



297137

297137

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17ALFA-ETOXI-
-6-CLORO-6-DEHIDRO-PROGESTERONA", a favor de la firma
alemana E. MERCK, A.G., residente en DARMSTADT (Alemania).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que la 17alfa-etoxi-6-cloro-
6-dehidro-progesterona hasta ahora desconocida, posee
un efecto progestativo sorprendente, Así, en el ensayo de
Clauberg, en los conejos, es doblemente activa que
5. el compuesto más fuerte hasta ahora conocido,
la 17alfa-acetoxi-6-cloro-dehidro-progesterona.

El efecto progestativo extraordinariamente eleva-
do del derivado acetoxi citado es inesperado y debe sor-
prender particularmente en cuanto que no lo muestran los
10. compuestos análogos de esta serie. Así, por ejemplo el

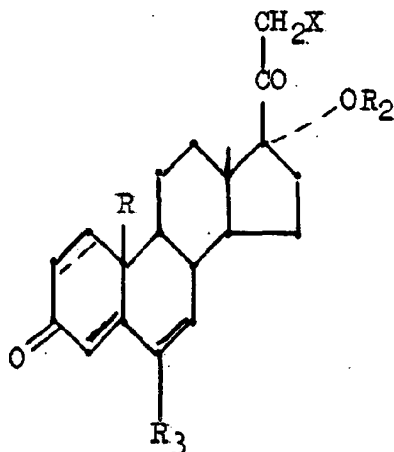


297137

hamólogo inferior más próximo, la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-metoxi-pregesterona muestra solamente 1/10 del efecto del compuesto 17-acetoxi, el homólogo superior más próximo, la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-propoxi-progesterona, solamente 1/14.

5.

En la descripción de patente estadounidense 3.098.860, ya es de inferir, en forma completamente general, un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general:



10.

en la que entre otras:

R también puede ser metilo,

R₂ también puede ser etilo,

R₃ también puede ser cloro, y

X también puede ser hidrógeno.

15.

En esta descripción de patente también se refiere que, en los compuestos de la fórmula general anterior, existen propiedades progestativas, sin embargo ni el compuesto especial, cuya preparación forma el objeto de la presente in-



297137

- 2 -

vención, ni su efecto progestativo sorprendente están descritos en esta patente estadounidense, aunque se indica explícitamente, por ejemplo la preparación de la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-metoxi-progesterona arriba citada, solo

5. debilmente activa progestativamente.

El compuesto especial 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona era por tanto nuevo, en el día de la solicitud de la presente invención, en el sentido patentable. En particular, tampoco podía prever el técnico en ninguna forma las propiedades extraordinariamente valiosas y avanzadas del nuevo compuesto.

10.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona, que consiste en que se etila en posición 17 la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona, o se trata la 17alfa-etoxi-6-cloro-7-hidroxi-progesterona, con agentes que desdoblan agua o se deshidrogena en posición 6,7 la 17alfa-etoxi-6-cloro-progesterona o se trata la 17alfa-etoxi-6-cloro-5-pregnen-3beta-ol-20-ona con agentes oxidantes o se sitúa en libertad el (los) grupo(s) ceto alterado(s) funcionalmente en posición 3 y/o 20 de un esteroide sustituido correspondiente.

15.

20.

La 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona utilizada como producto de partida, para la 17-etilación es obtenible por introducción de un doble enlace en posición 6,7 en la 6-alfa-cloro-17alfa-hidroxi-progesterona o por deshidratación de la 6-cloro-7,17-alfa-dihidroxi-progesterona. Son agentes de etilación adecuados, el cloruro de etilo, el bromuro de etilo y en especial el yoduro de etilo. En la esterificación se trabaja a tem-

25.

30.



297137

peratura ambiente o a temperatura algo elevada bajo agitación, de preferencia con un exceso de haluro etílico en presencia de óxido de plata o carbonato de plata recién precipitados. Se utiliza ventajosamente un

5. disolvente polar inerte, como formamida, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico. El tiempo reaccional asciende aproximadamente a 1-30 horas.

