

Nº 1958

Expediente núm.



244537

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad

norteamericana domiciliado en **RAHWAY (New Jersey)**

calle de **East Lincoln Avenue** núm. **126**

por:

Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos químicos.

Nº 9737

Agente Sr. **BOLIBAR**

JE.

244537

27 S



244537

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

a favor de

MERCK & CO., Inc. - de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey) 126 East Lincoln Avenue, --

por:

"Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos químicos".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a la preparación de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -alquil-4-pregnen-3, 20-diona. También atañe a la preparación de compuestos químicos originales obtenidos como intermedios en la síntesis de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -alquil-4-pregnen-3, 20-diona.

244537

27 SEP.



Los compuestos químicos nuevos relacionados con este invento, $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi- 16α -alquil-4-pregnen-3,20-dionas, poseen propiedades antiartríticas manifiestas superiores a las de las hormonas corticales de actividad fisiológica $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-4-pregnen-3,11,20-trionas (compuesto F de Kendall).

Al preparar estos compuestos químicos nuevos, utilizamos como materia prima 16α -alquilprogesterona, cuya fórmula de constitución se representa en la Fórmula 1 de las hojas de fórmulas anexas a esta memoria, y en la cual R' es un alquilo.

El esteroide se hidroxila sometándolo a la acción de una enzima oxigenante producida mediante cultivo de una cepa de un microorganismo que oxigena 16α -alquilprogesterona a 16α -alquil-11-hidroxi-progesterona, cuya fórmula estructural se indica en la Fórmula 2, donde R es α -hidroxilo o β -hidroxilo, y R', un alquilo.

Se ha comprobado que cuando se somete 16α -metilprogesterona a una enzima oxigenante producida cultivando una cepa de Aspergillus ochraceus, se obtiene 11α -hidroxi- 16α -alquil-progesterona.

Hemos observado que la 16α -alquilprogesterona puede someterse a la acción de una enzima oxigenante producida cultivando una cepa de Curvularia lunata, para formar 11β -hidroxi- 16α -alquilprogesterona, que puede identificarse por la Fórmula 3.

La 11α -hidroxi- 16α -alquilprogesterona y la 11β -hidroxi- 16α -alquilprogesterona pueden oxidarse por reacción con ácido crómico en ácido acético, para formar 11 -ceto- 16α -alquil-progesterona, compuesto representado por

244537



la Fórmula 4.

La 11-ceto-16 α -alquilprogesterona obtenida según queda descrito se hace reaccionar con un alquiloxalato, como el oxalato de etilo, y una base, como metóxido sódico en metanol, para formar el enolato alcalimetálico de 11-ceto-21-alcoxi-oxalil-16 α -alquilprogesterona, que puede identificarse por la Fórmula 5, donde R' es un alquilo, R'', un alquilo, y M, hidrógeno o un metal alcalino.

Este último compuesto, tratado con un halógeno, forma 11-ceto-21,21-dihalo-21-alcoxi-oxalil-16 α -alquilprogesterona, compuesto que respónde a la siguiente Fórmula 6, donde R' es un alquilo, R'', un alquilo, y X, un halógeno.

El compuesto 11-ceto-21,21-dihalo-16-alquil-21-alcoxi-oxalil-16-alquilprogesterona, se pone en reacción con una base, como metóxido sódico en metanol, y así se obtiene un éster alquílico del ácido 3,11-diceto-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico, cuya constitución se representa por la Fórmula 7, donde R' es un alquilo.

La 3-cetona se protege con un grupo acetal, por reacción con etilenglicol en presencia de ácido toluensulfónico, como catalizador, para formar el 3-etilenglicol-acetal de éster alquílico del ácido 3,11-diceto-16 α -alquil-5,17(20)-pregnadien-21-oico de la estructura representada en la fórmula 8, donde R' es un alquilo.

La reacción de este compuesto, es decir, del 3-glicoletilen-acetal del éster alquílico del ácido 3,11-diceto-16 α -alquil-5,17(20)-pregnadien-21-oico con un reductor capaz de reducir un éster de ácido carboxílico y un oxígeno cetónico a grupos hidroxilo, tal como hidruro de



litio y aluminio o un hidruro de aluminio y otro metal alcalino, da 3-etilenglicolacetal de $11\beta, 21$ -dihidroxi- 16α -alquil- $5, 17(20)$ -pregnadien-3-ona, compuesto de la estructura representada en la Fórmula 9, donde R' es un alquilo.

