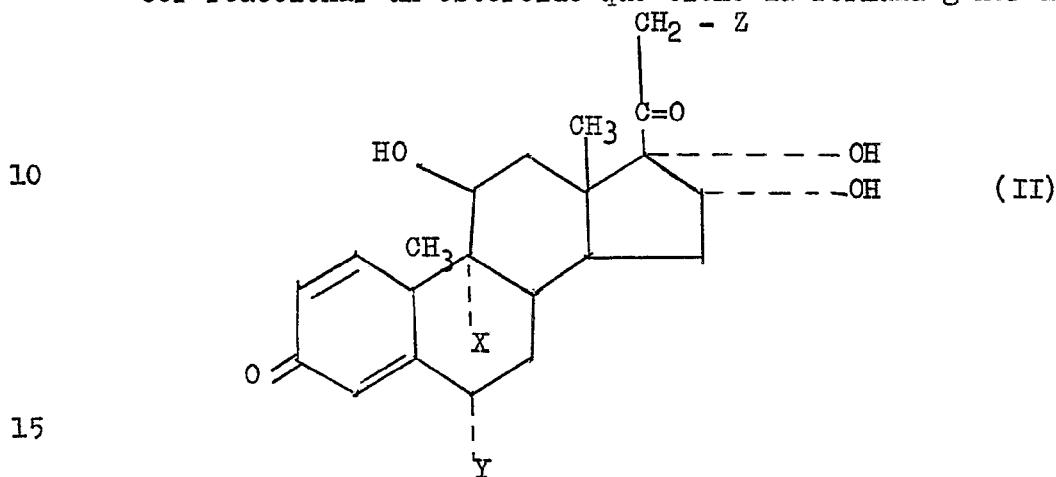
ME

29-7-75

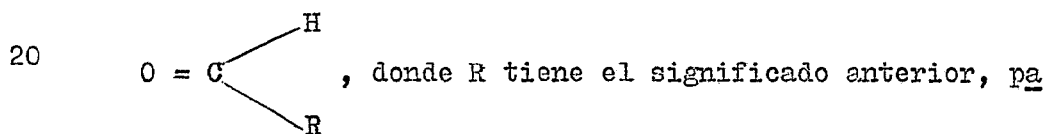
414673



donde X se elige de entre hidrógeno y flúor cuando Y es hidrógeno, y X es flúor cuando Y es flúor, Z se elige de entre hidroxilo e hidroxilo esterificado, R se elige de entre cadenas de hidrocarburo rectilíneas y ramificadas que tienen 2-10 átomos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar un esteroide que tiene la fórmula general:



donde los símbolos X, Y y Z tienen el significado anterior, con un aldenido que tiene la fórmula general



ra formar el esteroide deseado que tiene la anterior fórmula (I), con lo que, si en el esteroide obtenido Z es hidroxilo, este hidroxilo es posiblemente esterificado.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación

ME
29-7-75

414673



1ª, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto II, donde R se elige de entre cadenas de hidrocarburo rectilíneas y ramificadas que tienen 2-6 átomos de carbono.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto II, donde X es flúor y Z es hidroxilo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto II, donde Y es flúor.

10 5ª.- Procedimiento para preparar esteroides.

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

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

Madrid,
P.A.

1 AGO. 1975

200

Alberto de Elacero
Por Poder.

mfe

29-7-75

ecv.