

AÑO 1958

Expediente núm.



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

245396

PATENTE DE INVENCIÓN

245396

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

MEROK & CO. Inc., de nacionalidad

ortoseamericana domiciliado en RAHWAY (New Jersey)

calle de East Lincoln Avenue núm. 126

por:

Procedimiento para la obtención de esteroides.

Nº 10705

Agente Sr. BOLIBAR,

JE.



245396

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, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para la obtención de esteroides".

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

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación u obtención de esteroides y más especialmente para la preparación de $3\alpha, 21$ -diacil- 16α -alquil- 11β , 17α -dihidroxi-pregnan-20-ona y sus derivados, así como a

5 la obtención de nuevos compuestos químicos, que se obtie-

- 7 NOV.



- 2 -

245396

nen como productos intermedios en la síntesis del $3\alpha,21$ -diacil- 16α -alquil- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-pregnan-20-ona según el procedimiento de esta patente.

Los nuevos compuestos químicos a que se refiere el invento, $3\alpha,21$ -diacil- 16α -alquil- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-pregnan-20-onas, pueden convertirse fácilmente en 16α -alquil- $17\alpha,21$ -dihidroxi-4-pregnen-3, $11,20$ -triona y 16α -alquil- $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-4-pregnen-3, 20 -diona, compuestos dotados de notables propiedades artiartríticas, superiores a las de las hormonas corticales fisiológicamente activas como la $17\alpha,21$ -dihidroxi-4-pregnen-3, $11,20$ -triona- $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-4-pregnen-3, 20 -diona.

Al preparar estos nuevos compuestos químicos según el procedimiento del presente invento, utilizamos como material de partida 3α -acil-oxi- 16α -alquilpregnan- $11,20$ -diona, que tiene la estructura representada por la Fórmula 1 de las hojas de fórmulas anexas a esta memoria, en cuya fórmula, R es un grupo acilo, y R', un grupo alquilo.

Este material de partida, se prepara mediante reacción de 3-aciloxi- 16 -pregnen- $11,20$ -diona con bromuro de metilmagnesio o yoduro de metilmagnesio, en presencia de cloruro cuproso, que da 3α -aciloxi- 16α -alquilpregnan- $11,20$ -diona.

El material inicial de este invento, 3α -aciloxi- 16α -alquilpregnan- $11,20$ -diona, se halogena después con bromo o con cloro, para formar 3α -aciloxi- 16α -alquil- $17\alpha,21$ -dihalo-pregnan- $11,20$ -diona, que se representa por la Fórmula 2, donde R y R' tienen las mismas significaciones de antes, y X es bromo o cloro.

7 NOV.



La 3α -aciloxi- 16α -alquil- 17α , 21 -dihalo-pregnan-
11, 20 -diona, preparada según queda descrito, se hace reac-
cionar con hidróxido alcohólico de metal alcalino, para
formar ácido 16α -alquil- 3α -hidroxi- 11 -oxo- $17(20)$ -pregnen-
5 21 -oico, de la constitución representada por la Fórmula 3,
donde R' sigue siendo de igual significado.

El ácido 16α -alquil- 3α -hidroxi- 11 -oxo- $(17(20))$ -
pregnen- 21 -oico así formado, se somete a reacción con un
esterificante, como diazometano, para formar éster alquí-
10 lico del ácido 16α -alquil- 3α -hidroxi- 11 -oxo- $17(20)$ -preg-
nen- 21 -oico, identificable por la Fórmula 4, donde R' tie-
ne igual valor que en los casos anteriores.

El éster alquílico del ácido 16α -alquil- 3α -hidro-
xi- 11 -oxo- $17(20)$ -pregnen- 21 -oico así obtenido se reduce
15 con hidruro de litio y aluminio, para formar 16α -alquil-
 $17(20)$ -pregnen- 3α , 11β , 21 -triol, que se puede representar
por la Fórmula 5, donde R' tiene el significado ya cono-
cido.

El último compuesto 16α -alquil- $17(20)$ -pregnen- 3α ,
20 11β , 21 -triol, por acilación da 3α , 21 -diaciloxi- 16α -alquil-
 $17(20)$ -pregnen- 11 -ol, que puede identificarse por la Fór-
mula 6.

