

AÑO 1959

Expediente núm.



248944

# 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

Societá Farmaceutici Italia, de nacionalidad

italiana domiciliado en MILANO (Italia)

calle de Via F. Turati núm. 18

por:

«PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ESTEROIDES»

Nº 13732

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES



248944

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

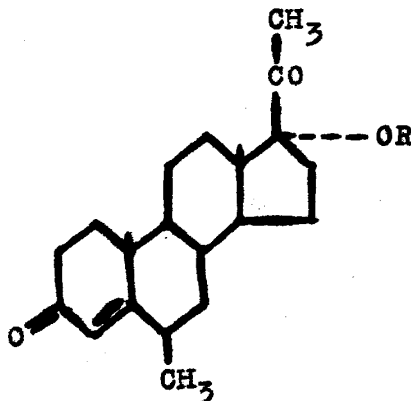
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ESTEROIDES", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILANO (Italia) Via F. Turati, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos esteroides dotados de gran actividad progestativa, superior a la de la progesterona, con administraci3n tanto oral como parent3rica, y a un procedimiento para obtenerles.

5. El invento proporciona compuestos que tienen la f3rmula general





23 69

248944

en la cual R es un átomo de hidrógeno o un radical acilo derivado de un ácido carboxílico alifático o cicloalifático que contiene 9 átomos de carbono a lo sumo, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, valérico, caproico, enántico, caprílico, ciclopentilpropiónico y ciclohexilacético.

5.

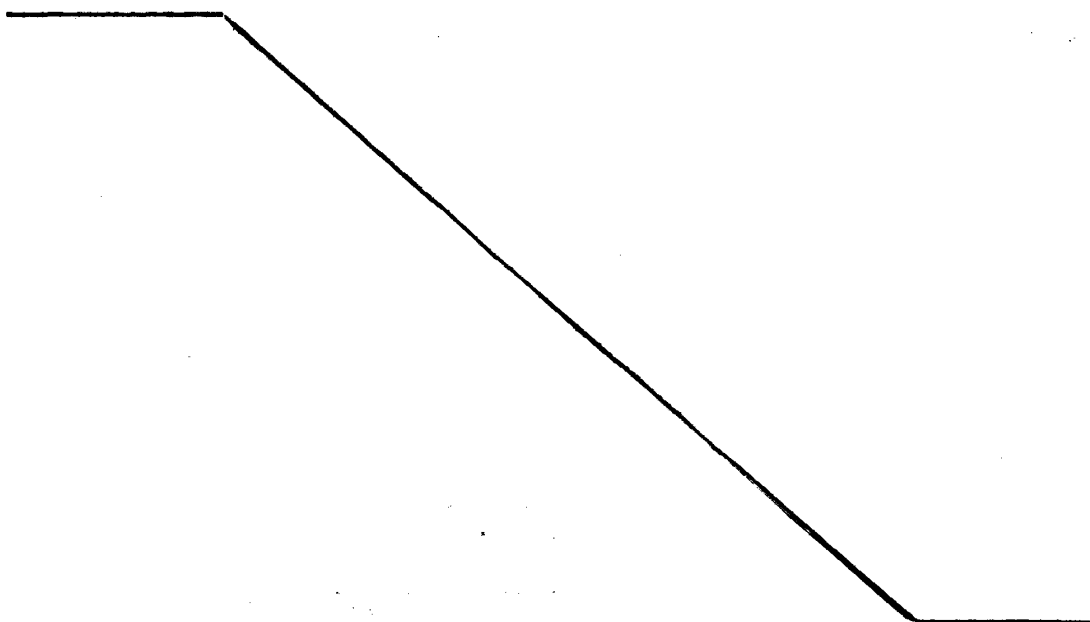
Compuestos particulares que proporciona este invento son la 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona, el acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona, el caproato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona, el enantato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona y el ciclopentilpropionato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona.

10.

El invento atañe además a un procedimiento para convertir el acetal de  $\Delta^5$ -pregnen-17alfa-ol-3,20-dion-bis-etilenglicol o el acetal de  $\Delta^5$ -pregnen-3beta,17alfa-diol-20-on-etilenglicol en 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona y ésteres de ésta.