El producto final de acuerdo con la invención también se puede obtener mediante deshidratación de la 10. 17alfa-etoxi-6-cloro-7-hidroxi-progesterona. Puede entrar en consideración como materia de partida, de preferencia el isómero 6beta-cloro-7alfa-hidroxi. Este compuesto es obtenible mediante esterificación en posición 17 de la 6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona y adición subsiguiente de ClOH en el doble enlace 6,7; esta adición se 15. puede realizar mediante epoxidación y a continuación desdoblamiento del anillo de óxido con ácido o mediante tratamiento del compuesto 6-dehidro con cloruro de cromilo.

Para la deshidratación de la 17alfa-etoxi-6- 20. cloro-7-hidroxi-progesterona son practicamente utilizables todos los agentes de desdoblamiento de agua usuales. En la mayoría de casos basta para el desdoblamiento de agua, la adición de un ácido fuerte, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluolsulfónico, ácido 25. bromhídrico, ácido fosfórico, o también ácido polifosfórico. Como disolventes pueden entrar en consideración los usuales, como ácido acético, cloroformo, cloruro de metileno, etiléster acético y acetona. Se obtienen resultados especialmente buenos con ácido clorhídrico en cloroformo 30. o con una mezcla de ácido clorhídrico y ácido acético



297137

- glacial. Sin embargo, también conduce en buen rendimiento al producto final deseado, el tratamiento con cloruro de tionilo en presencia de una base terciaria, por ejemplo en presencia de piridina, collidina, lutidina, quino-
leina o trietilamina. El desdoblamiento de agua transcurre a temperatura entre 0° y el punto de ebullición del disolvente utilizado, y para lo cual se requieren tiempos reaccionales entre 15 minutos y varios días. Las dos de los reactivos utilizados no son críticas.
5. Sin embargo se deben elegir condiciones de reacción suaves, de forma que no se desdoble el grupo etoxi en posición 17. Así se evitan adecuadamente temperaturas elevadas, en caso de que se utilice para el desdoblamiento del agua ácidos minerales fuertemente concentrados.
10. En sustancia no es necesario aislar la 17alfa-etoxi-6-cloro-7-hidroxi-progesterona. Así, también es posible transformar primero la 17alfa-etoxi-6-dehidro-progesterona, mediante tratamiento con un perácido, en el 6alfa,7alfa-óxido y transformar este con ácido clorhídrico sobre el derivado 6beta-cloro-7alfa-hidroxi en la 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona deseada.
15. Como perácidos se utiliza uno de los perácidos orgánicos usuales, como ácido peracético, ácido peroxitrifluoacético, ácido monoperftálico, o ácido perbenzoico, y como disolvente se utiliza de preferencia cloroformo, tetracloruro de carbono u otro hidrocarburo halogenado, y además éter, tetrahidrofurano, dioxano. La temperatura de reacción adecuada se halla entre -5°C y la temperatura ambiente.
20. El desdoblamiento del óxido se efectúa en ácido
- 25.
- 30.



297137

- acético glacial, dioxano, tetrahidrofurano, un alcohol terciario, como tercibutanol, cloroformo o mezclas de estos disolventes, a cuyo efecto también se puede adicionar una dosis adecuada de agua. El desdoblamiento
5. del óxido se efectúa ventajosamente a temperaturas entre 0° y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, y por lo general finaliza después de 1-12 horas. Si se trabaja con las condiciones de ácido usuales en tales desdoblamientos de epóxido, se forma
10. la 17alfa-etoxi-6beta-cloro-7alfa-hidroxi-progesterona. La mezcla reaccional se deja reposar a temperatura ambiente durante un largo tiempo (desde unas 4 horas a 7 días) o se calienta durante un tiempo breve adecuado, o se utiliza para el desdoblamiento del anillo de óxido, el ácido
15. clorhídrico en concentración elevada, y así se puede efectuar inmediatamente a continuación la deshidrogenación. Cuando en el desdoblamiento de óxido se añade adicionalmente una amina terciaria, se efectúa el desdoblamiento de agua en la misma mezcla reaccional a tempe-
20. raturas bajas y tras tiempos de reacción cortos y se obtiene asimismo directamente la 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona. Son aminas adecuadas, por ejemplo la piridina, la collidina, la lutidina, la quinoleina, o la trietilamina. Por supuesto, también es posible adic-
25. cionar un clorhidrato de una de tales aminas, por ejemplo clorhidrato de piridina, ya que se forma sin más, bajo las condiciones de reacción, el clorhidrato correspondiente.