La hidroxilación del 3α , 21 -diaciloxi- 16α -alquil-
 $17(20)$ -pregnen- 11 -ol con tetróxido de osmio, en medio oxi-
25 dante, se traduce en formación de 16α -alquil- 3α , 11β , 17α ,
 21 -tetrahidroxi-pregnan- 20 -ona, cuya constitución se re-
presenta por la Fórmula 7, en la que R' es lo mismo que
en los anteriores casos.

La acetilación de la 16α -alquil- 3α , 11β , 17α , 21 -

- 7 NOV. 195



- 4 -

245396

tetrahidroxi-pregnan-20-ona da $3\alpha, 21$ -diaciloxa- 16α -alquil- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-pregnan-20-ona,, identificable por la F6rmula 8, donde R y R' tienen los significados ya dichos.

5 La 16α -alquil- $3\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrahidroxi-pregnan-20-ona, preparada como queda expuesto, se puede convertir f6cilmente en 16α -alquil- $17\alpha, 21$ -dihidroxi-4-pregnen-3, 11, 20-triona, del siguiente modo:

10 La 16α -alquil- $3\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrahidroxi-pregnan-20-ona se hace reaccionar con N-bromoacetamida, para formar 16α -alquil- $17\alpha, 21$ -dihidroxi-pregnan-3, 11, 20-triona. Acetilando este 6ltimo compuesto con anh6drido ac6tico en piridina, se obtiene 21-acetato de 16α -alquil- $17\alpha, 21$ -dihidroxi-pregnan-3, 11, 20-triona. Este compuesto se trata con bromo en 6cido ac6tico glacial y cloroformo, para producir 21-acetato de 16α -alquil-4-bromo- $17\alpha, 21$ -dihidroxi-pregnan-3, 11, 20-triona, que se somete a reacci6n con semicarb6cida para formar 16α -alquil- $17\alpha, 21$ -dihidroxi-4-pregnen-3, 11, 20-triona-3, 20-bis-semicarbazona, que, por reacci6n con bicarbonato pot6sico o hidr6xido pot6sico en metanol acuoso, da 16α -alquil- $17\alpha, 21$ -dihidroxi-4-pregnen-3, 11, 20-triona-3, 20-bis-semicarbazona; 6sta se hidroliza en medio 6cido, para obtener 16α -alquil- $17\alpha, 21$ -dihidroxi-4-pregnen-3, 11, 20-triona, que se esterifica, a fin de producir los correspondientes 21-6ster derivados.

25 La siguiente parte experimental ilustra en detalle algunos de los compuestos que se obtienen por el procedimiento de este invento y la manera de obtenerlo. Sin embargo, no se ha de entender limitado as6 el invento en su 6spiritu y alcance, pues para los entendidos en la mate-



ria es evidente que pueden introducirse muchas modificaciones de materiales y métodos sin salirse de la esfera del invento.

Preparación de 3 α -acetoxi-17 α ,21-dibromo-16 α -metil-pregnan-11,20-diona.

5

Se disuelven en 20 ml. de ácido acético glacial 3,46 g. de 3 α -acetoxi-16 α -metilpregnan-11,20-diona (preparada como antes se ha descrito), a temperatura ambiente. Se agrega una solución de 1 ml. de bromo en 5 ml. de ácido acético glacial, agitando, en un periodo de dos horas. Se deja reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente por espacio de dos horas, y se vierte luego en 300 ml. de agua de hielo. Después de refrigerar durante la noche, el producto que se separa de la solución se filtra y se lava hasta neutralidad con agua. El producto impuro, 3 α -acetoxi-17 α ,21-dibromo-16 α -metilpregnan-11,20-diona se recristaliza disolviéndolo en cloruro de metileno y agregando metanol, y funde a 227°C (con descomposición).

10

15

20

Análisis calculado para C₂₄H₃₄O₄Br₂: Br. 29,26.
Hallado: Br. 29,21.

La 3 α -acetoxi-16 α -metilpregnan-11,20-diona empleada como material de partida en este ejemplo puede prepararse por reacción de 3 α -acetoxi-16-pregnen-11,20-diona con yoduro de metilmagnesio en presencia de cloruro cuproso.

25

Preparación de ácido 3 α -hidroxi-16 α -metil-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oico.

Se disuelve en 20 ml. de etanol 3,0 g. de 3 α -acetoxi-17 α ,21-dibromo-16 α -metilpregnan-11,20-diona, y se someten a reflujo durante una hora con una solución de 12 g.