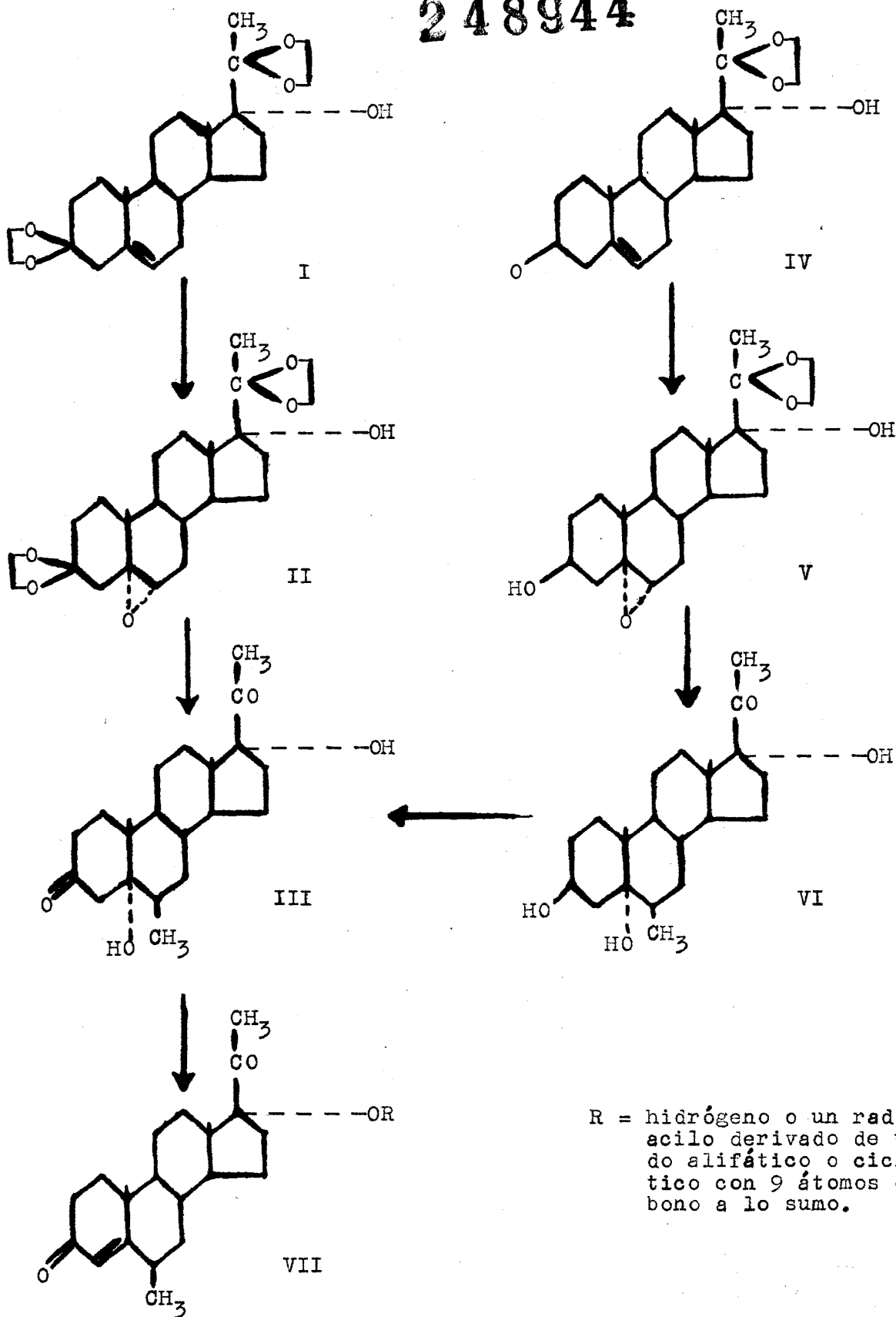
15.

El invento proporciona además un procedimiento para preparar 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona y ésteres de la misma que puede ilustrarse por medio del siguiente esquema:





248944



R = hidrógeno o un radical acilo derivado de un ácido alifático o cicloalifático con 9 átomos de carbono a lo sumo.



24844

- Así, puede disolverse  $\Delta^5$ -pregnen-17alfa-ol-3,20-diona-bis-etilenglicolacetal (I) en un disolvente orgánico y someterse a tratamiento con un perácido orgánico para suscitar la epoxidación del doble enlace en posición 5,6: de esta manera
5. se obtiene una mezcla de epóxidos alfa y beta, de la cual se recupera en la cristalización un epóxido 5alfa,6alfa más levogiratorio (II).
 

Por reacción del epóxido 5alfa,6alfa (II) con yoduro metílico de magnesio e hidrólisis consecutiva de los grupos
  10. 3,20-diacetal con ácido acético diluido y caliente se obtiene la 6beta-metil-alopregnan-5alfa,17alfa-diol-3,20-diona (III).
 