5 El tratamiento de este último compuesto con un anhídrido de acilo da 21-acilato de $11\beta, 21$ -hidroxi- 16α -alquil- $5, 17(20)$ -pregnadien-3-ona, cuya estructura se representa en la Fórmula 10, donde R'' es un radical acilo, y R' un alquilo.

10 El 3-etilenglicol-acetal del 21-acilato de $11\beta, 21$ -hidroxi- 16α -alquil- $5, 17(20)$ -pregnadien-3-ona se convierte luego en $11\beta, 21$ -dihidroxi- 16α -alquil- $4, 17(20)$ -pregnadien-3-ona o en un éster 21-acílico de la misma por hidrólisis, especialmente con una pequeña cantidad de ácido paratoluensulfónico en acetona.

15 Al reaccionar el compuesto anterior, $11\beta, 21$ -dihidroxi- 16α -alquil- $4, 17(20)$ -pregnadien-3-ona o un éster 21-acílico de la misma con tetraóxido de osmio, peróxido de hidrógeno y ácido peracético, se forma la $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- 16α -metil-4-pregnen-3-,20-diona, 16α -metilderivado del compuesto F de Kendall.

20 Los siguientes ejemplos se exponen ante todo a título de esclarecimiento y no de limitación.

Preparación de 16α -metilprogesterona.

25 Se cubren 7,2 g. de magnesio con 125 ml. de éter anhidro, y se convierten del modo usual en el reactivo de Grignard con 45 g. de yoduro de metilo en 125 ml. de éter anhidro. A este reactivo de Grignard se añade 0,125 g. de cloruro cuproso anhidro y 13,2 g. de acetato de Δ^{16} -
30 pregnenolona en 425 ml. de éter anhidro. La solución eté-

244537

27 SEP



rea de esteroide se agrega en el transcurso de una hora, y se trata a reflujo durante dos horas, después de terminada la adición. La mezcla de reacción refrigerada se descompone agregando con cuidado 300 ml. de cloruro amónico saturado. Se separa la capa acuosa, y se extracta con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan hasta neutralidad con agua, y se desecan sobre sulfato magnésico. La evaporación del éter en baño de vapor da 8,8 g. de 16 α -metilpregnenolona impura, cuyo espectro infrarrojo indica eliminación completa del grupo acetato.

Se disuelve 1 g. de la 16 α -metilpregnenolona impura así preparada en 140 ml. de acetona destilada de permanganato. La solución se enfría a 0-5°C, y se añade inmediatamente 0,9 ml. de solución de ácido crómico (26,72 g. de óxido crómico y 23 ml. de ácido sulfúrico diluido hasta 100 ml. con agua). Se agita la mezcla durante cinco minutos, y se vierte en 1 litro de agua. Luego se deja la mezcla en un refrigerador por espacio de una hora, se filtra y se lava con agua. El producto desecado se disuelve en metanol caliente, se añaden dos gotas de hidróxido sódico 2,5n, y se calienta la solución en baño de vapor durante cinco minutos. Se neutraliza el álcali con ácido acético al 36%, y se diluye con agua. La mezcla se pone en un refrigerador, se filtra, y se lava con agua. El producto desecado, 16 α -metilprogesterona, tiene un punto de fusión de 116 α -120 α C, UV. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 2420, E, 1 cm. 417.

Se somete 0,4 g. de la 16 α -metilprogesterona impura a cromatografía sobre 20 g. de alúmina lavada con ácido, y se eluye con mezclas de éter de petróleo y éter. Las mezclas 20:80 de éter de petróleo y éter, y éter al 100%, dan

244537

27 SEP



0,2 g. de 16 α -metilprogesterona, con punto de fusión de 135-137 $^{\circ}$ C, utilizado como material indicador único en el análisis sobre tiras de papel.

Preparación de 11 α -hidroxi-16 α metilprogesterona.

5 Se prepara un medio de la siguiente composición:

- Glucosa 20 g.
- Digestión enzimática de lactoalbúmina (edamina) 20 g.
- Líquido de macerar cereales 5 ml.
- 10 Agua, c.c. para 1 litro,

Este medio se distribuye en porciones de 50 ml. en vasijas apropiadas. Se ajusta el pH del medio con hidróxido potásico molar, y se esteriliza a 120 $^{\circ}$ C durante doce minutos.

