



(11) *Número de Publicação:* PT 680970 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07J007/00 A C07J053/00 B
C07J071/00 B A61K031/56 B

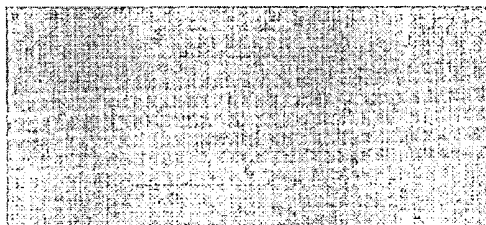
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.04.28	(73) <i>Titular(es):</i> WYETH FIVE GIRALDA FARMS, MADISON, NEW JERSEY 07940 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1994.05.05 US 239187	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.11.08	(72) <i>Inventor(es):</i> ROBERT DEMPSTER MITCHELL US MICHAEL WILLIAM WINKLEY US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.11.29	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* MEDROGESTONA

(57) *Resumo:*

MEDROGESTONA



DESCRIÇÃO

"MEDROGESTONA"

O presente invento relaciona-se com medrogestona, particularmente com novos processos usados para a sua preparação e novos intermediários úteis nestes processos.

Medrogestona (6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona) é um progestogénio conhecido útil na terapêutica de substituição hormonal para indução e restabelecimento de ciclos menstruais normais (ciclos irregulares, amenorreia secundária, oligoamenorreia, etc.), assegurando um descolamento endometrial regular e fazendo parar e controlando sangramento uterino disfuncional (menorragia, metrorragia, etc.). Medrogestona tem sido usada isoladamente e juntamente com tratamento sequencial com estrogénios.

Medrogestona (6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona) é convencionalmente preparada pela reacção de Grignard de brometo de metilmagnésio com 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-17 α -metil-17 β -carbometoxiandrostan-6-ona para se obter 3 β ,5 α ,6 β -tri-hidroxi-6 α ,17 α -dimetil-17 β -carbometoxiandrostan-6-ona. Após posterior reacção com brometo de metilmagnésio, obtem-se a correspondente pregnan-20-ona. A pregnan-20-ona produzida é oxidada com ácido crómico 8N a fim de proporcionar 5 α ,6 β -di-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-3,20-diona a qual é convertida em medrogestona por desidratação catalisada por ácido (Patente dos E.U.A. No. 3.170.936 Exemplos 3-6). Este processo leva à produção de três impurezas que equivalem a cinco por cento do produto. Estas impurezas podem ser removidas da medrogestona com uma certa dificuldade e com custos adicionais consideráveis. Assim, o evitar a produção destes

subprodutos durante a produção de medrogestona irá proporcionar um método marcadamente melhorado para o fabrico deste valioso composto medicinal.

Considera-se correntemente que os três contaminantes principais formados durante a preparação de medrogestona são: (1) 6,17 α -dimetil-17 β -isopropenilandrosta-4,6-dien-3-ona (produzida por metilação do grupo 17 β -metoxicarbonilo para dar origem ao substituinte 17 β -1-hidroxi-1-metiletilo o qual é desidratado juntamente com os grupos 5 α - e 6 β -hidroxilo pelo processo convencional catalisado com ácido no passo final de produção); (2) 6-metileno-17 α -metilpregn-4-eno-3,20-diona e (3) 6,17 α -dimetilpregna-6,8(14)-dieno-3,20-diona, cada uma das quais é formada como produtos de rearranjo da desidratação catalisada com ácido do intermediário 5 α ,6 β -di-hidroxi.

De acordo com este invento, é proporcionado um processo para a produção de 6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona que compreende (a) isolamento de monometalonato de 3 β ,5 α ,6 β -tri-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-20-ona a partir da solução de um produto de reacção de Grignard de 3 β ,5 α -di-hidroxi-17 α -metil-17 β -carbometoxiandrostan-6-ona e um haleto de metilmagnésio por deslocação do solvente com metanol;