La dioldiacetona (III) puede prepararse, en otra alternativa, a base del acetal  $\Delta^5$ -pregnen-3beta,17alfa-diol-20-
  15. -ona-etilenglicólico (IV) por epoxidación del enlace doble en posición 5,6 con un perácido, reacción del epóxido 5alfa,6alfa (V) así obtenido con yoduro metílico de magnesio e hidrólisis consecutiva con ácido acético acuoso diluido, a fin de obtener la triolmonoacetona (VI); esta última, por oxidación con ácido crómico, da 6beta-metil-alopregnan-5alfa,17alfa-diol-3,20-
  20. -diona (III). Por tratamiento de (III) con álcalis fuertes se produce deshidratación con formación de un enlace doble 4,5 e isomerización simultánea del grupo 6beta-metilo a 6alfa-metilo, obteniéndose el compuesto 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona (VII, R = hidrógeno).
 

La 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona, por tratamiento con cloruros o anhídridos de ácidos alifáticos o ciclo-
  25. alifáticos con 9 átomos de carbono a lo sumo, en presencia de ácido p-toluensulfónico o en un disolvente inerte que contenga ácido p-toluensulfónico, y tratamiento subsiguiente con ácidos mi-
  30. nerales diluidos, con objeto de hidrolizar selectivamente el



248944

3-enolacilato que pueda haberse formado, da los ésteres 17 (VII, R = radical acilo).

5. El acetal glicólico de  $\Delta^5$ -pregnen-17alfa-ol-3,20-diona-bisetileno y el acetal glicólico de  $\Delta^5$ -pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona-etileno, que constituyen los compuestos de partida en el procedimiento a que se refiere este invento, pueden prepararse con facilidad: el primer compuesto, por un método descrito por S. BERNSTEIN, M. HELLER y S. STOLAR, "J. Am. Chem. Soc." 76, 5674, 1954; y el segundo, por un método descrito por
10. P. L. JULIAN, E. W. MEYER y I. RYDEN en la patente norteamericana 2.648.663 (a favor de Glidden Co) (C.A. 48, 7650, 1954).

15. Los pasos de I a II y de IV a V pueden efectuarse tratando los correspondientes acetales I y IV a 0°C con un perácido orgánico en una solución de un disolvente resistente a los perácidos. Perácidos adecuados son el ácido peracético, el ácido perbenzoico y el ácido perftálico. En calidad de disolventes pueden emplearse cloroformo, acetato de etilo o clorobenceno, o una mezcla de ellos. Después de lavado neutro de la solución orgánica y evaporación del disolvente puede obtenerse
20. directamente una mezcla de epóxidos alfa- y beta-5-6, en la cual la forma 5alfa,6alfa prevalecen más que la forma 5beta, 6beta; de esta mezcla, por cristalización de acetona, éter etílico, benceno u otro disolvente a propósito, se separan los epóxidos 5alfa,6alfa.

25. La conversión de los epóxidos (II) y (V) en derivados 6beta-metil-5alfa-hidroxi (III) y (VI), respectivamente, puede efectuarse por tratamiento con un exceso de yoduro metílico de magnesio e hidrólisis consecutiva con ácido acético diluido y caliente. La reacción con yoduro metílico de magnesio se efectúa de
30. preferencia a la temperatura ambiente en benceno o en otros hidro-



248944

carburos alifáticos o aromáticos y se termina en un plazo de cuatro a ocho horas.

5. Como que los grupos protectores del acetal son muy lábiles y pueden ser eliminados parcialmente durante el invento de aislamiento de los productos de reacción Grignard, se ha comprobado que es conveniente someter los productos de reacción brutos a la acción de ácido acético acuoso diluido e hirviente, en concentraciones variables de 50 a 90%, a fin de realizar la eliminación completa del grupo acetal protector y obtener directamente compuestos (III) y (VI). La oxidación del grupo hidroxilo en posición C-3 del compuesto (VI) para obtener la diol-diacetona (III) se efectúa convenientemente empleando ácido crómico en calidad de agente oxidante y ácido acético, o una mezcla de ácido acético y bicloruro de etileno, como disolvente, o bien una mezcla de ácido crómico, ácido sulfúrico y agua en acetona, actuando de preferencia a temperatura no superior a 0°C; la diol-diacetona (III) se aísla de preferencia por extracción con un disolvente orgánico y por cristalización de acetona.

10. La deshidratación de (III) e isomerización simultánea del grupo metílico C-6 de la posición 6beta a la posición 6alfa se efectúa por tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo con hidróxido potásico en solución de metanol. La 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-pregesterona (VII, R = hidrógeno) se cristaliza directamente de la solución después de neutralizar el hidróxido potásico con ácidos y concentrar a un pequeño volumen.