15 El medio contenido en cada vasija se inocula a continuación con una suspensión acuosa densa de esporas de una cepa Rhizopus nigricans (Colección de Cultivos tipos Americana - ATCC - núm. 6227b), y los medios inoculados se mantienen en incubación a 28 $^{\circ}$ C durante 48 horas en una
20 sacudidora giratoria.

A cada vasija se añaden 10 mg. de 16 α -metilprogesterona, preparada como queda descrito, a partir de una solución en dimetilformamida (100 mg/ml.). Se deja desarrollarse la transformación otras 24 horas, en condiciones
25 idénticas a la fase de vegetación. Luego se extrae todo el caldo tres veces con volúmenes iguales de acetato de etilo, y los extractos se reúnen y se concentran finalmente. Por filtración se separa la 11 α -hidroxi-16 α -metilprogesterona.

30 El producto, examinado por cromatografía sobre papel, muestra algún material de partida sin reaccionar, pero del grueso del producto es 11 α -hidroxi-16 α -metilprogesterona, que puede oxidarse a 11-ceto-16 α -metilproges-



244337

terona mediante tratamiento con ácido crómico en ácido acético.

Con Aspergillus ochraceus (Laboratorio Regional de Investigación del Norte 405) se obtiene el mismo producto, en condiciones idénticas, con 16 α -metilprogesterona como sustrato.

Preparación de 11 β -hidroxi-16 α -metilprogesterona.

Se prepara un medio de la siguiente composición:

10	Glucosa	20 g.
	Digestión enzimática de lactoalbúmina (edamina)	20 g.
	Líquido de macerar cereales	5 ml.
	Agua, c. s. para	1 litro.

Este medio se distribuye en porciones de 50 ml. en recipientes adecuados. Se ajusta su pH a 6,5 con hidróxido potásico molar, y se esteriliza a 120°C durante doce minutos.

Se inocula seguidamente el medio contenido en cada vasija con una suspensión acuosa densa de esporas de una cepa de Curvularia lunata (Laboratorio Regional de Investigación del Norte 2434), y los medios regulados se mantienen a una temperatura de incubación de 28°C durante 48 horas, en una sacudidora giratoria.

A cada recipiente, a partir de una solución de dimetilformamida (100 mg/ml.), se añaden 10 mg. de 16 α -metilprogesterona, preparada como queda descrito. La incubación se continúa otras 24 horas, en condiciones idénticas a la fase de vegetación. Luego se extracta todo el caldo tres veces con porciones iguales de acetato de etilo, se reúnen los extractos, y se concentran finalmente. Por filtración se separa la 11 β -hidroxi-17 α -metilprogesterona.

27 SEP



24

La 11 β -hidroxi-16 α -metilprogesterona se puede oxidar a 11-ceto-16 α -metilprogesterona por tratamiento con ácido crómico en ácido acético.

5 Preparación de enolato sódico de 11-ceto-21-etoxioxalil-16 α -metilprogesterona.

A una mezcla de 1,7 ml. de una solución 3,4n de metóxido sódico en metanol, 0,22 ml. de etanol absoluto y 10 ml. de benceno seco, destilada hasta recoger 4 ml. de producto, y enfriada luego, se añade 1,1 ml. de oxalato de etilo y una solución de 1,64 g. de 11-ceto-16 α -metilprogesterona, preparada como se ha descrito antes, en 19 ml. de benceno seco. La solución se enturbia, y se forma un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se agita durante noventa minutos, se le añaden 27 ml. de éter, y se continúa agitando otros sesenta minutos, para añadir después una porción de 65 ml. de éter. Se separa por filtración el precipitado de enolato sódico de 11-ceto-16 α -metil-21-etoxiovalil-progesterona; se lava con varias porciones de 25 ml. de éter, y se deseca. La lavadura etérea contiene una pequeña cantidad de 11-ceto-16 α metilprogesterona sin reaccionar.

Acidificando una solución acuosa de enolato sódico de 11-ceto-21-etoxioxalil-16 α -metilprogesterona, se precipita 11-ceto-21-etoxioxalil-16 α -metilprogesterona, que puede recuperarse por filtración.