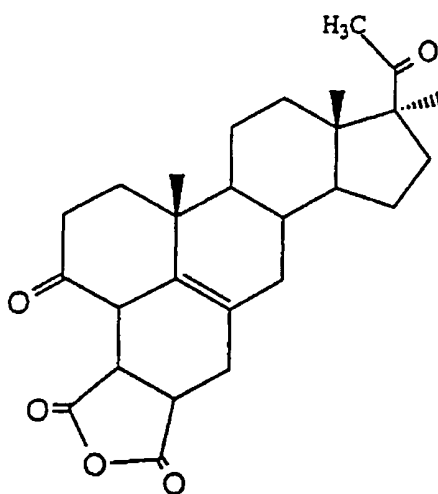
(b) oxidação de monometalonato de 3 β ,5 α ,6 β -tri-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-20-ona para se obter 5 α ,6 β -di-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnano-3,20-diona;

(c) desidratação de 5 α ,6 β -di-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnano-3,20-diona em condições alcalinas para se obter 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-4-eno-3,20-diona;

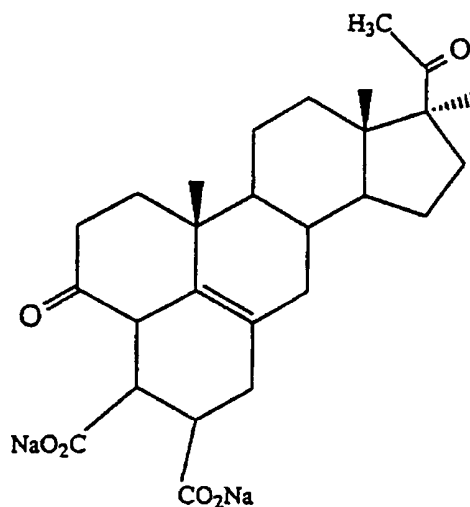
(d) desidratação de 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-4-eno-3,20-diona com eterato de trifluoreto de boro a temperaturas de reacção e de

processamento abaixo de cerca de 65°C;

e (e) isolamento de 6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona a partir do subproduto dieno, 6-metileno-17 α -metilpregn-4-eno-3,20-diona, presente na mistura do produto de reacção do passo (d) por reacção com anidrido maleico para se obter:



hidrolisando o aducto Diels-Alder na presença de uma base para formar um sal do ácido dicarboxílico, por exemplo um sal da fórmula



e separando do sal por separação de fase aquosa a partir de um solvente não aquoso contendo 6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

O presente invento proporciona particularmente processo (a) e processo (d) tomados isoladamente ou em combinação com um ou mais dos processos acima mencionados.

Verificou-se actualmente que, ao forçar 3 β ,5 α ,6 β -tri-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-20-ona a partir da solução da reacção resultante da metilação de 3 β ,5 α -di-hidroxi-17 α -metil-17 β -carbometoxiandrostando-6-ona em condições de Grignard e secagem do produto cristalino assim formado, foi obtido um solvato monometanol estável livre de impurezas metiladas. Além disso, controlo cuidadoso de desidratação de 5 α ,6 β -di-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-3,20-diona em condições alcalinas, por exemplo, na presença de metanol, proporciona o novo intermediário 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona com bons rendimentos, o qual, diferentemente de 5 α ,6 β -di-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-3,20-diona, é rapidamente cristalizado a partir de alcanóis inferiores (por exemplo metanol, etanol, isopropanol) para proporcionar produto intermediário puro. Mesmo sem posterior purificação, aparece muito pouca impureza com este novo intermediário, e é suficientemente puro para ser submetido directamente a posterior desidratação para dar origem a medrogestona. Se a conversão de 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona em medrogestona for realizada com ácido de Lewis, eterato de trifluoreto de boro, em vez dos agentes mais convencionais tais como SOCl₂/piridina, POCl₃/piridina ou MsCl/Et₃N/DMAP/CH₂Cl₂, serão praticáveis temperaturas de reacção abaixo de cerca de 65°C e isomerização para 6,17 α -dimetilpregna-6,8(14)-dieno-3,20-diona será amplamente evitada. A medrogestona, preparada de acordo com este invento, pode conter uma quantidade identificável de 6-metileno-17 α -metilpregn-4-eno-3,20-diona a qual é

rapidamente removida por reacção da impureza (dieno) com anidrido maleico (dienófilo) para produzir o aducto Diels-Alder o qual pode então ser hidrolisado na presença de uma base para proporcionar o sal de ácido dibásico o qual é facilmente removido do produto desejado por extracção aquosa. A medrogestona produzida de acordo com o processo deste invento apresenta uma intensidade HPLC na ordem dos 99,2% com um teor total de impurezas de cerca de 0,08%, desse modo proporcionando um agente terapêutico puro.