245396

de hidróxido potásico en 20 ml. de agua. La mezcla de
 reacción difásica refrigerada se vierte en 200 ml. de agua,
 y se extrae con tres porciones de 100 ml. de éter. El
 extracto etéreo se lava con agua, y se deseca sobre sulfa-
 5 to sódico. El éter se evapora hasta un volumen aproximado
 de 20 ml. Al enfriar, en la solución cristaliza ácido 3 α -
 hidroxi-16 -metil-11-oxo-17 (20)-pregnen-21-oico. Después
 de refrigerar, el producto se filtra y se lava con poco
 éter; así se obtiene 0,89 g. (44%), que funde a 215-223°C;
 10 $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{máx} \end{array} \right\} 2230 \text{ m}\mu \left| E_1^{1\%} \text{ cm. } 270.$

Preparación de 3 α -hidroxi-16 α -metil-17(20)-pregnen-21-oato
 de metilo.

Se suspende 0,83 g. de ácido 3 α -hidroxi-16 α -metil-
 11-oxo-17(20)pregnen-21-oico en 200 ml. de éter, y se agi-
 15 ta durante la noche con diazometano en exceso. El éter se
 elimina en vacío, y el residuo se disuelve en una mezcla
 de n-hexano caliente y acetona. Por reposo, cristaliza
 3 α -hidroxi-16 α -metil-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oato de me-
 tilo, en cantidad de 0,5 g.; punto de fusión, 80-90°C;
 20 $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} 2240 \text{ m}\mu; E_1^{1\%} \text{ cm. } 240; 6,06\mu \text{ (doble enlace).}$

Preparación de 16 α -metil-17(20)pregnen-3 α ,11 β ,21-triol.

Una solución de 7,4 g. de 3 α -hidroxi-16 α -metil-
 11-oxo-17(20)-pregnen-21-oato de metilo en 500 ml. de éter
 anhidro se añade, en atmósfera de nitrógeno, a una suspen-
 25 sión agitada de 3,5 g. de hidruro de litio y aluminio co-
 mercial en 200 ml. de éter anhidro. Se agita durante 19
 horas la mezcla de reacción, y el exceso del hidruro de
 litio y aluminio se descompone por adición de 500 ml. de

27 NOV. 1950



245396

éter saturado de agua. Se añaden 100 ml. más de agua y 100 ml. de ácido clorhídrico 2,5n. Se separa la capa acuosa, y la etérea se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. La evaporación del éter deja un residuo cristalino de 16 α -metil-17(20)-pregnen-3 α ,11 β ,21-triol, en cantidad de 6,86 g.; punto de fusión, 153-163°C. Una muestra recristalizada en éter y éter de petróleo fundió a 161-164°C; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$ no hay; i.r. 3,02 μ hidroxilo); 5,98 μ (doble enlace); no hay carbonilo.

10 Análisis calculado para C₂₂H₃₆O₃: C, 75,81; H, 10,41.
Hallado: C, 76,14; H, 10,60.

Preparación de 3,21-diacetoxi-16 -metil-17(20)-pregnen-11-ol.

Se acetilan durante la noche a temperatura ambiente 6,8 g. de 16 α -metil-17(20)-pregnen-3 α ,11 β ,21-triol en 18 ml. de piridina seca y 9 ml. de anhídrido acético; el exceso de este último se destruye añadiendo 5 ml. de agua. La mezcla de reacción se vierte en 100 ml. de agua, y se extracta con éter. El éter se lava con ácido clorhídrico normal, y luego con carbonato potásico diluido. La solución etérea desecada (sobre carbonato sódico) se evapora, para obtener 3,21-diacetoxi-16 -metil-17(20)pregnen-11-ol, en forma de vidrio sólido.

Preparación de 3 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregnan-20-ona.