25 Preparación de 11-ceto-21,21-dibromo-21-etoxioxalil-16 α -metilprogesterona.

A una solución agitada de 2,25 g. de enolato sódico de 11-ceto-21-etoxioxalil-16 α -metilprogesterona y



246007
1,5 g. de acetato potásico en 35 ml. de ácido acético gla-
cial, se añade a gotas 1,54 g. de bromo, a temperatura am-
biente. Terminada la adición, la mezcla de reacción se
reúne con un volumen grande de agua. Se decanta luego la
5 capa acuosa del producto precipitado, 11-ceto-21,21-dibro-
mo-21-etoxioxalil-16 α -metil-progesterona, que se disuelve
después en alcohol y vuelve a precipitarse en forma sólida
por agregación de agua a gotas.

Se preparan otras 11-ceto-21,21-dihalo-21-alcoxi-
10 xalil-16 α -metilprogesteronas en las que el grupo dihalóge-
no es dibromo, dicloro o diyodo, y el grupo alcoxilo es
metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, hexiloxi, hepti-
loxi, octiloxi o similar, dihalogenando la 11-ceto-21-al-
coxioxalil-16 α -metilprogesterona elegida con cloro, bromo
15 o yodo, según el método anteriormente descrito.

Preparación de éster metílico del ácido 3,11-diceto-
16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico.

A una solución de 2,95 g. de 11-ceto-21,21-dibro-
mo-21-etoxioxalil-16 α -metilprogesterona, obtenida según el
20 método antes expuesto, en 75 ml. de metanol, se añade 1,62
g. de metóxido sódico comercial. La mezcla resultante se
mantiene durante tres horas a unos 25°C; y luego se dilu-
ye todo con agua, para extractarlo a continuación con dos
porciones de cloruro de metileno. Los extractos clorome-
25 tilénicos se desecan sobre sulfato sódico anhidro; el di-
solvente se destila luego a presión atmosférica, y deja
un aceite, éster metílico del ácido 3,11-diceto-16 α metil-
4,17(20)-pregnadien-21-oico. Este aceite se disuelve en
25 ml. de benceno y se somete a cromatografía sobre una

27 SEP.



- 10 -

244537

columna de 85 g. de silicato magnésico sintético Florisil. La columna se revela con porciones de 200 ml. de disolvente, compuestas respectivamente de 1,5 partes de cloruro de metileno, 2,5 partes de cloruro de metileno con 5% de acetona, y 0,5 parte de acetona. Los eluatos del cloruro de metileno con 5% de acetona se reúnen, y el disolvente se elimina de los mismos; así queda éster metílico del ácido 3,11-diceto-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico.

Preparación de 3-etilenglicol-acetal de éster metílico del ácido 3,11-diceto-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico.

A una solución de 0,7 g. de éster metílico del ácido 3,11-diceto-16 α -metil-4,17(20)pregnadien-21-oico en 75 ml. de benceno, se añaden 3,7 ml. de etilenglicol y 0,075 g. de ácido paratoluensulfónico, y se calienta luego todo, agitando, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por espacio de cinco horas y media. La mezcla de reacción enfriada se lava con 50 ml. de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 1%. Seguidamente se vierte la capa bencénica sobre una columna de 75 g. de silicato magnésico sintético Florisil. La columna se revela con porciones de 50 ml. de la siguiente composición respectiva: 4 partes de cloruro de metileno y 1,5 partes de cloruro de metileno con 4% de acetona. Los eluatos de cloruro de metileno contienen 0,5 g. de 3-etilenglicol-acetal de éster metílico del ácido 3,11-diceto-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico, calculando sobre la cantidad inicial de esteroide.

De manera análoga se preparan los 3-etilenglicol-acetales de otros ésteres alquílicos del ácido 3,11-dice-

27 SEP.



- 11 -

244337

to-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico, por ejemplo, de los ésteres metílico, etílico, propílico, butílico, amílico, hexílico, heptílico o análogos, con preferencia del éster metílico, haciendo reaccionar el éster alquílico elegido del ácido 3,11-diceto-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico con etilenglicol, de acuerdo con el método antes descrito, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, cloruro de hidrógeno anhidro, ácido bencensulfónico, ácido paratoluensulfónico, o análogos.

