



228514

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ESTEROI-
DALES QUE CONTENGAN UN GRUPO CETOLICO EN LA CADENA LATERAL",
a favor de FRANCISCO VISMARA S.p.A y ALBERTO ERCOLI, ambos de
nacionalidad italiana, y de DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A.,
de nacionalidad española, domiciliados los dos primeros en
CASATENОВО BRIANZA (Como), Italia, y la última en BARCELONA,
España, Via Layetana, nº 9.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de compues-
tos esteroideos que contengan un grupo cetólico en la cadena
lateral y en particular de 21-acetoxi-delta 4-pregnen-3,20-
-diona a partir de la progesterona.

5. Se sabe que la delta 4-pregnen-21-ol-3,20-diona (deso-
xicorticosterona IIa) se diferencia de la progesterona (I) en
que posee, en lugar de un átomo de hidrógeno, un grupo oxhi-
drílico en posición 21.

10. La transformación directa de la progesterona en deso-
xicorticosterona es factible por medio de la acetoxilación



228514

con tetraacetato de plomo (G. Ehrhart, H. Ruschig y W. Aumüller, Z. Angew. Chem. 52, 363, 1939; I.G. Farbenindustrie A.G., Brit. 502,474). Pero este método, a causa de reacciones secundarias indeseables, proporciona la 21-acetoxi-delta 4-

5. -pregnen-3,20-diona (acetato de desoxicorticosterona IIb) sólo en cantidad insignificante, como ha sido bien demostrado por T. Reichstein y C. Montigel (Helv. Chim. Acta 22, 1212, 1939). Estos autores en efecto, a través de un cuidadoso control de las varias fracciones obtenidas cromatografiando la
10. mezcla de reacción, han podido comprobar que el rendimiento en producto puede llegar como máximo a un 3%.

Esta transformación directa tiene por tanto un valor exclusivamente académico.

15. En cambio, los peticionarios, han encontrado un método que permite pasar de la progesterona a la desoxicorticosterona, de manera completamente satisfactoria y con rendimiento prácticamente aplicable.

20. El procedimiento que constituye el objeto de la presente invención, consiste en someter la progesterona a una sucesión de reacciones que afectan sólo a la agrupación metilcetónica, después de haber transformado convenientemente, en forma, por otra parte, fácilmente reversible, el grupo cetónico en posición 3 que de este modo no influye sobre las reacciones anteriormente indicadas.

25. Para este objeto, dicho grupo ceto en posición 3 se convierte en el correspondiente acetal cíclico, en el cual el grupo cetónico no está presente en forma libre, pero se puede fácilmente restablecer por simple hidrólisis ácida.

30. Para obtener este resultado, dada la presencia contemporánea en la molécula de la progesterona de dos grupos



228514

carbonílicos, la acetilación de sólo el grupo ceto en posición 3, mediante reacción con etilenglicol, se efectúa después de haber bloqueado preventivamente el grupo carbonílico en posición 20.

5. Ha sido ya notado por uno de los peticionarios (J. Am. Chem. Soc. 75, 650, 1953; Gazz. Chim. Ital. 83, 738, 1953; Pat. Franc. N° 1.058.454; Pat. Ingl. 712,873) que haciendo reaccionar aceton-cianhidrina con dicetonas esteroideas (por ej. androstendiona y colestendiona) en las cuales
10. uno de los dos grupos cetónicos está unido con un doble enlace, solamente el grupo cetónico no conjugado podía funcionar como aceptor de ácido cianhídrico.
15. De la misma manera, aplicando al caso de la progesterona, el tratamiento con aceton-cianhidrina, se obtiene, según la presente invención, con rendimientos prácticamente cuantitativos, la delta 4-pregnen-20-cian-20-ol-3-ona (III). Si este cuerpo intermedio se hace reaccionar con un exceso de etilenglicol en presencia de catalizadores ácidos como ácido p. toluensulfónico, se transforma en el 3-etilendioxi-delta 5-
20. -pregnen-20-cian-20-ol (IV). De este producto, por cuidadosa hidrólisis alcalina, (la cual conduce a la disociación del grupo oxinitrílico en posición 20) se obtiene la deseada 3-etilendioxi-delta 5-pregnen-20-ona (V), en la cual se tiene precisamente en forma libre el grupo cetónico en posición 20,
25. mientras el que está en posición 3 resulta bloqueado. Esta es, precisamente, como se ha dicho, la condición necesaria para conducir la sucesiva operación que afecta a la agrupación metilcetónica, sin ser estorbados por la presencia de otro carbonilo.
30. Condensando con oxalato de etilo, en presencia de