Una solución de 6,85 g. de 3 α ,21-diacetoxi-16 α -metil-17(20)-pregnen-11-ol en 200 ml. de alcohol butílico terciario (con 0,03% de agua), que contiene 3 ml. de piridina seca, se hace reaccionar durante unas 45 horas con 191 mg. de tetraóxido de osmio (19,1 ml. de una solución al 1% en alcohol butílico terciario anhidro) y 1,3 g. de

7 NOV.



- 8 -

245396

peróxido de hidrógeno (16,5 ml. de una solución 2,3M en alcohol butílico terciario anhidro). Al final del periodo de reacción, se agrega una solución de 4,2 g. de sulfito sódico en 130 ml. de agua, y la mezcla se agita durante 5 30 minutos. Se separa el butanol terciario en vacío, y el residuo se extrae con cloruro de metileno. El extracto clorometilénico desecado, por evaporación, dió 5,53 g. de producto amorfo, 3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrahidroxi-16 α -metilpregnan-20-ona, que se reacetiló por la noche, a temperatura ambiente, con 25 ml. de piridina seca y 10 ml. de anhídrido acético. Los reactivos se separan en vacío, y el residuo se disuelve en éter. La solución etérea se lava con ácido clorhídrico 1,25 N, agua y solución saturada de bicarbonato sódico. La solución etérea desecada (sobre sulfato magnésico), al evaporar, da 5,0 g. de 3 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregnan-20-ona impura prueba positiva con azul de tetrazol).

La 3 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregnan-20-ona impura se disuelve en 50 ml. de cloruro de metileno, y se somete a cromatografía sobre 500 g. de Florisil. La columna se eluye con mezclas de cloruro de metileno y acetona. Del eluato de cloruro de metileno y acetona al 2% se obtiene 3 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregnan-20-ona; recristalizado en metanol, el compuesto fundió a 193,5-197,5°C. La autenticidad del producto se determinó por espectros infrarrojos y cromatograma sobre tira de papel. Rendimiento, 0,31 g. (una fracción solamente).

- 7 NOV. 19



- 9 -

245396

Preparación de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,11,20-triona.

A una solución de 6 g. de N-bromoacetamida cristalina en 116 c.c. de metanol, 1,8 c.c. de piridina y 6
5 c.c. de agua, se añaden 7 g. de 3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrahidroxi-16 α -metilpregnan-20-ona. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y a cubierto de la luz. Al final de este lapso, es considerable la cristalización, y se añaden 2,1 c.c. de alcohol alílico, para descargar
10 el exceso de N-bromoacetamida, seguidos de 2,2 c.c. de ácido clorhídrico 6n, para neutralizar la piridina. La cristalización se completaañadiendo lentamente 450 c.c. de agua. Después de madurar la mezcla en un baño de hielo durante una hora, el producto cristalino, 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metilpregnan-3,11-diona, se recupera por filtra-
15 ción, se lava con agua, y se deseca.

Se mezclan 5 g. de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metilpregnan-3,11-diona con 25,0 c.c. de anhídrido acético, y se añaden 1,6 c.c. de piridina como catalizador. La mezcla se agita a 50 $^{\circ}$ C durante tres horas, y se reemplaza entonces el baño calefactor por otro refrigerador. Mientras se ajusta cuidadosamente la temperatura a 45-50 $^{\circ}$ C, se agregan despacio 4,5 c.c. de agua con 9,5 c.c. de ácido acético glacial, para descomponer el exceso de anhídrido acético.
20 Después de agitar la mezcla una hora a 40-45 $^{\circ}$ C, para que la reacción sea completa, se agregan 250 mg. de polvo impalpable de cinc; se sigue agitando vigorosamente una hora, a 40-45 $^{\circ}$ C, para terminar la reducción de pequeñas porciones de bromocetonas molestas. Se separa el exceso
25 de cinc por filtración, después de enfriar a temperatura
30

-7 NOV.



- 10 -

245396

ambiente, y el producto, 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metilpregnan-3,11,20-triona, se cristaliza agregando con cuidado 150 c.c. de agua.