También es posible transformar en primer lugar la 17alfa-etoxi-6-dehidro-progesterona con cloruro de

30. cromilo para llegar al compuesto 6-beta-cloro-7alfa-hidroxi.



297137

Para ello se disuelve de preferencia, el material de partida en un disolvente orgánico inerte, como ácido acético glacial, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano. La temperatura reaccional no es crítica y puede hallarse entre el punto de congelación y el punto de ebullición del disolvente utilizado; sin embargo se obtienen los rendimientos más elevados a temperatura entre -19 y $+10^{\circ}\text{C}$. Igualmente puede variar ampliamente el tiempo de reacción y se halla entre 15 minutos y 24 horas. El cloruro de cromilo se utiliza de preferencia en exceso; es especialmente favorable el empleo de 2-5 moles por mol de esteroide de partida. La 17alfa-etoxi-6beta-cloro-7alfa-hidroxi-progesterona obtenida, puede aislarse, y deshidratarse como anteriormente. Es más sencillo efectuar la deshidrogenación en la forma que la solución reaccional bruta se trata directamente con ácido, de preferencia ácido clorhídrico. Además, se puede añadir la mezcla reaccional por ejemplo a una mezcla de ácido clorhídrico y ácido acético y a continuación calentar a temperaturas entre 50° y 100°C , durante algún tiempo, aproximadamente de $1/2$ a 4 horas. De esta forma se obtiene directamente el producto final deseado.

Además es posible obtener la 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona, al deshidrogenar en posición 6,7 el compuesto correspondiente saturado en posición 6. Esto se puede efectuar, por ejemplo en cloranilo. Esta reacción se realiza en caliente, eventualmente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, de preferencia en presencia de un disolvente inerte, como



297137

benceno, toluol, xilol, cloroformo, cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol, tercibutanol, alcohol amílico terciario, tetrahidrofurano o ácido acético glacial. El reactivo se utiliza por lo general en la relación molar 1:1, sin embargo un exceso no es perjudicial.

5.

Una variante de esta 6,7-deshidrogenación consiste, en que se trata un éter enólico de la 17alfa-etoxi-6-cloro-progesterona con 2,3-dicloro-5,6-dician-benzoquinona u otra benzoquinona apropiada. Como éteres enólicos son

10.

adecuados el éter enólico alquílico, cicloalquílico, arílico o aralquílico, y de preferencia aquellos que se derivan de alcanoles inferior, por ejemplo el éter enólico de etilo. De preferencia se trabaja en un disolvente inerte en presencia de una dosis catalítica de un

15.

ácido y a temperatura entre -40 y +100°C. La reacción finaliza por lo general después de 25 minutos a unas 24 horas. Son ejemplo de otras quininas adecuadas, la tetracloro-ortobenzoquinona, la 2,3-difluoro-p-benzoquinona, la 2,3-dibenzoil-p-benzoquinona, la 2,3-dician-p-benzoquinona y

20.

similares. La quinona se sitúa en dosis lo más posible equimoleculares, ya que un exceso conduce a una mezcla de 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroides y 3-ceto- $\Delta^{1,4,6}$ -esteroides.

25.

Son disolventes adecuados para esta clase de deshidrogenación, el tetrahidrofurano, el éter, el dioxano, los hidrocarburos, como el benceno, el toluol, el xilol, los alcoholes inferiores, como el tercibutanol, el ácido clorhídrico, el cloroformo, el cloruro de metileno y el cloruro de etileno. Pueden utilizarse como catalizador, ácidos minerales y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluolsulfónico,

30.



287137

ácido acético, o ácido propiónico. Se obtienen resultados óptimos en una temperatura reaccional de 0° C y un tiempo de reacción de unos 30 minutos. Bajo las condiciones ácidas de la reacción se desdobra el éter enólico y se obtiene directamente la 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona deseada, que puede aislarse de la mezcla reaccional según métodos usuales. El éter enólico utilizado como material de partida, se puede preparar a partir de la 17alfa-etoxi-6-cloro-progesterona, por ejemplo mediante tratamiento de este compuesto con éster etílico del ácido ortofórmico.