15. La esterificación del hidróxilo C-17alfa de (VII) (R = hidrógeno), a fin de obtener ésteres correspondientes a la fórmula general (VII) (R = un radical acilo), puede efectuarse por tratamiento con cloruros o anhídridos de ácidos alifáticos y cicloalifáticos con nueve átomos de carbono a lo sumo, en pre-

23 AB



248544

sencia de ácido p-toluensulfónico con disolvente inerte o sin él, como son el benceno o el tetueno; la temperatura empleada es de 80° a 125°C. El producto de reacción bruto se trata seguidamente con una solución diluida de ácido sulfúrico en metanol, a punto de ebullición, durante 1 a 2 horas, con objeto de hidrolizar selectivamente el acilato enólico que pueda haberse formado. Después de extracción del disolvente, evaporación y cristalización, pueden obtenerse los ésteres de la 6alfa-metil-17alfa-hidroxipregesterona, que tienen intensa actividad progestativa.

5.  
10.

La gran actividad progestativa de los compuestos obtenidos en virtud de este invento, sugiere su utilidad clínica para las siguientes condiciones: amenorrea primaria, dismenorrea funcional, hipooligomenorrea, esterilidad, hemorragias por persistencia folicular, menorragia, metrorragia, aborto habitual, peligro de aborto y acción antiovculatoria.

15.

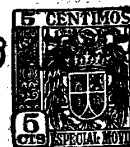
Los Ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar el invento.

E J E M P L O 1

20. 5alfa,6alfa-epoxi-alopregnan-17alfa-ol-3,20-diona-bis-etilenglicolacetal (II).

A una solución de 3 g de acetal glicólico del  $\Delta^5$ -pregnen-17alfa-ol-3,20-dion-bis-etileno (I), de punto de fusión 203-204°, en 50 cc de acetato de etilo y 20 cc de cloroformo y mantenida a 0°C, se agregaron 1,5 g de ácido perbenzoico en 21 cc de cloroformo. Se dejó reposar la mezcla reaccionante a 0°C durante 4 horas, se la lavó con solución al 10% de bicarbonato sódico, luego con agua hasta neutralidad y se evaporó el disolvente. Después de cristalizar de éter el residuo, se obtuvo seguidamente el acetal bis-etilenglicólico de la 5alfa,6alfa-

25.  
30.



248944

fa-epoxi-alepregnan-17alfa-ol-3,20-diona en cantidad de 1,2 g (II), punto de fusión 178-180°, (alfa)<sub>D</sub> = -52° (c = 1% en CHCl<sub>3</sub>).

La ulterior cristalización de acetona proporcionó agujas que fundieren a 210-212°C, (alfa)<sub>D</sub> = -62° (c = 1% en CHCl<sub>3</sub>).

- 5. ANALISIS: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>: C = 69,09 H = 8,81  
Hallazgo : C = 69,29 H = 8,31

E J E M P L O 2.

6beta-metil-alepregnan-5alfa,17alfa-diol-3,20-diona (III)

- 10. A una solución de 1,2 g de acetal bisetilenglicólico de 5alfa,6alfa-epoxi-alepregnan-17alfa-ol-3,20-diona (II), de punto de fusión 178-180°, en 100 cc de benceno anhidro, se agregaron 3 g de magnesio y 7,8 cc de yoduro metílico en 30 cc de éter anhidro. Se dejó reposar la mezcla reaccionante hasta el día siguiente a la temperatura ambiente y luego se la trató al reflujo durante una hora en baño de vapor. Después de refrigerar con hielo, se descompuso lentamente el exceso de reactivo Grignard con agua fría y una solución acuosa de cloruro amónico. Después de separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con benceno, se lavaron las soluciones combinadas de benceno con HCl 2n y luego con agua hasta neutralidad y se evaporó el disolvente. Se calentó el residuo durante 2 horas a 100°C con 14 cc de ácido acético acuoso al 90%. La solución refrigerada fué diluída con agua y extractada 3 veces con cloruro de metileno y luego se la lavó con carbonato sódico y agua hasta neutralidad. Después de evaporar el disolvente, se disolvió el residuo (0,8 g) en acetona y se obtuvo 6beta-metil-alepregnan-5alfa,17alfa-diol-3,20-diona (III), de punto de fusión 265-267°C.

- 25. ANALISIS: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>: C = 72,89 H = 9,45  
Hallazgo : C = 73,18 H = 9,38



23

EJEMPLO 3.

248944

acetal 5alfa,6alfa-epoxi-alepregnan-3beta,17alfa-diol-20-ona-20-etilenglicólico (V)

5. A una solución de 3 g de acetal  $\Delta^5$ -pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona-20-etilenglicólico (IV) en 5 cc de cloroformo puro y refrigerada a 0°C, se agregaron en un período de 10 minutos 32 cc de solución de ácido perbenzóico que contenía 52,8 g per cc de perácido. Se mantuvo la solución a 0°C durante 6 horas, se vertió en un embudo separador, se la lavó con agua, con carbonato sódico y luego otra vez con agua hasta neutralidad. El residuo (3,1 g) que quedó después de la evaporación del disolvente fué recristalizado del éter y dió agujas (2,1 g) de punto de fusión 244-245°C, (alfa)<sub>D</sub> = 59° (c = 1,17% en dioxano).
10. ANALISIS: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>: C = 70,37 H = 9,24  
Hallazgo : C = 70,18 H = 9,32
- 15.