5 A 1 g. de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16-me-
tilpregnan-3,11,20-triona, disuelto en 20 ml. de cloro-
formo y 22,5 ml. de ácido acético glacial, a una tempe-
ratura de -55°C, se añaden dos gotas de una solución 0,010n
de bromuro de hidrógeno seco en ácido acético glacial. A
unos 3,80 ml. de bromuro de hidrógeno 0,010n en ácido acé-
10 tico glacial, a -55°C. se añaden 4,30 ml. de una solución
que contiene 4 g. de bromo en cloroformo, y la solución
resultante se agrega, durante unos diez minutos, a la so-
lución del esteroide, manteniendo alrededor de -55°C la
mezcla de reacción. Esta se deja reposar a -55°C durante
15 una media hora; se agrega una solución que contiene 25 g.
de acetato sódico en 30 ml. de agua, y la mezcla resultan-
te se agita durante unos cinco minutos. Se añaden enton-
ces 5 ml. de agua, y la mezcla acuosa se extracta con ace-
tato de etilo. El extracto etilacético se lava con solu-
20 ción acuosa de bicarbonato sódico hasta neutralidad, y lue-
go con agua, se deseca, y el disolvente se evapora en va-
cío. El material remanente se disuelve en 20 ml. de ace-
tona, y a la solución se añaden 2,5 g. de bromuro sódico
y 1 ml. de agua. La mezcla resultante se calienta a re-
25 flujo durante unas cinco horas; la mezcla de reacción se
enfria, y la acetona se evapora en vacío. El residuo se
extracta en éter; el extracto etéreo se lava con agua y se
deseca, y el disolvente se evapora hasta un volumen apro-
ximado de 10 ml.; se añade a esta solución éter de petró-
30 leo, y el material cristalino separado se recupera y dese-

245396

- 7 NO

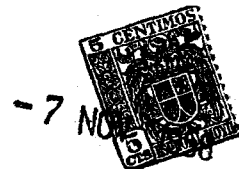


ca, para obtener aproximadamente 21-acetato de 4-bromo-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metilpregnan-3,11,20-triona.

Una mezcla de 4,8 g. de semicarbácida, 4,8 g. de 21-acetato de 4-bromo-16 α -metilpregnan-17 α ,21-diol-3,11,20-triona y 6,0 ml. de etanol, se calienta a reflujo, en contacto con una atmósfera de hidrógeno, por espacio de unos tres días; la solución reaccionante se evapora hasta pequeño volumen, se dilue con agua, y el material cristallino se recupera y purifica por recristalización en metanol acuoso, para obtener 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,11,20-triona-3,20-bis-semicarbazona.

Se disuelven 5 g. de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,11,20-triona-3,20-bis semicarbazona en una mezcla de 10,0 c.c. de benceno y 10,0 c.c. de hidróxido potásico 11,0n en metanol, y la solución se deja reposar a temperatura ambiente por espacio de unos diez minutos. La solución se acidifica luego con ácido acético, se evapora el benceno en vacío, y el residuo se recristaliza en acetato de etilo, para obtener 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,11,20-triona-3,20-bis semicarbazona.

Una mezcla de 6 g. de 17 α 21-dihidroxi-16 α -metilpregnen-3,11,20-triona-3,20-bis semicarbazona, 2,0 ml. de dimetil-formamida, 6,0 ml. de cloroformo y 15,0 ml. de ácido clorhídrico acuoso 10,0n, se calienta a reflujo durante unas tres horas. El sistema difásico resultante se enfría a unos 15°C, y se separan las capas. La acuosa se extrae con cloroformo, y los extractos clorofórmicos se reúnen con la solución inicial de cloroformo y dimetilformamida. La capa orgánica reunida se lava con una solución acuosa



245396

de bicarbonato sódico, y el cloroformo y la dimetilformamida de la capa orgánica reunida se reemplazan por acetato de etilo, mediante evaporación en vacío. Se agrega éter de petróleo, y la solución resultante se somete a cromatografía de reparto, sobre tierra de diatomáceas, empleando metanol acuoso como fase fija y benceno-cloroformo como fase móvil, para obtener 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,11,20-triona.

10

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende halogenar 3 α -aciloxi-16 α -alquiltpregnan-11,20-diona para formar la correspondiente 3 α -aciloxi-16 α -alquil-17 α 21-dihalo-pregnan-11,20-diona; hacer reaccionar este último compuesto con hidróxido de metal alcalino para formar ácido 16 α -alquil-3 α -hidroxi-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oico; tratar éste con un esterificante para producir éster alquílico del ácido 16 α -alquil-3 α -hidroxi-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oico; reducir dicho éster para formar 16 α -alquil-17(20)-pregnen-3 α ,11 β ,21-triol; acilar este último compuesto para obtener 3 α ,21-diaciloxi-16 α -alquil-17(20)-pregnen-11-ol; oxidar este último para formar 16 α -alquil-pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrahidroxi-pregnan-20-ona, y acilar este compuesto para producir 3 α ,21-diaciloxi-16 α -alquil-11 β ,17 α -dihidroxi-pregnan-20-ona.

2) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende hacer reaccionar 3 α -acetoxi-16 α -metilpregnan-11,20-diona con bromo para formar 3 α -acetoxi-17 α ,21-

27 NOV.



- 13 -

245396

- dibromo-16 α -metil-pregnan-11,20-diona; tratar este com -
puesto con hidróxido alcohólico de metal alcalino para
formar ácido 3 α -hidroxi-16 α -metil-11-oxo-17(20)-pregnen
21-oico; convertir este ácido para formar 3 α -hidroxi-16 α -
5 metil-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oato de metilo, por reac-
ción con diazometano; reducir el éster metílico con hi-
druro de litio y aluminio para formar 16 α -metil-17(20)-
pregnen-3 α ,11 β ,21-triol; acetilar este último compuesto
con anhídrido acético para formar 3 α ,21-diacetoxi-16 α -me-
10 til-17(20)-pregnen-11-ol; oxidar este último con tetraó-
xido de osmio y peróxido de hidrógeno para producir 16 α -
metil-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrahidroxi-pregnan-20-ona, y aceti-
lar este compuesto con anhídrido acético para obtener 3 α ,
21-diacetoxi-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregnan-20-ona.
- 15 3) Procedimiento para la obtención de esteroides
que comprende halogenar 3 α -aciloxi-16 α -alquiltpregnan-11,
20-diona para formar 3 α -aciloxi-16 α -alquil-17 α ,21-dihalo-
pregnan-11,20-diona.
- 20 4) Procedimiento para la obtención de esteroides
que comprende la reacción de 3 α -acetoxi-16 α -metilpregnan-
11,20-diona con bromo para formar 3 α -acetoxi-17 α ,21-dibro-
mo-16 α -metilpregnan-11,20-diona.
- 25 5) Procedimiento para la obtención de esteroides
que comprende la reacción de 3 α -aciloxi-16 α alquil-17 α ,21-
dihalo-pregnan-11,20-diona con hidróxido alcohólico de me-
tal alcalino para formar ácido 16 α -alquil-3 α -hidroxi-11-
oxo-17(20)-pregnen-21-pico.
- 6) Procedimiento para la obtención de esteroides
que comprende la reacción de ácido 16-alquil-3 α -hidroxi-

245396

-7 NOV.



11-oxo-17(20)-pregnen-21-oico con un esterificante para obtener éste alquílico de ácido 16 α -alquil-3 α -hidroxi-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oico.

5 7) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende la reacción de ácido 3 α -hidroxi-16 α -metil-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oico con diazometano para formar 3 α -hidroxi-16 α -metil-17(20)-pregnen-21-oato de metilo.

10 8) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende la reducción de éster alquílico de ácido 3-hidroxi-16 α -alquil-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oico con hidruro de aluminio y litio, en un disolvente inerte, para formar 16 α -alquil-17(20)-pregnen-3 α ,11 β ,21-triol.

15 9) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende la reducción de 3 α -hidroxi-16 α -metil-11-oxo-17(20)-pregnen-21-oato de metilo con hidruro de aluminio y litio, en un disolvente inerte, para formar 16 α -metil-17(20)-pregnen-3 α ,11 β ,21-triol.

20 10) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende acilar 16 α -alquil-17(20)-pregnen-3 α ,11,21-triol para formar 3 α ,21-diaciloxi-16 α -alquil-17(20)-pregnen-11-ol.

25 11) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende acetilar 16 α -metil-17(20)-pregnen-3 α ,11 β ,21-triol para formar 3 α ,21-diacetoxi-16 α -metil-17(20)-pregnen-11-ol.

12) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende oxidar 3 α ,21-diaciloxi-16 α -alquil-17(20)-pregnen-11-ol con tetraóxido de osmio y próxido de hidrógeno para formar 16 α -alquil-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrahidroxi-

245396

27 NOV



pregnan-20-ona.

5 13) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende oxidar $3\alpha, 21$ -diacetoxi- 16α -metil- $17(20)$ -pregnen- 11 -ol con tetraóxido de osmio y peróxido de hidrógeno para formar 16α -alquil- $3\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrahidroxipregnan-20-ona.

10 14) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende acilar 16α -alquil- $3\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrahidroxipregnan-20-ona para formar $3\alpha, 21$ -diaciloxi- 16α -alquil- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona.

15 15) Procedimiento para la obtención de esteroides que comprende acetilar $3\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrahidroxipregnan-20-ona para formar $3\alpha, 21$ -diacetoxi- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona.