Además, se llega a la 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona, al tratar con agentes oxidantes la 17alfa-etoxi-6-cloro-5-pregnen-3beta-ol-20-ona. Este compuesto es obtenible por ejemplo mediante acetilación parcial de la 17alfa-hidroxipregnenolona en posición 3, eterificación en posición 17, adición de cloro en el doble enlace y tratamiento con una base, por ejemplo hidróxido sódico, con lo que se efectúa simultáneamente la dehidrohalogenación y saponificación. Son agentes de oxidación adecuados, la benzoquinona en presencia de un alcoholato de aluminio, como isopropilato de aluminio o tercibutilato de aluminio, bajo las condiciones de una oxidación de Oppenauer o bi-óxido mangánico. Este último se utiliza a temperatura ambiente, de preferencia en éter de petróleo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno o acetona.

El nuevo compuesto puede además obtenerse,



237137

- al partir de un esteroide, que ya posee todos los sustituyentes del producto final deseado, pero que contiene en forma alternada funcionalmente el grupo ceto en posición 3 y/o 20. El grupo ceto puede existir, por ejemplo, como grupo cetal, tiocetal, de enamina, éter enólico, acilato enólico o como éter tienólico. Son especialmente adecuados como material de partida los etilencetales, por ejemplo, el 3,20-bis-etilencetal de la 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona. De las enaminas utilizables como material de partida, son especialmente adecuadas aquellas, que contienen como radical amínico el radical de una amina cíclica o alifática inferior. Como éteres enólicos, pueden entrar en consideración, sobre todo, éteres alquilénolicos inferiores, por ejemplo el éter etilénólico, como enolacilatos, los enolacetatos. Aquellas enaminas, éteres enólicos y enolacilatos, en los que es alterado el grupo 3-ceto, pueden existir como compuesto $\Delta^{2,4,6}$ o como, $\Delta^{3,5,7}$. El (los) grupo(s) ceto de estos compuestos pueden ponerse en libertad mediante tratamiento con agentes ácidos, por ejemplo, con ácidos minerales, o con ácido p-toluolsulfónico. Además, se trabaja ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, como por ejemplo benceno, acetato de etilo, o metanol. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente. Sin embargo, es preferible trabajar bajo calentamiento. Se parte siempre de esteroides con grupos ceto alterados funcionalmente, cuando se precisa todavía la introducción de los otros sustituyentes existentes en la molécula para
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



297137

el bloqueo previo del (de los) grupo(s) ceto en posición 3 y/o 20.

- La 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona, puede colocarse en mezcla con portadores usuales de medicamentos en la medicina humana o veterinaria.
5. Como sustancias portadoras, pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entra en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, sacarosa, almidón, estearato de magnesio, talco, baselina, colessterina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica pueden utilizarse además, pastillas o grageas, para la aplicación tópica pomadas o cremas, que están eventualmente esterilizadas o que están tratadas con materias auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o humectantes, o sales para influir en la presión osmótica o con sustancias tampón. La 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona se administra de preferencia en dosificaciones entre 0,1 y 50 mg., en especial entre 1 a 10 mg.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 1.

- 2 g de 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona, se disuelven en 40 cc de dimetilformamida, se tratan con 20 cc de yoduro etílico y 4 g de óxido
- 30.