O novo processo deste invento é ilustrado pelos exemplos que se seguem:

EXEMPLO 1

3 β ,5 α ,6 β -Tri-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-20-ona

A uma solução 3M de cloreto de metilmagnésio em tetra-hidrofurano (1,777 l, 5,33 moles) mais 50 ml de tetra-hidrofurano usada como uma enxaguadela de transferência, sob uma atmosfera de azoto arrefecido até 0-5°C foi adicionada uma pasta de 3 β ,5 α -di-hidroxi-17 α -metil-17 β -carbometoxiandrostan-6-ona (200 g, 0,528 mole) em tetra-hidrofurano (1,52 l) durante um período de 30 minutos, mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de 25°C. A adição da pasta fluida foi completada com uma enxaguadela de tetra-hidrofurano (120 ml). A temperatura da mistura da reacção agitada vigorosamente foi levada até 60°C. Após aproximadamente uma hora a solução escura ficou espessa e a agitação tornou-se difícil. Após aproximadamente duas horas a mistura da reacção tornou-se numa pasta fluida cinzenta agitável e foi mantida a 60°C durante um total de dezanove horas. A mistura foi arrefecida até 0-5°C. e uma solução de cloreto de amónio (176,0 g) em água (700 ml) foi adicionada cuidadosamente durante um período de uma hora, mantendo-se entretanto a

temperatura abaixo de 30°C. À pasta fluida resultante foi adicionada água (880 ml) e a mistura foi agitada durante dez minutos. À mistura arrefecida foram adicionados 500 ml de ácido clorídrico 12N durante um período de quinze minutos, mantendo-se entretanto a temperatura entre 15 e 20°C. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente (23-27°C) durante uma hora. As duas fases transparentes resultantes foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução salina saturada a 80% (2 x 480 ml). A fase orgânica foi lavada uma terceira vez com solução salina saturada a 80% (480 ml) e o pH desta terceira lavagem foi ajustado para pH 7 durante a lavagem com solução de bicarbonato de sódio a 5%. A mistura resultante de fases orgânicas e aquosas foi filtrada para remover qualquer material restante e as fases foram separadas de novo. A fase orgânica (3.200 ml) foi destilada para 1.200 ml. A destilação foi continuada adicionando-se entretanto metanol (2,400 l) gota a gota para se manter o volume a 1.200 ml removendo-se entretanto azeotropicamente a maior parte do solvente tetra-hidrofurano. A pasta de cristais resultante em metanol foi deixada arrefecer até 30°C durante um período de 30 minutos sendo então arrefecida até 0-5°C durante um período de 30 minutos. Após quarenta e cinco minutos a 0-5°C os cristais foram recolhidos num filtro e foram lavados com metanol a 0- °C (2 x 200 ml). Secagem sob vácuo de bomba de óleo a 45-50°C, durante duas horas deu origem a 3β,5α,6β-tri-hidroxi-6α,17α-dimetilpregnan-20-ona sob a forma de um monometanolato estável, com 99% de pureza, p.f. = 235,0-240,5°C. Cromatografia Líquida de Pressão Elevada estabeleceu a pureza deste produto como: Concentração = 101,6% e Impureza = 0,82%.