EJEMPLO 4.

acetal 5alfa,6alfa-epoxi-alepregnan-3beta,17alfa-diol-20-ona-20-etilenglicólico (V)

20. A una solución de 5 g de acetal  $\Delta^5$ -pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona-20-etilenglicólico (IV) en 800 cc de cloroformo y enfriada a -10°C se la trató con 15 cc de una solución de 3,5 moles de ácido perácetico y luego se la dejó reposar durante 7 horas a temperatura inferior a 0°C. A continuación se la vertió en 1 litro de agua que contenía 5% de bisulfito sódico y 5% de carbonato sódico y se lavó hasta neutralidad el extracto de cloroformo. La recristalización del residuo del benceno dió agujas (2,1 g) que fundieron a 238-245°C. No hubo descenso alguno del punto de fusión al mezclar con el producto del Ejemplo 3.
- 25.

23 ABR.



EJEMPLO 5.

248944

6beta-metil-alopregnan-3beta,5alfa,17alfa-triol-20-ona (VI)

5. A 22 g de doladuras de magnesio se agregaron a porciones 6l cc de yoduro metálico y 400 cc de éter anhidro. Se trató la mezcla al reflujo durante una hora en una corriente de nitrógeno; luego se añadieron 400 cc de benceno y se destiló completamente el disolvente, siempre en una corriente de nitrógeno seco. Al reactivo Grignard remanente, enfriado con un baño de hielo y sal, se agregó una solución caliente de 8 g de
10. acetal 5alfa,6alfa-epoxi-alopregnan-3beta,17alfa-diol-20-ona-20-etilenglicólico (V) en 800 cc de benceno, bastante rápidamente, a fin de evitar la cristalización de la substancia durante la adición de la solución. Se removió la mezcla durante 4 horas, luego se la dejó en reposo durante la noche. Se agregó luego 1
15. kg de agua helada que contenia 10 g de NH<sub>4</sub>Cl y se removió la mezcla durante una hora. Se lavaron los extractos bencénicos con HCl diluido, luego con solución al 4% de bicarbonato sódico y luego con agua hasta neutralidad. El residuo oleoso y amarillo que quedó después de la evaporación del disolvente fué
20. disuelto en 100 cc de ácido acético acuoso al 80% y se removió durante 2 horas a 100°C. Se extraje el producto de la reacción con cloruro de metileno, se le lavó con carbonato sódico, luego con agua hasta neutralidad y se evaporó el disolvente. El residuo, después de cristalización de la acetona, dió agujas
25. de 6beta-metil-alopregnan-3beta,5alfa,17alfa-triol-20-ona (VI) (2,1 g) de punto de fusión 237-238°C, (alfa)<sub>D</sub> = + 8° (c = 1% en diexano).

ANALISIS:	Calculado para C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> :	C = 72,49	H = 9,96
	Hallazgo	: C = 72,12	H = 10,31



23

248944

E J E M P L O 6.

6beta-metil-alepregnan-5alfa,17alfa-diol-3,20-diena (III)

5. A una solución de 1,5 g de 6beta-metil-alepregnan-3beta,5alfa,17alfa-triol-20-ona (VI) en 300 cc de acetona y mantenida a  $-10^{\circ}\text{C}$  se agregaron, con agitación, 3,5 cc de una solución de ácido crómico en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  diluído preparada de la manera siguiente: se disolvieron 226 g de ácido crómico en 400 cc de agua y 230 cc de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado y luego se diluyó con agua hasta 1 litro. Se dejó reposar la solución a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 7 horas
10. y luego se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con bisulfito sódico y a continuación con bicarbonato sódico hasta neutralidad y se evaporó el disolvente. El residuo, por cristalización de acetona, dió agujas de 6beta-metil-alepregnan-5alfa,17alfa-diol-3,20-diena (III) de punto de fusión  $265-267^{\circ}\text{C}$ . Punto de fusión al mezclar con el producto del Ejemplo 2:  $265-267^{\circ}\text{C}$ .
- 15.

E J E M P L O 7.