297137

- de plata recién elaborado y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación se trata con 150 cc de cloroformo y se succiona. Tras reiterados lavados del residuo con cloroformo, se concentran los filtrados de cloroformo reunidos en vacío hasta sequedad. El residuo se fija en benceno y se cromatografía en gel silíceo. La 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona bruta es recristalizada en éter. Punto de fusión 208-210°C. (alfa)²⁰ ± 83,7° (cloroformo); λ_{max} 284 milimicras, $E_{1\%}^{1cm}$ 573.
5. Si se utiliza como disolvente, en lugar de la dimetilformamida, el sulfóxido dimetílico, se alcanzan iguales resultados.
10. El material de partida puede prepararse de la forma siguiente:
15. Una solución de 10 g de 17alfa-hidroxi-6alfa-7alfa-óxido-progesterona, obtenida mediante tratamiento de 6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona con ácido perbenzoico y 2 cc de piridina en 500 cc de benceno, se calienta hasta ebullición bajo agitación en un matraz provisto de separador de agua. Bajo paso constante de ácido clorhídrico se hierve la mezcla durante tres horas. De vez en cuando se elimina el agua separada. La solución se enfría, se neutraliza con agua y solución de bicarbonato sódico mediante agitación, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona bruta así obtenida es recristalizada en etanol. Punto de fusión 212-214°C., (alfa)²⁰ ± 68° (dioxano).
- 20.
- 25.
- 30.



E J E M P L O 2.

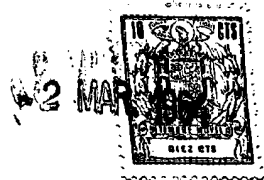
297137

5. En una solución de 1 g de 17alfa-etoxi-6alfa,
7alfa-óxido-progesterona (obtenida de la 6-dehidro-
17alfa-hidroxi-progesterona mediante eterificación
con yoduro etílico y a continuación oxidación con
ácido monopereftálico) y 0,2 cc de piridina en 50 cc
de benceno se hace pasar, bajo agitación constante
y ebullición a reflujo con separación de agua, áci-
do clorhídrico durante 3 horas. Tras la refrigera-
ción la solución se lava hasta neutralidad mediante sa-
cudimiento con agua y solución de bicarbonato sódico, se
seca sobre sulfato sódico, se concentra y se fil-
tra sobre gel silíceo. Tras la evaporación, el resi-
duo es recristalizado en éter. Se obtiene el mismo
producto que en el ejemplo 1.

E J E M P L O 3.

20. 1 g de 17alfa-etoxi-6beta-cloro-7alfa-hidroxi-
-progesterona, se cede a una mezcla de 50 cc de
acetato de etilo y 5 cc de ácido clorhídrico con-
centrado y se calienta a 50°C durante 4 horas. A
continuación se vierte la solución en agua y se ex-
trae con cloroformo. El extracto orgánico se lava con
25. agua, se evapora hasta sequedad y se recristaliza
el residuo en éter. Se obtiene el mismo producto
que en el ejemplo 1.

30. Se obtienen iguales resultados, cuando no se
calienta la mezcla reaccional, pero se deja en reposo a tem-
peratura ambiente durante 116 horas. El producto de par-
tida se puede preparar de la forma siguiente:



297137

5. a) 2 g de 17alfa-etoxi-6-dehidro-progesterona en 130 cc de cloroformo se enfrían a 0° C y se tratan con una solución de 5 equivalentes de mol de cloruro de cromo en 20 cc de cloroformo. La mezcla se agita y se deja reposar a 6° C durante 3 horas. Luego se vierte en 500 cc de agua y se extrae con éter. El extracto de éter se lava sucesivamente con agua, solución de bisulfito sódico, y de nuevo con agua y se evapora hasta sequedad. La recristalización del residuo en acetato de etilo da la 17alfa-etoxi-6beta-cloro-7alfa-hidroxi-progesterona deseada.

15. b) 2 g de 17alfa-etoxi-6-alfa,7alfa-óxido-progesterona se disuelven en 50 cc de dioxano y se tratan con 2 cc de ácido clorhídrico concentrado. Tras 24 horas de permanencia a temperatura ambiente, se vierte la mezcla en agua, se extrae con éter y se acaba como se indica bajo a). Se obtiene el mismo producto.

20. EJEMPLO 4.

25. 3 g de 17alfa-etoxi-6-cloro-progesterona se disuelven en 100 cc de alcohol terciámilico, se tratan con 1,7 g de cloranilo y se calienta a reflujo durante 7 horas. A continuación se destila en vacío la mayor parte del disolvente; el residuo se fija en cloroformo, se lava con lejía de sosa 0,1n fría, con ácido sulfúrico diluido y con solución de bicarbonato sódico, y se seca. Tras evaporación hasta sequedad, es recristalizado el residuo en éter. Se obtiene el mismo producto que en el ejemplo 1.