EXEMPLO 2

5α,6β-Di-hidroxi-6α,17α-dimetilpregnan-3,20-diona

A uma suspensão agitada do composto produzido no Exemplo 1

(75,0 g, 0,183 mole) em acetona (750 ml) arrefecida até 0-5°C num banho de gelo/acetona, foram adicionados 158 ml (0,422 moles) de uma solução 2,67 M de reagente de Jones [Reagents for Organic Synthesis, Wiley Interscience, vol. 1, page 142, 1967], mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de 10°C, durante um período de uma hora. A adição ficou completa com uma lavagem (8 ml) de água. A mistura resultante foi agitada a 0-5 °C até a reacção ficar completa (cerca de duas horas) tal como é avaliado por cromatografia de camada fina em placas de gel de sílica GF₂₅₄ (E. Merck) com clorofórmio-metanol (100:8) como agente de desenvolvimento (visualização por carbonização superficial com ácido sulfúrico). A mistura verde agitada foi neutralizada até pH 2,5 por adição gota a gota de aproximadamente 210 ml de hidróxido de sódio a 6% p/p mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de 5°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante meia hora. Foi adicionada água (565 ml) e a mistura foi extraída com diclorometano (450 ml e 225 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados três vezes com água acidificada [em primeiro lugar, com 565 ml de H₂O aos quais foram adicionados 30 ml de HCl 12N; em segundo lugar, com 300 ml de H₂O aos quais foram adicionados 15 ml de HCl e em terceiro lugar, com 300 ml de H₂O aos quais foram adicionados 15 ml de HCl]. A fase orgânica foi lavada com água (300 ml) e o pH da fase aquosa foi ajustado durante a lavagem até um valor de 7 com solução de NaHCO₃ a 10%. A solução de diclorometano foi lavada mais uma vez com água (300 ml) e o pH da lavagem foi avaliado quanto a neutralidade. A solução foi destilada até um volume de 300 ml de modo a obter-se uma pasta fluida espessa de cristais. Tolueno (150 ml) foi adicionado para levar o volume até 450 ml. A mistura foi destilada e o volume foi mantido a 450 ml pela adição gota a gota de tolueno (300 ml). Quando todo o tolueno tinha sido adicionado o volume foi reduzido até 300 ml e a pasta fluida agitada foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente durante um período de duas horas. Após agitação da pasta à temperatura ambiente durante 2 horas, os cristais foram recolhidos num filtro e foram lavados com tolueno a 0-5°C (3 x 55

ml). Secagem a 65°C durante 18 horas deu origem a 63,70 g (92,7% do valor teórico) de 5 α ,6 β -di-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-3,20-diona sob a forma de um produto amarelo pálido, tendo um ponto de fusão de 234,8-237,2°C dec. Este produto, com 95,5% de pureza por HPLC, foi considerado suficientemente puro para conversão em 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona.

EXEMPLO 3

6 β -Hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona

Uma mistura do composto produzido no Exemplo 2 (620,00 g), metanol (8,00 l) e 500 ml de NaOH 5N foi agitada mecanicamente e aquecida sob refluxo (69-70°C. sob uma atmosfera de azoto durante uma hora. A solução resultante foi deixada arrefecer até 65°C. e foi mantida a essa temperatura adicionando-se entretanto água (3.250 ml) durante um período de 35 minutos. A pasta fluida de cristais resultante foi arrefecida até 20°C. durante um período de uma hora. Os cristais brancos foram recolhidos num filtro e lavados consecutivamente com metanol-água 3:7 (3 x 1 l) e água (2 x 1 l). Secagem a 80-90°C. num vácuo durante 42 horas deu origem a 514,98 g (87,2% do valor teórico) de produto bruto. A recristalização do produto bruto (314,62 g) a partir de 2-propanol proporcionou 292,83 g (93,1% do valor teórico) de composto do título puro; p.f. = 235-237,8°C., $[\alpha]_D = 26,4^\circ$ (c = 1, CHCl₃); M⁺(DEI) 358, λ max. (KBr) 1668, 1691 cm⁻¹, pmr (DMSO-d₆) δ 5,78 (protão vinílico a C-4).

Análise elementar para C₂₃H₃₄O₃

Calc.: C, 77,05; H, 9,56

Encontrados: C, 76,84; H, 9,49

EXEMPLO 4

6,17 α -Dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona (Medrogestona)

Uma solução do 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona não recristalizado tal como foi preparada no Exemplo 3 (72,00 g, 0,2008 mole) em cloreto de metileno (650 ml) foi destilada até se recolherem 50 ml de produto destilado. À solução agitada, arrefecida (22°C) sob uma atmosfera de azoto foi adicionado gota a gota, trifluoreto eterato de boro (50 ml, 0,4065 moles, excesso molar de 2,02). A mistura foi aquecida até refluxo durante um período de uma hora (um complexo cristalino branco precipitou durante este tempo) A mistura foi mantida sob refluxo até a reacção ficar completa (cerca de uma hora) tal como foi apreciado por cromatografia de camada fina sobre placas de gel de sílica (E. Merck) usando cloreto de metileno : acetato de etilo (1:1) como agente revelador. A solução vermelho escuro, agitada, foi arrefecida até 10-15°C usando um banho de gelo e uma pasta de NaHCO₃ (100 g) em H₂O (450 ml) foi adicionada cuidadosamente durante um período de cinco minutos. A mistura de duas fases foi agitada vigorosamente a 10-15°C. durante uma hora, a 15-20°C. durante uma hora e a 20-25°C. durante trinta minutos. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada três vezes com água (250 ml). A solução de cloreto de metileno foi destilada até 150 ml (temperatura final do vaso 50°C) e foi adicionado tolueno (100 ml). A solução foi destilada sob um vácuo de aspirador de água até 150 ml mais uma vez. Foi adicionado tolueno (450 ml) e a solução foi destilada sob vácuo de aspirador de água até um volume de 480 ml. Esta síntese e manipulação a baixa temperatura evita a produção de 6,17 α -dimetilpregna-6,8(14)-dieno-3,20-diona que se pensa ser um subproduto produzido termodinamicamente.