10 Preparación de 3-etilenglicol-acetal de 11 β .21-dihidroxi-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

En un matraz sumergido en un baño de hielo y sal se enfrían 50 ml. del líquido sobrenadante de una solución de 0,5 g. de hidruro de aluminio y litio en 50 ml. de éter anhidro, y luego se añade 0,5 g. de 3-etilenglicol-acetal de éster metílico del ácido 3,11-diceto-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-21-oico en 25 ml. de benceno anhidro, agitando, durante un periodo de diez minutos. La mezcla de reacción se descompone luego con una solución acuosa saturada de tartrato potásico, que se agrega con cuidado a aquella. Después se decanta la capa de disolvente de la mezcla así obtenida, y la capa acuosa se lava con dos porciones de 25 ml. de benceno, que se añaden luego a la capa de disolvente. Las soluciones de disolvente reunidas se desecan sobre sulfato sódico anhidro, y luego se vierten sobre una columna de 37 g. de silicato magnésico sintético Florisil. La columna se revela con porciones de 125 ml. de disolventes de la siguiente composición y por este orden: 2 partes de Skellysolve B, con 10% de acetona; 3 partes de Skellysolve B, con 15% de acetona, y, por último, varias partes

27 SEP.

244537



de Skellysolve B, con 12,5% de acetona. Se reúnen los dos primeros eluatos de Skellysolve B con 10% de acetona, se elimina de ellos el disolvente, por destilación, y los 244 mg. de sólido que contienen se cristalizan en acetona y Skellysolve B, para obtener el 3-etilenglicol-acetal de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

Preparación de 3-etilenglicol-acetal del 21-acetato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

Se añade 1 parte de 3-etilenglicol-acetal de 11 β , 21-dihidroxi-4,17(20)-16 α -metil-pregnadien-3-ona a 3 partes de piridina. Se deja reposar esta mezcla durante la noche, y se recupera 3-etilenglicol-acetal del 21-acetato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

Preparación de 21-acetato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

A una solución de 1,2 g. de 3-etilenglicol-acetal de 21-acetato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona en 80 ml. de acetona, se añaden dos gotas de ácido sulfúrico concentrado en 20 ml. de agua, y la mezcla se somete a reflujo durante dos horas. La solución enfriada se neutraliza agregando una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico, y luego se elimina la acetona por destilación a presión reducida. El producto precipitado se extracta con cloruro de metileno, que seguidamente se deseca sobre sulfato sódico anhidro, después de separarlo de la capa acuosa. La solución desecada de cloruro de metileno se destila hasta sequedad a presión reducida, para obtener 21-acetato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona esencialmente puro.

27 SEP



244537

Haciendo reaccionar, según métodos conocidos en la especialidad, $11\beta, 21$ -dihidroxi- 16α -metil-4,17(20)-pregnadien-3-ona o un éster de la misma con tetraóxido de osmio, y oxidando luego con clorato potásico u otro oxidante análogo, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de dialquilo, perácidos orgánicos o similares, en un disolvente como éter o un alcohol, tales como alcohol butílico terciario o éter etílico, para calentar luego con una solución acuosa de sulfito sódico, se obtiene $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- 16α -metil-4-pregnen-3,20-diona.

N O T A
 =====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos químicos que comprende someter 16α -alquilprogesterona a la acción de microbios, para obtener 11α -hidroxi- 16α -alquilprogesterona; oxidar este último compuesto para formar 11 -ceto- 16 -alquilprogesterona; hacer reaccionar esta substancia con una base, en presencia de iones de alcóxilo, para producir un enolato alcalimetalico de 11 -ceto- 21 -alcoxioxalil- 16α -alquilprogesterona; tratar este compuesto con un halógeno, para formar 11 -ceto- $21, 21$ -dihalo- 21 -alcoxioxalil- 16α -alquilprogesterona, poner en reacción este compuesto con una base, en presencia de iones de alcóxilo, para formar éster alquílico del ácido 3, 11 -diceto- 16α -alquil-4,17(20)-pregnadien-21-oico; proteger el grupo 3-ceto con un acetalizante para formar un acetal del éster alquílico del ácido 3, 11 -diceto- 16α -alquil-4,17(20)-pregnadien-21-oico; tratar este compuesto con un reductor para formar un 3-acetal de $11\beta, 21$ -dihidroxi- 16α -

244537

27



alquil-5,17(20)-pregnadien-3-ona; poner en reacción este último compuesto con un acilante para formar el correspondiente 21-acilato, e hidrolizar este último para obtener 21-acilato de 11 β ,21-hidroxi-16 α -alquil-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

2) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende someter 16 α -alquilprogesterona a la acción de una enzima oxidante, producida por una cepa de Rhizopus nigricans, para obtener 11 β -hidroxi-16 α -metilprogesterona.

3) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende someter 16 α -alquilprogesterona a la acción de una enzima oxigenante, producida por una cepa oxigenante de Aspergillus ochraceus, para formar 11 β -hidroxi-16 α -alquilprogesterona.

4) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende someter 16 α -alquilprogesterona a la acción de una enzima oxigenante, producida por una enzima oxigenante de Curvularia lunata, para formar 11 β -hidro-16 α -alquilprogesterona.

5) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar 11 α -hidroxi-16 α -alquilprogesterona con ácido crómico en ácido acético para formar 11-ceto-16 α -alquilprogesterona.

6) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende poner en reacción 11 β -hidroxi-16 α -alquilprogesterona con ácido crómico en ácido acético para formar 11-ceto-16 α -alquilprogesterona.

7) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de 11-ceto-16 α -alquilprogesterona con una base, en presencia de iones de alcoxilo, para for-



244537

mar un enolato alcalimetálico de 11-ceto-21-alcoxioxalil-16 α -alquilprogesterona.

5 8) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un enolato alcalimetálico de 11-ceto-21-alcoxioxalil-16 α -alquil-progesterona con un halógeno para formar 11-ceto-21,21-dihalo-21-alcoxioxalil-16 α -alquilprogesterona.

10 9) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de 11-ceto-21,21-dihalo-21-alcoxioxalil-16 α -alquilprogesterona con una base, en presencia de iones de alcoxilo, para formar éster alquílico del ácido 3,11-diceto-16 α -alquil-4,17(20)-pregnadien-21-oico.

15 10) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de éster alquílico del ácido 3,11-diceto-16 α -alquil-4,17(20)-pregnadien-21-oico con etilenglicol para formar 3-etilenglicol-acetal del ácido 3,11-diceto-16 α -alquil-5,17(20)-pregnadien-21-oico.

20 11) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de etilenglicol-acetal de éster alquílico del ácido 3,11-diceto-16 α -alquil-5,17(20)-pregnadien-21-oico con un reductor para formar 3-etilenglicol-acetal de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -alquil-5,17(20)-pregnadien-3-ona.

25 12) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de 3-etilenglicol-acetal- de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -alquil-5,17(20)-pregnadien-3-ona con anhídrido de acilo para formar 3-etilenglicol-acetal de 21-acilato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -alquil-5,17(20)pregnadien-3-ona.

30 13) Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende hidrolizar 3-etilenglicol-acetal de 21-acilato de 11 β ,21-hidroxi-16 α -alquil-5,17(20)-pregnadien-3-ona para

27 SEP.



244537

mar 21-acilato de 11β ,21-hidroxi- 16α -alquil-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

14) Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos químicos.

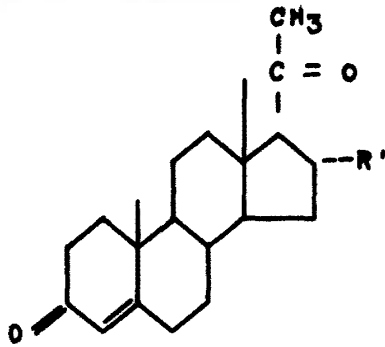
5 Esta memoria consta de diez y seis páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 27 SEP. 1958

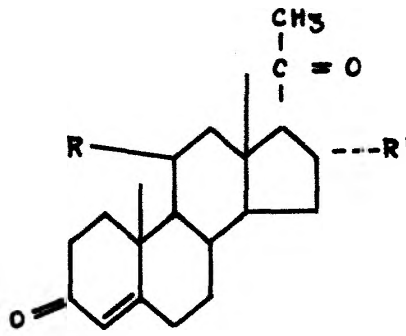
P. A.