30.

297137



El producto de partida es obtenible, según el método descrito en el ejemplo 1, a partir de la 6-cloro-17alfa-hidroxi-progesterona y yoduro etílico.

EJEMPLO 5.

5.

Se enfría a 0°C una solución de 1 g de 3,17alfa-dietoxi-6-cloro-3,5-pregnadien-20-ona en 20 cc de tetrahidrofurano y se trata con 1,05 equivalentes molares de 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona y 100 mg de ácido p-toluolsulfónico. La mezcla obtenida se agita a 0°C durante 30 minutos, se filtra la hidroquinona precipitada y se adicionan a los filtrado 100 cc de cloruro de metileno. La solución orgánica se filtra sobre gel síliceo, se concentra hasta sequedad y el residuo recristaliza en éter. Se obtienen el mismo producto que en el ejemplo.1.

10.

15.

El material de partida se obtiene de la forma siguiente:

20.

una suspensión de 1 g de 17alfa-etoxi-6alfa-cloro-progesterona en 7,5 cc de dioxano exento de agua y de peróxido se trata con 1,2 cc de éster etílico del ácido ortofórmico recién destilado y 0,8 g de ácido p-toluolsulfónico. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y la solución obtenida se deja reposar otros 30 minutos. Se adicionan 0,8 cc de piridina y a continuación agua, el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca con aire. La recristalización en acetona/hexano da la 3,17alfa-dietoxi-6-cloro-3,5-pregnadien-20-ona.

25.

30.



297137

- 2 MAR 1964

EJEMPLO 6.

5. 2 g de 3,20-bis-etilencetal de 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona se disuelven en 300 cc de metanol y se tratan con 5 cc de ácido sulfúrico al 5%. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se vierte en agua, se extrae con éter y se seca el extracto de éter con sulfato sódico. Tras evaporación del éter se purifica cromatográficamente en gel silíceo el producto bruto. Se obtienen 0,6 g de 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona de punto de fusión 208-210°C.

10. El producto de partida se obtiene mediante eterificación del 3,20-bis-etilencetal de 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxiprogesterona con yoduro etílico.

15. EJEMPLO 7.

20. 3 g de 17alfa-etoxi-6-cloro-3beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona se disuelven en 150 cc de toluol absoluto, se tratan con 18 g de p-benzoquinona y se destilan en vacío unos 30 cc de toluol. Se añaden 3 g de terciobutilato de aluminio. La mezcla se hierve a reflujo durante 1 hora bajo cierre de la humedad y luego se destila con vapor de agua. El residuo se trata con 10 cc de ácido sulfúrico 1n y se agota con éter reiteradamente. La fase orgánica bien lavada con solución de carbonato sódico y agua fría, se seca con sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Tras purificación cromatográfica sobre gel silíceo y recristalización en éter, se obtiene 1,1g de 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona de punto de fusión. 208-210°C.

25.

30.

297137



N O T A

Descrito el objeto de la presente invención se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana Nº M 59.457 IVb/120 del 3 de enero de 1964.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona, caracterizado porque la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona se etila en posición 17 en forma de por sí conocida, o se trata la 17alfa-etoxi-6-cloro-7-hidroxi-progesterona con
10. agentes que desdoblan agua o se deshidrogena en posición 6,7 la 17alfa-etoxi-6-cloro-progesterona, o se trata la 17alfa-etoxi-6-cloro-5-pregnen-3beta-ol-20-ona con agentes
15. oxidantes o se sitúa en libertad en(los) grupo(s) ceto alterado(s) funcionalmente en posición 3 y/o 20 de un esteroide sustituido correspondiente.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxi-progesterona se eterifica en presencia de óxido de plata o de carbonato de plata con un haluro de etilo en un disolvente polar inerte, como formamida, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo.

3. Procedimiento para la preparación de 17alfa-etoxi-6-cloro-6-dehidro-progesterona.

297137



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a - 2 MAR 1968

E. MERCK, A.G.

p.a.

JANIE ISERN MIRALLES

P.P.