228514



etilato sódico, la 3-etilendioxi-delta 5-pregnen-20-ona (V) se obtiene en efecto, con un rendimiento superior al 70%, el éster etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona en la forma enólica (VI) reversiblemente convertible en la forma cetónica (X).

5.

La sucesiva saponificación alcalina del enolato bruto efectuada a temperatura ambiente con álcali cáustico metilalcohólico, conduce a la hidrólisis del éster etílico, con la consiguiente formación de la sal alcalina del ácido correspondiente (VII), la cual no se aísla sino que en seguida se trata, en la forma enólica, con una cantidad equimolecular de yodo. Del así formado yodo-derivado del enol, se provoca la llamada "escisión ácida" por tratamiento con álcali cáustico; se obtiene así la 3-etilendioxi-21-yodo-

10.

-delta 5-pregnen-20-ona (VIII). En este último la substitución del átomo de yodo por el radical acetoxílico se consigue tratando la halogeno-cetona con acetato potásico anhidro. Se obtiene así, con rendimiento prácticamente cuantitativo el 3-dioxolano del acetato de desoxicorticosterona (IX)

15.

que por hidrólisis ácida proporciona acetato de desoxicorticosterona (IIb) puro con un rendimiento total, a partir de la progesterona, superior al 36% del total; de modo análogo se puede obtener, en lugar del 3-dioxolano del acetato de desoxicorticosterona, el 3-dioxolano del trimetilacetato de desoxicorticosterona siempre a partir de la 3-etilendioxi-

20.

-21-yodo-delta 5-pregnen-20-ona (VIII), substituyendo en este caso el acetato potásico arriba empleado por la correspondiente sal potásica del ácido trimetilacético del cual, por hidrólisis en medio ácido se llega al trimetilacetato de

25.

la desoxicorticosterona.

30.



228514

El procedimiento aquí descrito prevé, entonces, el bloqueo del grupo carbonílico en posición 3 de la progesterona, en forma de acetal cíclico, y su mantenimiento durante toda la serie de reacciones dirigidas al agrupamiento metil-cetónico hasta la obtención del producto final. El orden de esta serie de reacciones, también puede ser ligeramente modificado. Tal modificación está en relación con la posibilidad de disociar el 3-cicloacetal en una fase cualquiera de la serie de reacciones arriba expuestas, mediante una simple hidrólisis ácida, obteniendo de nuevo, de este modo, el grupo carbonílico libre en posición 3. A partir, en efecto, del éster etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona (VI) la protección del ceto-grupo en posición 3 no constituye ya una condición esencial para la obtención del producto final, por tanto, o la sucesiva transformación en yodo-derivado o la conversión de éste en acetoxil-derivado se puede efectuar igualmente en compuestos que contengan el 3-ceto-grupo en estado libre.

Por tanto, el éster etílico del oxalil-derivado de la 3-etilendioxi-delta 5-pregnen-20-ona en sus dos formas enólica (VI) y cetónica (X), antes que ser transformado directamente como ya se ha visto, a través de la sal potásica correspondiente al ácido empleado (VII), en la 3-etilendioxi-21-yodo-progesterona (VIII), se puede convertir primero, por hidrólisis ácida, en el éster etílico de la 21-oxalil-delta 4-pregnen-3,20-diona (XI). De ésta por saponificación alcalina a temperatura ambiente seguida de acidificación, se obtiene el 21-oxalil-derivado de la progesterona (XII), el cual, por yoduración, con la misma modalidad ya descrita para el etilendioxi-derivado correspondiente, se transforma en la 21-yo-



14

228514

do-progesterona (XIII). Esta resulta idéntica a la obtenida después de disociación ácida por ácido acético de la 21-yodo-3-etilendioxi-delta 5-pregnen-20-ona (VIII). De modo análogo a cuanto ya se ha descrito, la 21-yodo-progesterona (XIII), por tratamiento con acetato potásico anhidro, proporciona directamente el acetato de desoxicorticosterona (IIb). Este, por saponificación con bicarbonato potásico en solución metanólica acuosa se transforma en la desoxicorticosterona (IIa).