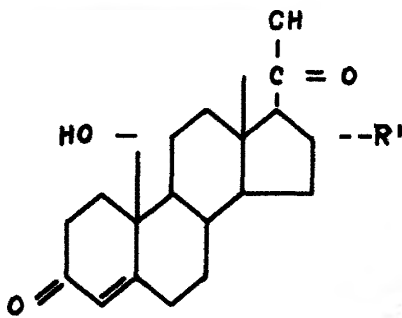
FORMULA 1



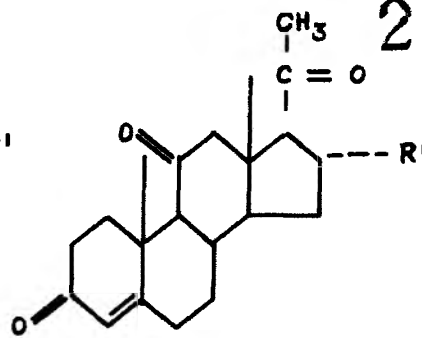
FORMULA 2



FORMULA 3

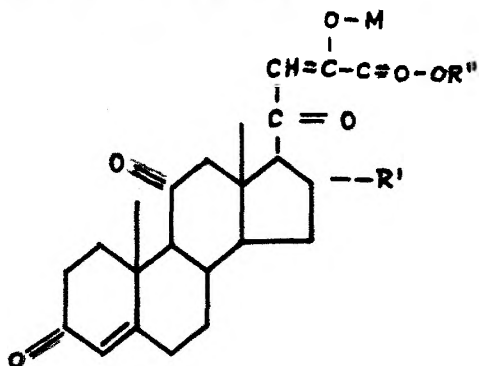


FORMULA 4

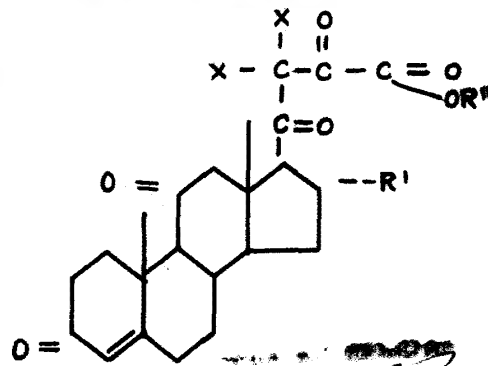


244537

FORMULA 5



FORMULA 6

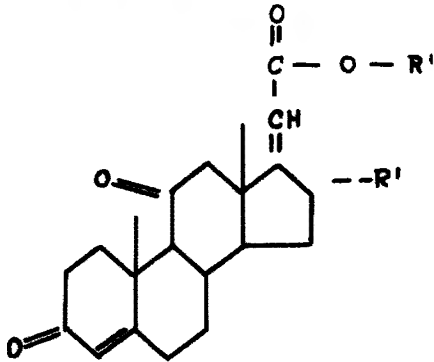


J.M. ...

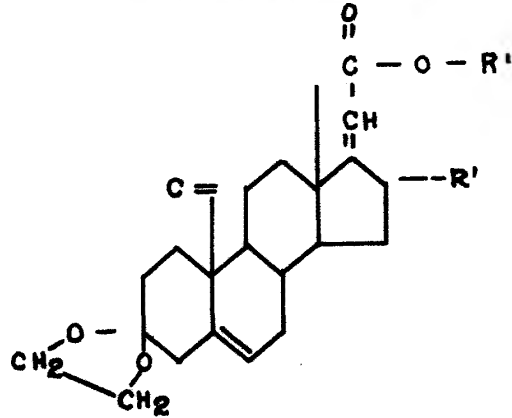
6309



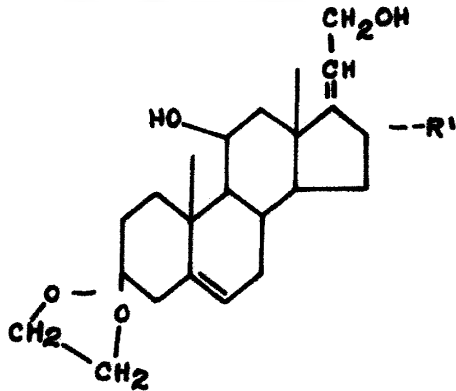
FORMULA 7



FORMULA 8

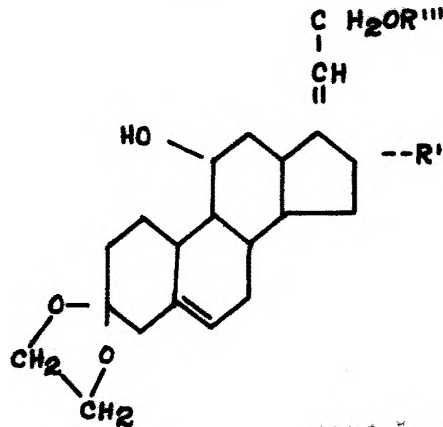


FORMULA 9



244537

FORMULA 10



M. J. Merck