15 16) Procedimiento para la obtención de esteroides.

Esta memoria consta de quince páginas escritas por una sola cara.

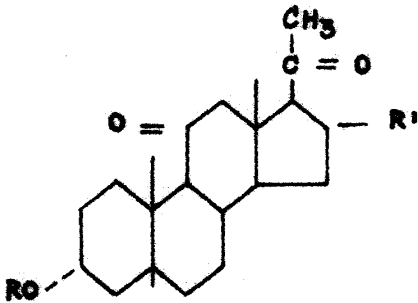
BARCELONA, 7 de Noviembre de 1958.

P. A.

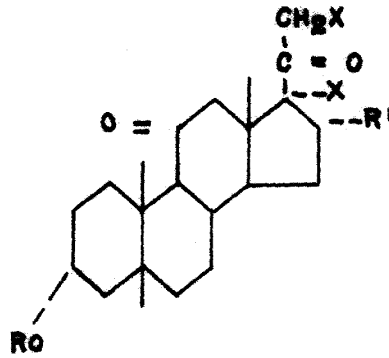
JOSE M. GIL
P. A.



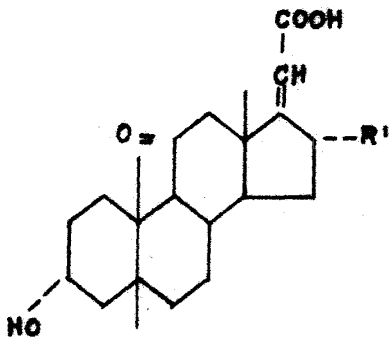
245396



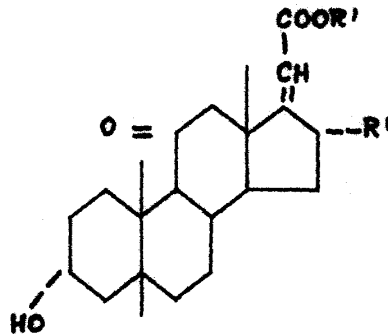
FORMULA 1



FORMULA 2

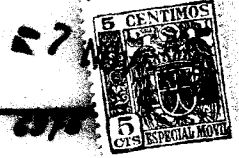


FORMULA 3

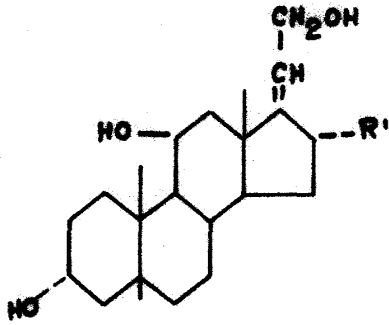


FORMULA 4

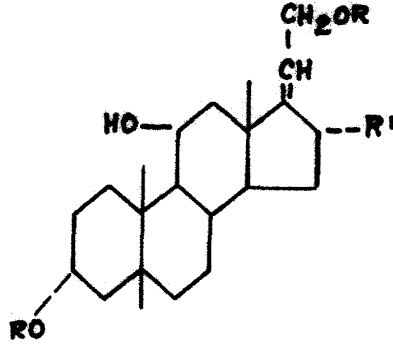
P.M.
JOSE M. SOLIS
P.P.



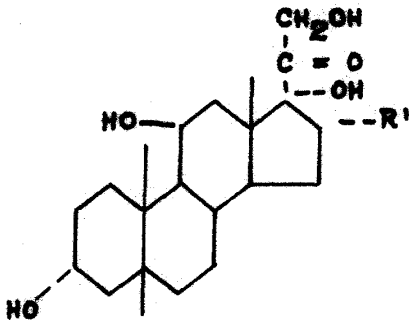
245396



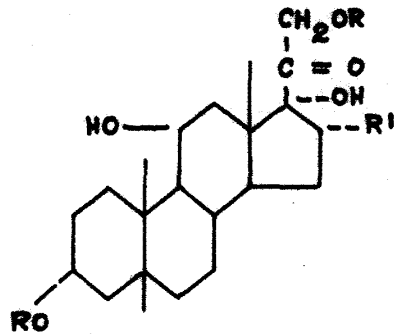
FORMULA 5



FORMULA 6



FORMULA 7



FORMULA 8

JOSE M. MOLINA
P. P.
[Handwritten signature]