5.

E J E M P L O 1.

10.

24 g de progesterona (I) se suspenden en 48 cc de acetone-cianhidrina, preparada extemporaneamente (Org. Synt. 20, 43, Nota I, 1940), calentando lentamente y agitando hasta completa disolución. La precipitación de la delta 4-pregnen-20-cian-20-ol-3-ona comienza después de breve tiempo, primero en forma de producto oleoso, que se condensa seguidamente en forma cristalina. Después de reposar durante dos horas a temperatura ambiente, el producto se filtra, se lava con un poco de éter y se seca al vacío. Se obtiene así 24.4 g (94% del total) de delta 4-pregnen-20-cian-20-ol-3-ona (III) de

15.

p.f. 190° (desc.).

20.

Análisis: N encontrado 4.07%; para $C_{22}H_{31}O_2N$. Calculado 4.1% N.

25.

La monocianhidrina así obtenida, suspendida en 1180 cc de benzol, se trata con 24 cc de etilenglicol y 730 mg. de ácido p.toluensulfónico. Después de haber destilado unos 200 cc de solvente para separar azeotrópicamente toda traza de humedad presente, la mezcla se calienta a reflujo, intercalando entre el refrigerante y el cuello del matraz una parrilla que contenga anhídrido fosfórico para eliminar el agua que se va formando durante el proceso de la reacción. Después de 16

30.

horas de ebullición y sucesivo enfriamiento en nevera se fil-



228514

tra el producto cristalino formado que se lava con éter y se seca al vacío. Se obtiene así 21.3 g de etilendioxi-delta 5-pregnen-20-cian-20-ol (IV) de p.f. 195° (desc.).

Análisis: encontrado 3.68% de N; para $C_{24}H_{35}O_3N$. Calculado 3.63% de N.

5.

La hidrólisis alcalina necesaria para la obtención de la 3-etilendioxi-delta 5-pregnen-20-ona (V) se efectúa además de sobre la dioxolan-cianhidrina cristalizada arriba descrita, también sobre la contenida en las aguas madre correspondientes.

10.

Para este efecto, las aguas madre bencénicas reunidas al éster de lavado, se agitan en un embudo de llave con sosa cáustica diluída, y sucesivamente con agua, en seguida se añade alguna gota de piridina y se concentra al vacío. El residuo así obtenido, recristalizado en éter de petróleo proporciona 5.5 g de 3-glicol-acetal de la progesterona (V) de p.f. 165-169°.

15.

De la dioxolan-cianhidrina cristalizada (21.3 g), 21 g se disuelven en 160 cc de piridina y se calientan durante media hora al baño maría hirviente. Por dilución con agua se obtiene después de enfriamiento 19.3 g de 3-glicolacetal de la progesterona de p.f. 164-168° que sumados a los 5.5 g anteriores hacen 24.8, con un rendimiento total del 98%.

20.

Una muestra recristalizada, para el análisis, en metanol que contenga un poco de piridina y sucesivamente en éter de petróleo, tiene de p.f. 171-173° y presenta $[\alpha]_D^{18} = +54$ (c = 1 en piridina).

25.

Análisis: encontr. 77.09% de C; 9.60% de H; para $C_{23}H_{34}O_3$.

Calc. 77.05% de C; 9.56% de H.

30.