6alfa-metil-17alfa-hidroxipregesterona (VII, R = H)

20. Se suspendieron en 300 cc de metanol 0,5 g de 6beta-metil-alepregnan-5alfa,17alfa-diol-3,20-diena (III); a esta suspensión se agregó, a la temperatura ambiente, una solución de 1 g de KOH en 10 cc de agua y 50 cc de metanol. Se dejó reposar la mezcla durante 20 horas bajo nitrógeno a la temperatura ambiente, removiéndola de cuando en cuando. Luego se neutralizó la solución con ácido acético y se evaporó el metanol casi por completo.
25. Se extrajo el residuo con cloruro de metileno, se lavó con agua el extracto orgánico y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en metanol y se le dejó cristalizar, con lo que dió agujas de 6alfa-metil-17alfa-hidroxipregesterona (0,250 g) (VII, R = H), de punto de fusión  $234-235^{\circ}\text{C}$ ,  $(\alpha)_D^{20} = +70^{\circ}$  (c = 1% en dioxano) -  $\epsilon_{242} = 15.000$ .
- 30.



23 AB

248944

ANALISIS: Calculado para  $C_{22}H_{32}O_3$ : C = 76,70 H = 9,36  
Hallazgo : C = 76,61 H = 9,55

E J E M P L O 8.

acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiestero (VII, R =  $COCH_3$ )

5.

0,500 g de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiestero se calentaron durante 30 minutos en un baño de vapor con 5 cc de anhídrido acético y 15 mg de hidrato del ácido paratoluensulfónico. Se mantuvo la solución a la temperatura ambiente durante 4 horas y luego se la concentró en el vacío. Después de añadir hielo, se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos y a continuación se extrajo por tres veces con acetato de etilo. Se lavó el extracto con 10% de solución de bicarbonato sódico y luego con agua. El residuo que quedó después de la destilación del

10.

disolvente se sometió al reflujo durante 1 hora con 330 cc de metanol, 4,2 cc de agua y 2,1 cc de ácido sulfúrico, a fin de saponificar el acetato 3-enólico que pudiera hallarse presente. Se concentró la solución, luego se la diluyó con agua y se extrajo con acetate de etilo. Se lavó el extracto con agua hasta neutralidad y se evaporó el disolvente. El residuo, después de recrystalizar del éter de petróleo, dió 0,380 g de acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiestero (VII, R =  $COCH_3$ ), de punto de fusión  $197-199^\circ$  y  $\xi_{241} = 13.900$ .

15.

20.

E J E M P L O 9.

caproate de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiestero (VII, R =  $CO(CH_2)_4CH_3$ )

25.

0,500 g de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiestero se introdujeron en un matraz que contenía 20 cc de tolueno anhidro, 1 g de anhídrido caproico y 20 mg de hidrato del ácido paratoluensulfónico. Se calentó la mezcla a  $100^\circ C$ , con agitación, y

30.



248944

luego se la mantuvo a la temperatura ambiente durante 48 horas.

Se agregaron 1 cc de piridina y 5 cc de agua y se removió la mezcla durante 1 hora. Luego se la vertió en agua y se extrajo con tolueno. Se separó la solución de tolueno, se lavó con solución de carbonato sódico y luego con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo fué disuelto en 300 cc de metanol que contenía 2 cc de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 6 cc de agua y se le sometió al reflujo durante 2 horas. Se neutralizó la solución con bicarbonato sódico y, después de evaporar en parte el disolvente, se extrajo con benceno. El extracto bencénico se lavó con agua y se evaporó el disolvente. El residuo, después de cromatografía, dió capreato oleoso de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona (VII, R = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>).

- 5.
- 10.


E J E M P L O 10.

- 15. enantato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona (VII, R = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)

Se convirtió 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona (VII, R = H) en el 17-enantato (VII, R = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 9 para el capreato correspondiente, empleando anhídrido enántico en lugar de anhídrido capreico.

- 20.

E J E M P L O 11.

ciclo-pentilpropionato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona (VII, R = COCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- )

- 25. La esterificación de la 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona (VII, R = H) con anhídrido ciclo-pentilpropiónico se efectuó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 9 para el anhídrido capreico.

E J E M P L O 12.

- 30. Actividad farmacológica



# 248944

El efecto progestativo se determinó en conejos inmaturos, de menos de 1000 g de peso, imprimados con estradiol antes del ensayo, según la prueba de McPHAIL (J. Physiol. 83, 145 -1934-). La actividad en la anhidrasa carbónica endometrial se determinó por la prueba de LUTWAK MANN y ADAMS (J. End. 15, 43 -1947-).