À solução resultante de produto bruto em tolueno foi adicionado anidrido maleico (11,0 g, 0,1122 mole) e a mistura foi aquecida até refluxo

(temperatura do recipiente 114-115°C.) sob azoto durante uma hora em condições Diels-Alder. A solução arrefecida (22°C.) foi adicionada a uma solução agitada de carbonato de sódio (40 g) em água (720 ml) também a 22°C. e a mistura agitada foi aquecida até 50°C. e mantida a 50°C. durante uma hora. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente (25°C) e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada consecutivamente com 200 ml (x 2) e 100 ml (x 1) de hidróxido de sódio 1,5 N, 300 ml de solução salina saturada e 200 ml (x 2) de água. Neste estágio as lavagens aquosas eram neutras. A solução foi destilada sob um vácuo de aspirador de água até próximo da secura. Foi adicionado heptano (250 ml) e a mistura agitada foi aquecida até refluxo (98-99°C.) sob azoto. A solução resultante foi deixada arrefecer e o composto do título cristalizou por sementeira apropriada. A cristalização iniciou-se a 78°C. Quando a temperatura da pasta fluida de cristais agitada atingiu 35°C, foi usado arrefecimento com gelo/água para fazer descer a temperatura até 0-5°C. Os cristais foram recolhidos num filtro e foram lavados com heptano (2 x 75 ml); 55,2 g, (80,8% do valor teórico).

Três cristalizações a partir de 2-propanol proporcionaram material puro (38,03 g, 55,6%) tendo um p.f. = 145-147°C., $[\alpha]_D = 77,7^\circ$ (c = 1, CHCl₃), M⁺ (PBEI) 340 e λ_{max} . (KBr) 1665, 1691 cm⁻¹.

Análise elementar para C₂₃H₃₂O₂

Calc.: C, 80,94; H, 9,26

Encontrados: C, 80,90; H, 9,28

Lisboa, 18 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para a preparação de monometanolato de $3\beta,5\alpha,6\beta$ -tri-hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnan-20-ona que compreende o deslocamento do solvente orgânico a partir de uma solução de $3\beta,5\alpha,6\beta$ -tri-hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnan-20-ona com metanol.
2. Um processo tal como é reivindicado na reivindicação 1, em que monometanolato de $3\beta,5\alpha,6\beta$ -tri-hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnan-20-ona é recolhido a partir de uma pasta em metanol sob a forma de um produto cristalino e é submetido a uma atmosfera de secagem para eliminar metanol em excesso.
3. Um processo tal como é reivindicado na Reivindicação 1, em que o solvente deslocado de $3\beta,5\alpha,6\beta$ -tri-hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnan-20-ona por metanol é tetra-hidrofurano, sob a forma de uma mistura azeotrópica.
4. Um processo tal como é reivindicado na Reivindicação 2, em que a atmosfera de secagem é produzida por uma pressão atmosférica reduzida a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e cerca de 60°C .
5. Um processo tal como é reivindicado na Reivindicação 4, em que a pressão atmosférica reduzida é atmosfera criada por vácuo de bomba de óleo.
6. O solvato monometanolato de $3\beta,5\alpha,6\beta$ -tri-hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnan-20-ona.

7. Um processo para a preparação de 6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona que compreende a desidratação de 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona com eterato de trifluoreto de boro a temperaturas de reacção e de processamento abaixo de cerca de 65°C.