24 g de 3-glicol-acetal de la progesterona (V) se disuelven en 80 cc de benzol, y sucesivamente se destilan unos



228514

- 50 cc de éste para evitar toda traza de humedad. La solución residual adicionada de 400 cc de éter anhidro y de 14.4 cc de oxalato dietílico, se deja gotear lentamente sobre una suspensión etérea de etilato sódico, agitando fuertemente. Esta solución de etilato sódico ha sido anteriormente preparada con 2.1 g de sodio pulverizado, 6 cc de etanol y 160 cc de éter perfectamente anhidro. Terminada la adición se continúa la agitación todavía durante una hora a temperatura ambiente y después a la ebullición durante otras dos horas; después se deja la mezcla en la nevera durante una noche. El precipitado formado se recoge en un embudo de Buchner, se lava y se seca al vacío. Se obtiene así 16 g de enolato sódico del éster etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona (VI) en forma de polvo amarillo claro que funde a cerca de 320° (con desc.).

De la concentración de las aguas madre etéreas se puede obtener otro producto (6 g), que como se ha descrito en el ejemplo 2 proporciona por hidrólisis ácida 5.4 g de éster etílico del 21-oxalil-derivado de la progesterona (XI).

20. El rendimiento total de la condensación con éster oxálico deducida de los rendimientos parciales aumenta por tanto al 71%.

25. El enolato bruto del éster etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona (VI) arriba obtenido (16 g) se suspende en una solución de 2.6 g de hidróxido potásico en 96 cc de etanol, y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante seis horas. La espesa papilla densa resultante se vierte después en 7.7 l de agua, en la que se han disuelto previamente 128 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. A la solución así obtenida, mantenida en continua agitación, se añade
- 30.



228514

- gota a gota, en el espacio de una hora, una solución de 10.24 g de yodo en 510 cc de metanol. A la mezcla de reacción, que al final del tratamiento con yodo toma una coloración rosácea persistente, se le añade ahora 8 g de hidróxido potásico disuelto en unos pocos cc de agua y se mantiene después a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto precipitado, filtrado, lavado con agua y secado, se presenta como un polvo amarillo claro (16.6 g) sin un p.f. bien definido. Este se extrae a fondo con éter en un extractor de Soxhlet. La sustancia que ya tiende a cristalizar en el éter de extracción, después de parcial concentración del solvente, se filtra y se seca. Se obtiene así 9.9 g (rendimiento un 60%) de 3-etilendioxi-21-yodo-delta 5-pregnen-20-ona (VIII) con un p.f. de 100-102° que permanece invariable después de una recristalización en acetona.
- 5.
- 10.
- 15.
- Análisis: encontrado, 56.88% de C; 6.90% de H; 26.10% de I, para $C_{23}H_{33}O_3I$. Calculado: 57.02% de C; 6.87% de H; 26.20% de I.
- La sucesiva transformación del 3-dioxolano de la 21-yodo-progesterona (VIII) en acetato de desoxicorticosterona
- 20.
- 25.
- 30.
- se consigue del modo siguiente: 9 g de yodo-derivado disueltos en 700 cc de acetona se tratan con 37 g de acetato potásico anhidro, calentando a ebullición al reflujo durante 5 horas. Después se diluye con agua para disolver las materias salinas formadas durante la reacción y provocar así la completa precipitación de la acetoxi-cetona. Esta llega, después de desecación a 7.7 g (rendimiento 99%) con un p.f. de 211-215°; por cristalización en acetona que contenga un poco de piridina el p.f. resulta de 211-213°, $[\alpha]_D^{18} = +73$ (c = 1.87 en piridina). El producto que es el 3-dioxolano del acetato de desoxicorticosterona (IX) reduce fuertemente, a temperatu-

2285 14



ra ordinaria, la solución de argentodiamina.

Análisis: encontrado, 71.91% de C; 8.40% de H; para $C_{25}H_{36}O_5$ calculado, 72.08% de C; 8.71% de H.

5. 5 g de este producto disueltos en 500 cc de acetona se tratan con 10 cc de ácido clorhídrico 5N y se calientan a ebullición al b.m. hirviendo durante 20 minutos. El precipitado cristalino, obtenido por dilución con agua, se filtra, lava y seca. Se obtiene 3 g de acetato de desoxicorticosterona (IIb) de p.f. 154-155°; el p.f. permanece inalterado a la prueba de la mezcla con una muestra auténtica de acetato de desoxicorticosterona.

El rendimiento total resulta pues del 38.4% a partir del 3-dioxolano de la progesterona y superior al 36% del total si se calcula sobre la progesterona empleada.

15. De modo análogo y en idénticas condiciones a las arriba indicadas, de 800 mg del 3-dioxolano de la 21-yodo-progesterona (VIII) por tratamiento con 5 g de trimetilacetato potásico se obtiene 600 mg de 3-etilendioxi-21-trimetilacetato de desoxicorticosterona que, por hidrólisis ácida, proporcionan unos 400 mg de trimetilacetato de desoxicorticosterona de p.f. 198-200°.

E J E M P L O 2.

25. A partir de la progesterona se prepara, según el procedimiento ya descrito en el ejemplo 1, la sal sódica de la forma enólica del éster etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona (VI) (16 g), que se reconoce convirtiéndolo por acción del fosfato monosódico en la forma cetónica correspondiente (X) que tiene el p.f. de 143-145° y $[\alpha]_D^{18} = +83$ (c = 1.07 de piridina).

30. Análisis: encontrado, 70.76% de C; 8.39% de H; para $C_{27}H_{38}O_6$



5 1 4
calculado, 70.71% de C; 8.35% de H.

La disociación del ciclo acetálico con la consiguiente formación del éter etílico de la 21-oxalil-progesterona (XI) en la cual el grupo carbonílico en posición 3 resulta

5. libre, se lleva a cabo del modo siguiente: 6 g de sal sódica de la forma enólica del éter etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona disueltos en 150 cc de acetona se hidrolizan a ebullición durante 20 minutos con 4 cc de ClH 5N. Se diluye después con agua y se extrae repetidamente con
10. éter. Los extractos etéreos reunidos, lavados con agua hasta neutralidad, después de desecación bajo sulfato sódico, se concentran al vacío hasta sequedad. El residuo cristalizado en metanol proporciona 5.4 g de éster etílico del 21-oxalil derivado de la progesterona (XI) de p.f. 138-140°. (Una muestra para el análisis recristalizada en metanol funde a 142-143°).

15. Análisis: encontrado, 72.48% de C; 8.19% de H; para $C_{25}H_{34}O_5$ calculado, 72.43% de C; 8.27% de H.

20. A idéntico producto se llega sometiendo a hidrólisis ácida, en las condiciones idénticas a las arriba descritas, la forma cetónica de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona (X).

25. La saponificación del éster etílico del 21-oxalil-derivado de la progesterona (5 g) se lleva a cabo con una solución de 800 mg de hidróxido potásico, en 30 cc de etanol, agitando la suspensión mecánicamente a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción vertida en 2.4 l de agua, se acidifica con ácido clorhídrico. Dejándola reposar precipita un producto cristalino que se filtra y se seca:
30. 4.5 g de p.f. 213-216°. Por cristalización en benzol y des-



228514

pués en acetona diluída, la 21-oxalil-delta 4-pregnen-3,20-diona (XII) funde a 215-216°; $[\alpha]_D^{18} = +236$ (c = 1.02 de cloroformo).

Análisis: encontrado, 71.50% de C; 7.80% de H; para $C_{23}H_{30}O_5$ calculado, 71.48% de C; 7.82% de H.

5.

De este compuesto 21-yodo-progesterona (XIII) se obtiene con un tratamiento análogo al descrito en el ejemplo 1 para la yoduración de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona y que consiste en tratar 4.5 g de 21-oxalil-delta 4-pregnen-3,20 diona (XII) con 0.9 g de hidróxido potásico disueltos en 40 cc de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante corto tiempo y después se vierte en 2.5 l de agua en la que se había disuelto 48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$.

10.

En el líquido límpido así obtenido, primero se hace gotear en el espacio de una hora, bajo continua agitación, una solución de 3.6 g de yodo disueltos en 180 cc de metanol, añadiendo después 2.9 g de hidróxido potásico disueltos en pocos cc de agua. Después de 10 horas de reposo a temperatura ambiente, se recoge en el filtro el precipitado formado, que, después de desecación, se extrae a fondo con éter en un extractor de Soxhlet. Del éter de extracción, después de concentración a

20.

baja temperatura en corriente de nitrógeno, cristalizan 2.5 g de producto que funde a 137-139° (desc.). La 21-yodo-progesterona (XIII) funde después de cristalización en acetona a 140-141° (desc.); $[\alpha]_D^{18} = +197°$; (c = 1.5 de cloroformo).

25.

Análisis: encontrado, 57.22% de C; 6.62% de H; 28.79% de Y; para $C_{21}H_{29}O_2I$; calculado, 57.27% de C; 6.64% de H, 28.82% de I.

Por hidrólisis ácida, mediante ácido acético al 75%, del 3-dioxolano de la 21-yodo-progesterona (VIII) se obtiene un producto de p.f. 137-140° (con desc.) que no disminuye en

30.



228514

la prueba de fusión mezclado con la 21-yodo-progesterona preparada como se ha indicado antes.

5. De la 21-yodo-progesterona, el acetato de desoxicorticosterona (IIb) se obtiene por tratamiento con acetato potásico anhidro de idéntica manera ya seguida para el análogo derivado 3-cicloacetálico: 2 g de 21-yodo-progesterona disueltos en 150 cc de acetona, se tratan con 9 g de acetato potásico anhidro. Después de destilarlo durante 4 horas a reflujo se diluye con agua. El precipitado cristalino, filtrado y secado, pesa 1.7 g; p.f. 155-156°. El p.f. permanece inalterado en la prueba de la mezcla con una muestra auténtica de acetato de desoxicorticosterona.

10. 50 mg de acetato de desoxicorticosterona disueltos en 5 cc de metanol se tratan con una solución de 50 mg de bicarbonato potásico en 1.4 cc de agua, se dejan a temperatura ambiente y en atmósfera de gas inerte durante 16 horas. Se concentra después al vacío, y el producto cristalino residual se filtra, se lava con agua y se seca. Por adición de éter a la solución acetónica concentrada y tibia se obtiene brillantes cristales de desoxicorticosterona (IIa) de p.f. 140-142°.

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



N O T A

228514

Descrito el invento, se declara no practicado ni divulgado en España lo comprendido en las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de compuestos esteroidales que contengan un grupo cetólico en la cadena lateral, particularmente para la transformación de la progesterona en 21-acetoxi-delta 4-pregnen-3,20-diona, caracterizado porque la progesterona se trata con acetonecianhidrina para obtener la delta 4-pregnen-20-cian-20-ol-3-ona, la cual haciéndola reaccionar con un exceso de etilenglicol, preferentemente en presencia de catalizadores ácidos como ácido p-toluensulfónico, se transforma en el 3-etilendioxi-delta 5-pregnen-20-cian-20-ol, del cual eliminando por ejemplo por cuidadosa hidrólisis alcalina, el grupo oxinitrilo en posición 20, se llega a la 3-etilendioxi-delta 5-pregnen-20-ona donde precisamente el grupo cetónico en posición 3 resulta bloqueado en forma de acetal cíclico; de modo que, condensando este derivado con oxalato de etilo en presencia de etilato sódico, se prepara el éster etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona en forma de enolato sódico bruto, del cual a través de la sal alcalina del ácido correspondiente, se obtiene por yoduración y sucesiva "escisión ácida" la 3-etilendioxi-21-yodo-delta 5-pregnen-20-ona; de modo que tratando este derivado en solución cetónica con acetato potásico anhidro se transforma en la 3-etilendioxi-



228514

-21-acetoxi-delta 5-pregnen-20-ona, de la cual por hidrólisis ácida en solución acetónica se obtiene precisamente la 21-acetoxi-delta 4-pregnen-3,20-diona.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la hidrólisis ácida sobre el éster etílico de la 3-etilendioxi-21-oxalil-delta 5-pregnen-20-ona, obteniéndose así el éster etílico de la 21-oxalil-delta 4-pregnen-3,20-diona, el cual se transforma, por ejemplo por saponificación con potasa metilalcohólica, yoduración y sucesiva "escisión ácida", en la 21-yodo-progesterona de la cual por acción de acetato potásico anhidro, se obtiene el acetato de desoxicorticosterona, que por saponificación alcalina proporciona la desoxicorticosterona.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la hidrólisis ácida sobre la 3-etilen-dioxi-21-yodo-delta 5-pregnen-20-ona, obteniendo de este modo la 21-yodo-progesterona.

15. 4. Procedimiento para la preparación de compuestos esteroideos que contengan un grupo cetólico en la cadena lateral.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de dos láminas de fórmulas.

Madrid, a 14 de Mayo de 1956.

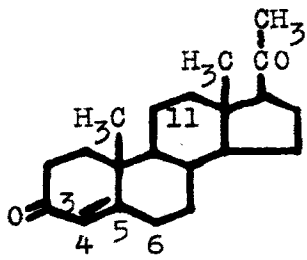
p.a.

JAIME GERN MIRALLES
P. P.

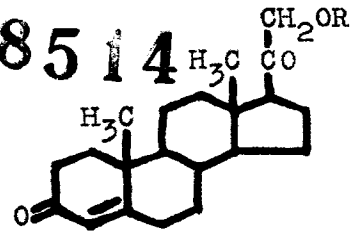
mp.



228514

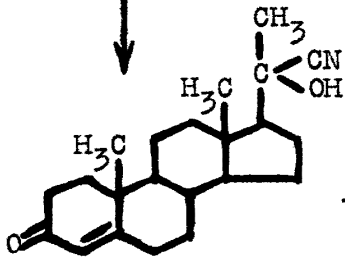


I

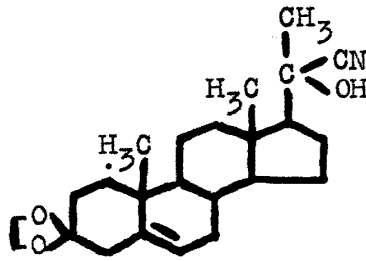


IIa R=H

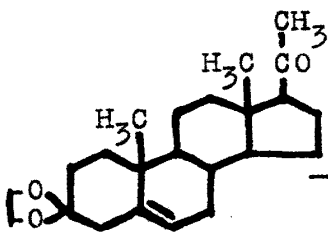
IIb R=COCH₃



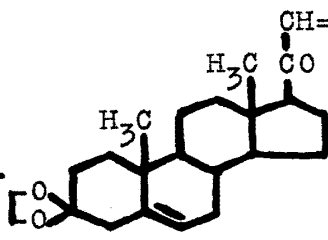
III



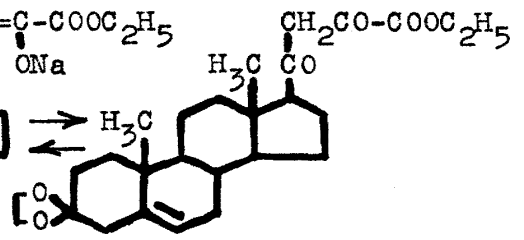
IV



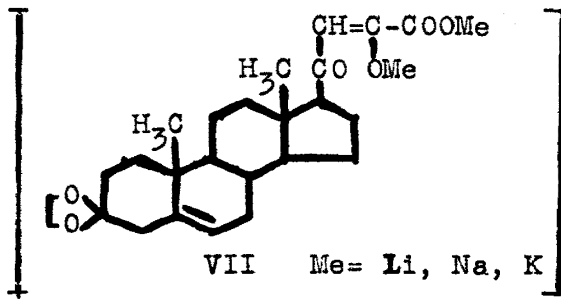
V



VI

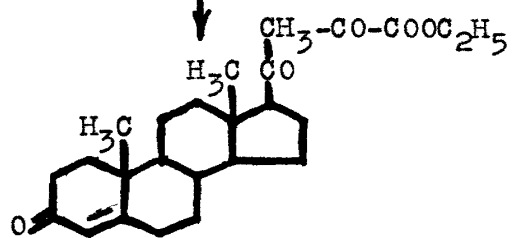


X

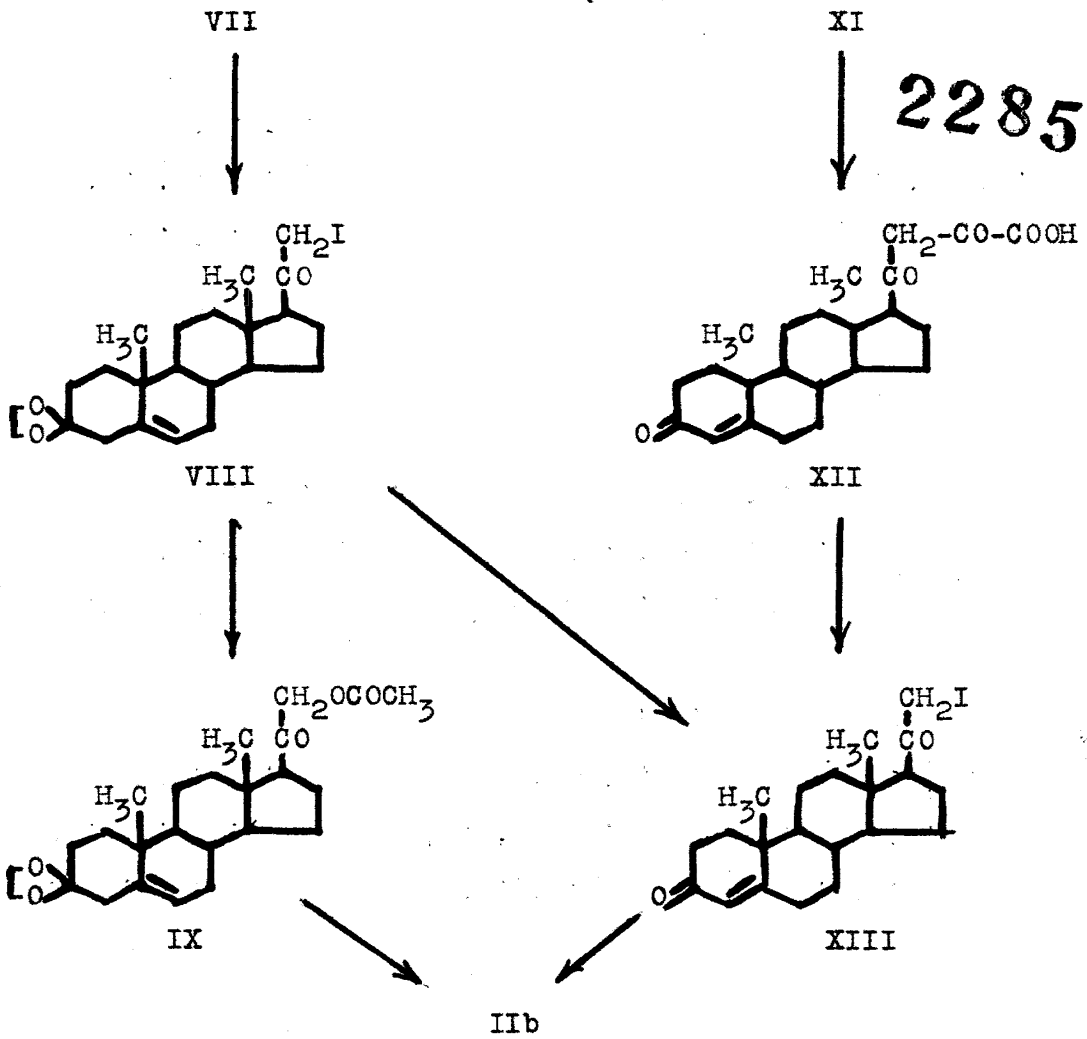


VII

Me= Li, Na, K



XI



Madrid, a 14 de Mayo de 1956.

JAIMÉ ISERN MIRALLES
P. P.