Los resultados se resumen en la tabla que sigue:

ESTEROIDE	Método de administración	Dosis total mg	Índice de proliferación	Anhidrasa carbónica endometrial U/g
Acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona	subcutáneo	0,062	3,8	124,4
	<u>per os</u>	0,125	2,4	64
		0,250	3,4	71,4
		1	3,7	—
Progesterona	subcutáneo	0,5	2,4	90,5
		1	3,8	138
		5	1,8	57,3
	<u>per os</u>	10	2,8	—
		20	3,4	127,6
17alfa-acetoxiprogesterona	<u>per os</u>	2	1,5	59
		5	2,4	62,9

Los datos de esta tabla demuestran que el acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona es unas 15 veces más activo que la progesterona cuando se administra por vía subcutánea; y cuando se administra per os, es 3,6 veces más activo que la progesterona administrada subcutáneamente, 75 veces más

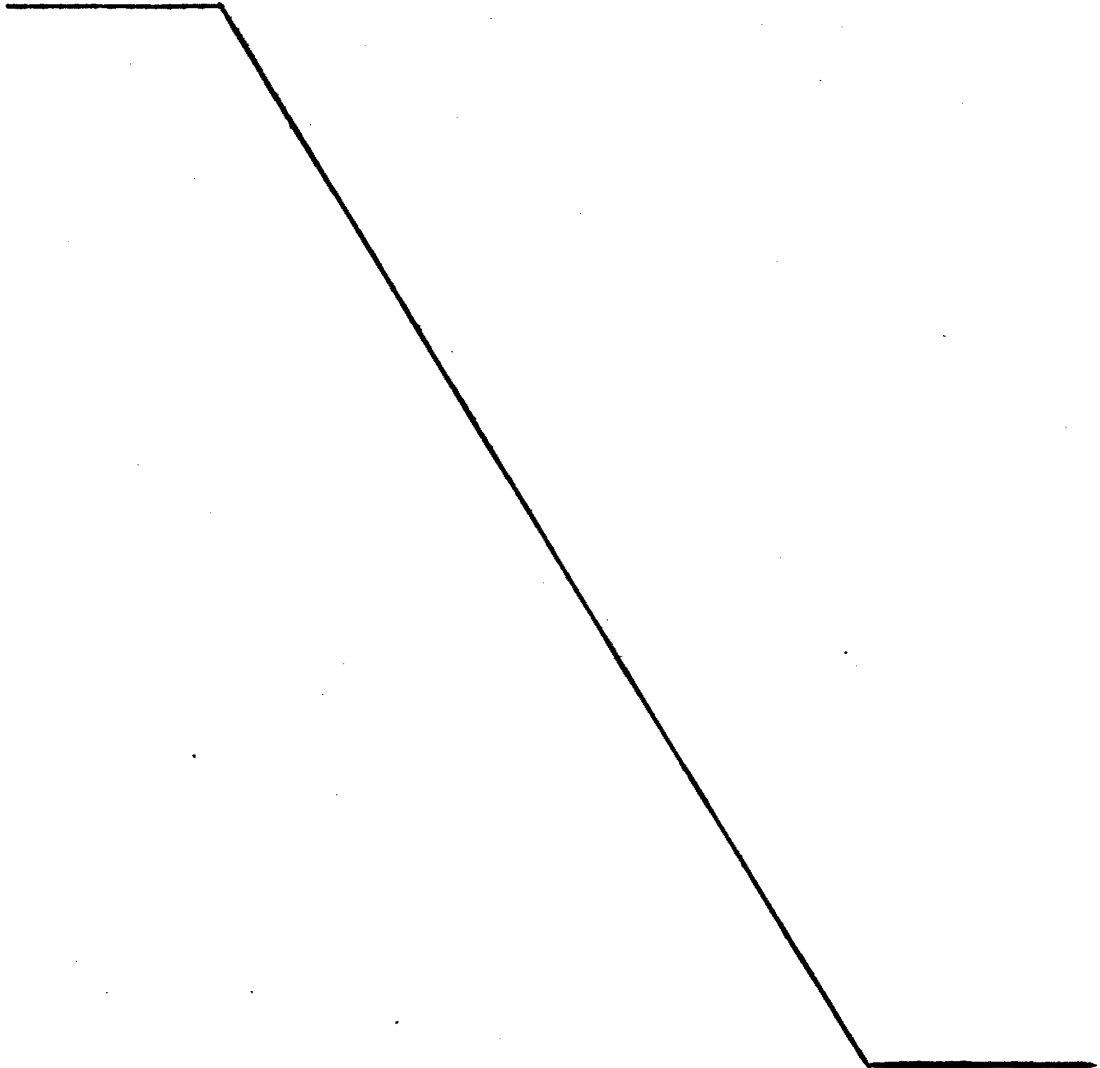


23 AB

248944

activo que la etinilttestosterona administrada per os y 40 veces más activo que la 17alfa-acetoxiprogesterona administrada per os.

5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 10.



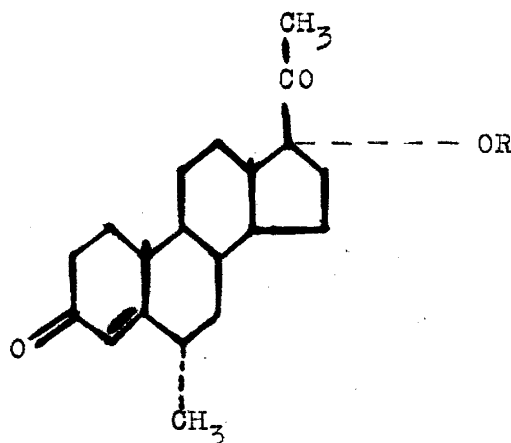


248944

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad inglesa núm. 12 998 del 24 de Abril de 1958:

5. 1. Procedimiento para la producción de la 6-alfa-metil-17-alfa-hidroxiprogesterona y de ésteres de la misma que presentan actividad progestativa más elevada que la de la progesterona, tanto en administración subcutánea como oral, de fórmula general



10. en la que R está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos y cicloalifáticos que contienen hasta, e incluso 9 átomos de carbono, cuyo procedimiento comprende transformar  $\Delta^5$ -pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona-bis-etilenglicolcetal, o  $\Delta^5$ -pregnen-3-beta,17-alfa-diol-20-ona-etilenglicolcetal, en una mezcla de
15. alfa- y beta-5,6-epóxidos, separar los 5-alfa,6-alfa-epóxidos



248044

transformar dichos epóxidos en la 6-beta-metil-alopregnan-5-  
-alfa,17-alfa-diol-3,20-diona y en la 6-beta-metil-alopregnan-  
-3-beta,5-alfa,17-alfa-triol-20-ona respectivamente, y transfor-  
mar estos compuestos en la 6-alfa-metil-17-alfa-hidroxiprogesterona y sus ésteres.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende disolver  $\Delta^5$ -pregnen-17-alfa-ol-3,20-diona-bis-etilenglicolcetal, o  $\Delta^5$ -pregnen-3-beta,17-alfa-diol-20-ona-etilenglicolcetal, en un disolvente perácidoresistente, seleccionado del grupo consistente en acetato de etilo, cloroformo, clorobenceno, o sus mezclas, epoxidar el enlace doble en posición 5,6 con un un perácido orgánico, seleccionado del grupo consistente en ácido peracético, perbenzoico y monoperftálico, a una temperatura de 0°C durante 4-8 horas, para que resulte una mezcla de alfa- y beta-epóxidos de la que los alfa-epóxidos pueden ser aislados por cristalización.

10.

15.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende tratar 5-alfa,6-alfa-epoxi-alopregnan-17-alfa-ol-3,20-diona-bis-etilenglicolcetal y 5-alfa-,6-alfa-epoxi-alopregnan-3-beta,17-alfa-diol-20-ona-bis-etilenglicolcetal con yoduro de magnesio metílico en un disolvente inerte como benceno o éter etílico, o su mezcla, y entonces hidrolizar con ácido acético diluído caliente, para obtener la 6-beta-metil-alopregnan-5-alfa,17-alfa-diol-3,20-diona y la 6-beta-metil-alopregnan-3-beta,5-alfa,17-alfa-triol-20-ona respectivamente.

20.

25.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende oxidar la 6-beta-metil-alopregnan-3-beta,5-alfa,17-alfa-triol-20-ona con ácido crómico en ácido acético, o con ácido crómico y ácido sulfúrico en solución de acetona, para obtener la 6-beta-metil-alopregnan-5-alfa,17-alfa-diol-3,20-diona.

30.

240044

23



5. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende deshidratar e isomerizar la 6-beta-metil-alopregnan-5-alfa,17-alfa-diol-3,20-diona con hidróxido potásico en solución metanólica para obtener la 6-alfa-metil-17-alfa-hidrox progesterona.

10. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar la 6-alfa-metil-17-alfa-hidroxi-progesterona con el cloruro o anhídrido de un ácido alifático o cicloalifático que contiene hasta, e incluso nueve átomos de carbono en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico, en presencia o ausencia de un disolvente inerte como benceno o tolueno, a temperaturas entre 80 y 125°C, hidrolizar selectivamente la parte de acilato 3-enólico producida con ácido sulfúrico diluido en ebullición, durante dos horas en metanol, para obtener los ésteres de 6-alfa-metil-17-alfa-hidroxiprogestero-  
15. na.

7. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos esteroides.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Abril de 1959.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

JANE ISEAN MIRELLAN

tr: SB.  
rm.