8. Um processo tal como foi reivindicado na Reivindicação 7, em que a 6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona é isolada a partir do subproduto, 6-metileno-17 α -metilpregn-4-eno-3,20-diona, presente na mistura do produto da reacção por reacção com anidrido maleico, hidrolisando o aducto Diels-Alder na presença de uma base para formar o sal de ácido dicarboxílico e separando o sal por separação de fase aquosa a partir de um solvente não aquoso contendo 6,17 α -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

9. Um processo tal como é reivindicado na reivindicação 8. em que a base utilizada na hidrólise do aducto Diels-Alder é um hidróxido de metal alcalino.

10. Um processo tal como é reivindicado em qualquer uma das reivindicações 7 a 9, em que 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona, é preparada por

(a) isolamento de monometalonato de 3 β ,5 α ,6 β -tri-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-20-ona a partir da solução de um produto de reacção de Grignard de 3 β ,5 α -di-hidroxi-17 α -metil-17 β -carbometoxiandrostan-6-ona e um haleto de metilmagnésio por deslocação do solvente com metanol;

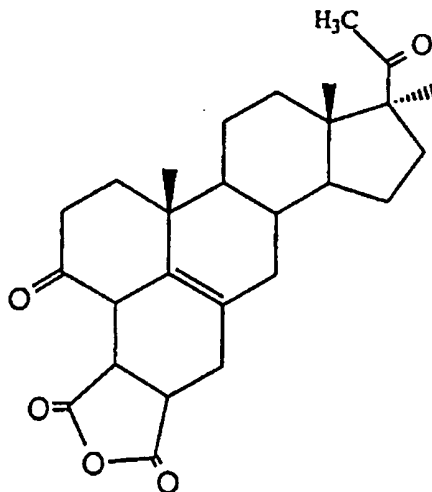
(b) oxidação de monometalonato de 3 β ,5 α ,6 β -tri-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-20-ona para se obter 5 α ,6 β -di-hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregnan-3,20-diona;

e (c) desidratação de $5\alpha,6\beta$ -di-hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnano-3,20-diona em condições alcalinas para se obter 6β -hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnan-4-eno-3,20-diona.

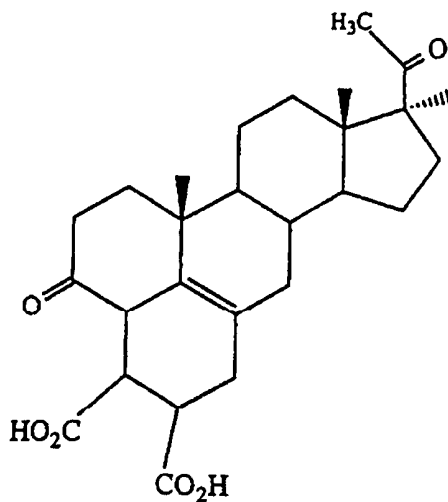
11. 6β -Hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona.

12. 6β -Hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona livre de $5\alpha,6\beta$ -di-hidroxi- $6\alpha,17\alpha$ -dimetilpregnano-3,20-diona e de $6,17\alpha$ -dimetilpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

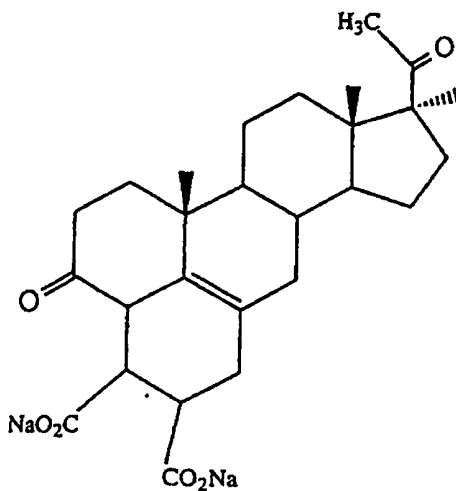
13. O aducto Diels-Alder de 6-metileno- 17α -metilpregn-4-eno-3,20-diona e anidrido maleico da fórmula estrutural:



14. O aducto Diels-Alder hidrolisado de 6-metileno- 17α -metilpregn-4-eno-3,20-diona e anidrido maleico sendo o sal de metal alcalino do ácido dicarboxílico da fórmula:



15. Um composto tal como é reivindicado na Reivindicação 14 da fórmula:



16. Um processo para a preparação de 6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona que compreende a desidratação de 5 α ,6 β -hidroxi-6 α ,17 α -dimetilpregn-4-eno-3,20-diona em condições alcalinas.

Lisboa, 18 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA