

273 063



273063

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 16-METILENESTER-
ROIDES HALOGENADOS", a favor de la firma alemana E. MERCK
A.-G., domiciliada en (16) DARMSTADT (Alemania).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar 16-metilen-esteroides cuyo grupo metileno exocíclico está substituído por halógeno. Los compuestos de este tipo no se han descrito hasta ahora en la literatura.

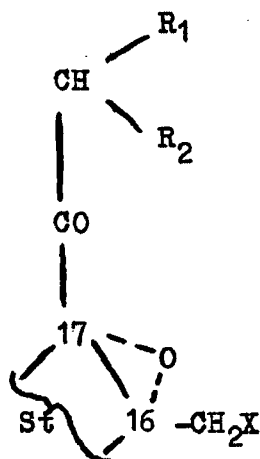
5. Objeto de este invento es un procedimiento para preparar 16-metilen-esteroides halogenados que consiste en tratar un esteroide de la fórmula general I



278063

7

5.



10.

I

en que

15.

$\text{R}_1 = \text{H}$ o alkilo inferior,

$\text{R}_2 = \text{H}$, OH o bien O-acilo,

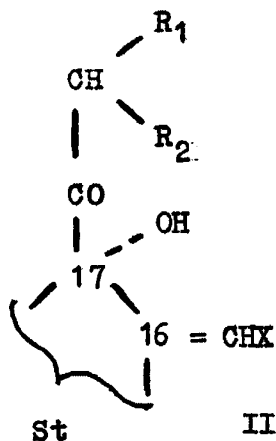
St = un radical esteroide, eventualmente insaturado y/o substituído de la serie pregnan, 19-nor o isopregnan, y

20.

X = cloro, bromo o fluor,

con ácido bromhídrico, en presencia de un disolvente inerte, con formación de un 16-halometilen-esteroide de la fórmula general II

25.



30.

II



278063

en que R_1 , R_2 , St y X tienen el significado expresado antes.

5. Como disolvente inerte pueden emplearse, por ejemplo, el benceno, el tolueno, el tetrahidrofurfano, la acetona, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el éter, el dioxano o el ácido acético glacial. Se obtienen rendimientos sumamente elevados si la reacción se lleva a cabo en una mezcla de éter y dioxano. Las temperaturas de la reacción pueden variar entre -10°C aproximadamente y la temperatura de ebullición del disolvente. Los tiempos necesarios para la reacción son de 1 a 20 horas, según el esteroide que se emplea para material de partida y según la temperatura con que se realiza la reacción.

10. Es sorprendente que el procedimiento de este invento sólo sea realizable, por lo visto, con ácido bromhídrico. Si se emplean otros ácidos, como por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido p-toluensulfónico, no se obtienen los esteroides de la fórmula general II, aunque por tratamiento de un 16alfa, 17alfa-óxido-16beta-metil-esteroide con todos estos ácidos se obtienen los correspondientes 16-metilen-esteroides.

15. Según el invento es posible además esterificar por métodos corrientes el grupo hidroxilo contenido en los productos finales en posición 17alfa y/o un grupo hidroxilo presente, eventualmente de modo adicional, en posición 21.

20. Como agentes de esterificación son utilizables todos los ácidos, o respectivamente sus derivados aptos para esterificación, que dan ésteres fisiológicamente compatibles. Por ejemplo, pueden emplearse los siguientes ácidos o sus derivados aptos para esterificación:

25. Acidos carboxílicos como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido trimetilacético, el



278063

7

ácido ciclopentilpropiónico, el ácido fenilpropiónico, el ácido fenilacético, el ácido caprónico, el ácido caprílico, el ácido palmítico, el ácido undecilénico y también el ácido benzoico o el ácido hexahidrobenczoico, así como ácidos halo-

5. gencarboxílicos, como por ejemplo el ácido cloroacético. Eventualmente, la esterificación para preparar derivados solubles en agua puede efectuarse también con ácidos dicarboxílicos, ácidos amino- o alquilaminocarboxílicos o con ácido fosfórico o sulfúrico. De esta manera pueden prepararse, por ejemplo:

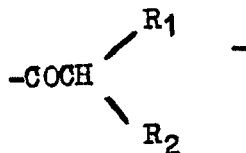
10. succinatos, oxalatos o las sales de adición de ácido de los ésteres aminocarboxílicos, como por ejemplo el éster asparagínico o el éster dietilaminoacético.

Los grupos 21-éster presentes en los productos intermedios o finales obtenidos pueden saponificarse por todos los métodos corrientes. Como agente de saponificación cabe utilizar, por ejemplo, una solución acuosa de hidrocarbonato sódico, carbonato sódico o hidróxido sódico.

15.

Para el procedimiento de este invento pueden emplearse fundamentalmente como material de partida todos los 16alfa-17alfa-oxido-esteroides de la serie pregnan, 19-nor o isopregnan que poseen en posición 16beta un grupo halogenmetilo y están substituídos en posición 17beta por un grupo

20.



25.

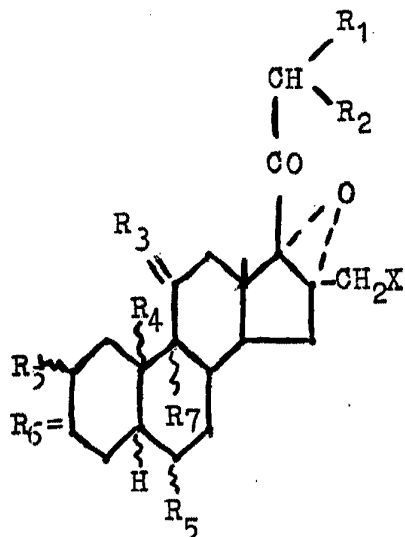
donde R₁ y R₂ tienen el significado ya expresado.



73063

Como material de partida entran de preferencia en consideración los esteroides de la fórmula general siguiente:

5.



10.

15.

en que

R_1 , R_2 y X tienen el significado ya expresado,

R_3 = H,H; H,OH; H,O-acilo o bien = O,

R_4 = H o CH_3

R_5 = H, halógeno o alkilo,

20.

R_6 = H,OH; H,O-acilo o bien = O, y

R_7 = H o halógeno.

25.

Las líneas serpenteadas quieren expresar que los respectivos substituyentes pueden poseer configuración alfa o beta. Complementariamente o en lugar de los substituyentes R_3 a R_7 , pueden estar presentes en posición 1,2, 4,5, 5,6, 6,7, 9,11 o 11,12 uno o varios enlaces dobles.

Como materiales de partida cabe mencionar a título de ejemplo los compuestos siguientes:

30.

- la 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-allopregnan-3beta-ol-20-ona y sus 3-acilatos;



- la 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,20-diona;
- la 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-21-ol-3,20-diona;
- 5. - la 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-11beta,21-diol-3,20-diona;
- el 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,11,20-triona-21-ol;
- el 6alfa-metil-16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,20-diona;
- 10. - la 6alfa-metil-16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-11beta,21-diol-3,20-diona;
- la 9alfa-fluoro-16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-11beta,21-diol-3,20-diona;
- 15. - la 9alfa-fluoro-16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-11beta-ol-3,20-diona;
- la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-11beta,21-diol-3,20-diona;
- la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-11beta-ol-3,20-diona,
- 20.

así como sus derivados 1-dehidro y, siempre que los compuestos posean un grupo 21-hidroxilo, sus 21-aciletos. De la misma manera pueden emplearse también los correspondientes compuestos de 16beta-bromometilo y de 16beta-fluorometilo.

- 25. Los esteroides utilizados como material de partida se preparan por reacción de 16-metilen-17alfa-hidroxi-esteroides con cloro o bromo, en ácido acético glacial o cloroformo, por ejemplo, o por tratamiento con N-cloro- o N-bromo-succinimida. Los 16beta-fluorometil-esteroides de la fórmula I se
- 30.

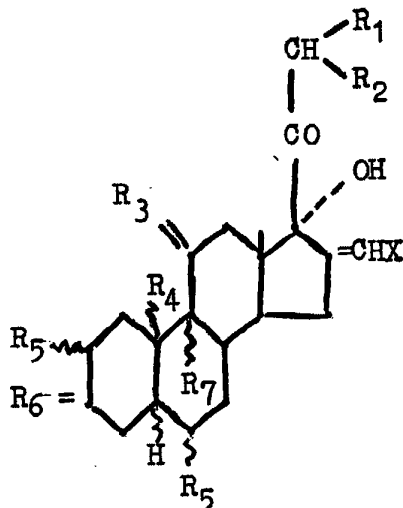


273063

obtienen, por ejemplo, a partir de los correspondientes 16beta-cloro- o 16beta-bromo-metil-16alfa, 17alfa-oxido-esteroides, por tratamiento con fluoruro argéntico.

Según el invento se obtienen como productos finales preferidos los compuestos de la fórmula general siguiente:

5.



10.

15.

en que R_1 a R_7 y X tienen el significado ya expresado.

Las líneas serpenteadas quieren expresar que los respectivos sustituyentes pueden poseer configuración alfa o beta. Complementariamente o en lugar de los substituyentes R_3 o R_7 , pueden estar presentes en posición 1,2, 4,5, 5,6, 6,7, 9,11 u 11,12 uno o varios enlaces dobles.

20.

Como productos finales separados cabe mencionar a título de ejemplo los siguientes:

25.

- la 16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) allopregnan-3beta,17alfa-diol-20-ona y su 3-acetato;
- la 16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona;

278063



- el 17-acetato de 16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona;
- el 17-capronato de 16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona;
- 5. - la 16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona;
- la 16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona;
- la 16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa,21-diol-3,11,20-triona;
- 10. - la 6alfa-metil-16-clorometilen- (o respectivamente -16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona;
- el 17-acetato de 6alfa-metil-16-clorometilen- (o respectivamente 16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona;
- 15. - la 6alfa-metil-16-clorometilen- (o respectivamente -16-bromometilen-) 4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona;
- la 6alfa-metil-16-clorometilen- (o respectivamente -16-bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa-21-triol-3,20-diona;
- la 9alfa-fluoro-16-clorometilen- (o respectivamente -16-bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona;
- 20. - la 9alfa-fluoro-16-clorometilen- (o respectivamente -16-bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona;
- la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-clorometilen- (o respectivamente -16-bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona;
- 25. - la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-clorometilen- (o respectivamente -16-bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona;
- 30. - la 6alfa-fluoro-16-clorometilen- (o respectivamente -16-



278063

- bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa-21-triol-3,20-diona;
- la 6alfa-fluoro-16-clorometilen- (o respectivamente-16-bromo-
metilen-) 4-pregnen-17alfa,21-diol-3,11,20-triona;
- la 6alfa,9alfa-difluoro-16-clorometilen- (o respectivamente
5. -16-bromometilen-) 4-pregnen-11beta,17alfa-21-triol-3,20-
diona;
- la 16-fluorometilen-allopregnan-3beta,17alfa-diol-20-ona y
su 3-acetato;
- la 16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona;
- 10. - el 17-acetato de 16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-
-3,20-diona;
- el 17-capronato de 16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-
3,20-diona;
- la 16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona;
- 15. - la 16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa-21-triol-3,20-
-diona;
- la 16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,11,20-triona;
- la 6alfa-metil-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-
diona;
- 20. - el 17-acetato de 6alfa-metil-16-fluorometilen-4-pregnen-
17alfa-ol-3,20-diona;
- la 6alfa-metil-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-
3,20-diona;
- la 6alfa-metil-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa,
25. 21-triol-3,20-diona;
- la 9alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnan-11beta,17alfa-
diol-3,20-diona;
- la 9alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa,21-
triol-3,20-diona;

278063

7 J 100



- la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona;
- la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona;
- 5. - la 6alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona;
- la 6alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,11,20-triona;
- la 6alfa,9alfa-difluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona,
- 10.

así como sus derivados 1-dehidro y, siempre que los compuestos contengan un grupo 21-hidroxilo, sus 21-acilatos.

- Los esteroides obtenidos por el nuevo procedimiento poseen por sí mismos buena acción fisiológica o sirven de productos intermedios para la preparación de compuestos más activos. Los compuestos activos de la serie progesterónica poseen, sobre todo en forma de sus 17alfa-acilatos, mayor actividad gestágena, y los de la serie corticoide presentan mayor actividad glucocorticoide y antiinflamatoria.
- 15.
 - 20.

- Las nuevas sustancias activas preparables según este invento están destinadas a servir de medicamentos y pueden elaborarse en todas las formas de confección usuales para fines farmacéuticos, por ejemplo de pastillas, grageas, soluciones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, pomadas, polvos y soluciones inyectables.
- 25.



278063

EJEMPLO 1.

5. a) La solución de 2 g de 16beta-clorometil-16alfa, 17alfa-oxido progesterona en 134 cc de una mezcla en partes iguales de dioxano absoluto y éter se calienta en reflujo durante 1 hora después de la adición de 15 cc de una solución etérea de ácido bromhídrico al 8%. Luego se concentra la mezcla reaccional a la mitad, bajo presión reducida, y se la vierte en agua. El precipitado se recristaliza de la acetona, con lo que da 16-clorometilen-17alfa-hidroxi-progesterona pura, de punto de fusión 269-271°C; λ_{\max} 239-240 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 488 (etanol); $\epsilon = 18400$; $(\alpha)_D^{24} : -44^\circ$ (cloroformo).

15. b) 10,6 g de 16-clorometilen-4-pregnen-3,20-dion-17alfa-ol se dejan reposar durante la noche, a temperatura ambiente, en 796 cc de ácido acético glacial y 159 cc de anhídrido acético, junto con 15,9 g de ácido p-toluensulfónico. Luego se vierte en agua la mezcla reaccional, se aspira el precipitado, se le lava con agua y se le seca. El producto bruto se disuelve en benceno y se filtra sobre óxido de aluminio. Las fracciones bencénicas reunidas se concentran a continuación y se cristaliza del éter el 17-acetato de 16-clorometilen-4-pregnen-3,20-dion-17alfa-ol. El producto puro funde a 207-208°C; $(\alpha)_D -90,6^\circ$ (CHCl₃); λ_{\max} 239 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 449.

25. EJEMPLO 2.

1,32 g de 21-acetato de 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-21-ol-3,20-diona se calientan hasta ebullición en una mezcla de 40 cc de dioxano, 40 cc de éter y 5 cc de una



278063

- solución al 10% de ácido bromhídrico en éter, durante 45 minutos. Después de concentrar la solución hasta la mitad del volumen primitivo, se la vierte en agua. Se aspira el producto de la reacción y se le recristaliza de la acetona. Se obtienen 21-acetato de 16-clorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona. Punto de fusión, 156-157°C; λ_{\max} 240 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 4.34 (etanol); $\xi = 18900$; $(\alpha)_D^{24} : + 10,5^{\circ}$ (cloroformo).

EJEMPLO 3.

10. 0,5 g de 16beta-bromometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,20-diona se suspenden en 2,5 cc de ácido acético glacial y se tratan con 0,5 cc de una solución al 31,2% de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se vierte en agua, se aspira y se cromatografía sobre una columna de 30 g de Florisil. Los eluatos de éter y cloruro de metileno se concentran y se recristalizan del éter. Se obtiene 16-bromometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona. λ_{\max} 239 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 4.37 (etanol); $\xi = 19000$; $(\alpha)_D^{24} : -33,3^{\circ}$ (dioxano).

20.

EJEMPLO 4.

25. 4,3 g de 9alfa-fluoro-16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-11beta-ol-3,20-diona se calientan durante 1 hora hasta ebullición, en una mezcla de 250 cc de dioxano, 200 cc de éter y 15 cc de una solución al 27,5% de ácido bromhídrico en éter, y luego se acaba la elaboración de manera análoga a la del ejemplo 2. El residuo obtenido de 9alfa-fluoro-16-clorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona se recristaliza del metanol. λ_{\max} 240 milimicras.



278063

E J E M P L O 5.

5. 1,3 g de 21-acetato de 16beta-clorometil-16alfa, 17alfa-oxido-1,4-pregnadien-11beta,21-diol-3,20-diona se calientan durante 1 hora hasta ebullición, en 100 cc de dioxano, 100 cc de éter y 3,5 cc de una solución al 27,5% de ácido bromhídrico en éter, y se acaba la elaboración de manera análoga a la del ejemplo 2. Después de recristalización en metanol, se obtiene el 21-acetato de 16-clorometilen-1,4-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona, con un máximo ultravioleta en las 242 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 358; punto de fusión, 230-231°C; $(\alpha)_D$ - 31° (dioxano).

E J E M P L O 6.

15. De manera análoga a la del ejemplo 1, b), se prepara a partir de la 16-bromometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona el acetato de 16-bromometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona. Punto de fusión, 207-209°C; λ_{max} 240 milimicras; $\epsilon = 17200$; $(\alpha)_D$ - 75° (cloroformo).

E J E M P L O 7.

20. De manera análoga a la del ejemplo 1, a), se disoció el acetato de 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,11,20-trion-21-ol para formar 21-acetato de 16-clorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,11,20-triona, de punto de fusión 164-165°C; $(\alpha)_D$ + 133° (dioxano); λ_{max} 238 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 372.

E J E M P L O 8.

30. De manera análoga a la del ejemplo 1, a), se disoció el 21-acetato de 16beta-clorometil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,20-dion-11beta,21-diol para formar el 21-acetato de 16-clorometilen-hidrocortisona, de punto de fusión 228-230°C;



$(\alpha)_D + 42^\circ$ (dioxano); λ_{\max} 241 milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 392.

278063

EJEMPLO 9

5. a) La solución de 2 g de 16beta-fluorometil-16alfa, 17alfa-oxido-progesterona en 134 cc de una mezcla en partes iguales de dioxano absoluto y éter se calienta una hora en reflujo después de la adición de 15 cc de una solución de ácido bromhídrico etérea al 8%. Luego se concentra la mezcla reaccional hasta la mitad, bajo presión reducida, y se la vierte en agua. El precipitado se recristaliza de la acetona y da así 16-fluorometilen-17alfa-hidroxi-progesterona pura, de punto de fusión 251 a 252°C; λ_{\max} 239 milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 509 (etanol); $\epsilon = 18350$; $(\alpha)_D^{24} + 10,8^\circ$ (cloroformo):
- 10.
15. b) 10,6 g de 16-fluorometilen-4-pregnen-3,20-dion-17alfa-ol, se dejan reposar durante la noche, a temperatura ambiente, en 79,6 cc de ácido acético glacial y 15,9 cc de anhídridoacético, junto con 1,59 g de ácido p-toluensulfónico. Luego se vierte en agua la mezcla reaccional, se succiona el precipitado, se le lava con agua y se le seca. El producto bruto se disuelve en benceno y se filtra sobre óxido de aluminio. Las fracciones bencénicas combinadas se concentran a continuación y se cristaliza del cloroformo el 17-acetato de 16-fluorometilen-4-pregnen-3,20-dion-17alfa-ol. λ_{\max} 239,5 milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 429; punto de fusión, 207-208°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 10

- 1,32 g de 21-acetato de 16beta-fluorometil-16alfa, 17alfa-oxido-4-pregnen-21-ol-3,20-diona se calientan hasta ebullición, durante 45 minutos, en una mezcla de 40 cc de
- 30.

278063

278063



- dioxano, 40 cc de éter y 5 cc de una solución al 10% de ácido bromhídrico en éter. Después de concentrada hasta la mitad del volumen primitivo, la solución se vierte en agua. Se aspira el producto reaccional y se le recristaliza de la acetona. Se obtiene 21-acetato de 16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-21-diol-3,20-diona. λ_{\max} 240 milimicras; punto de fusión, 200-202°C; $(\alpha)_D^{24}$: + 68° (cloroformo).
- 5.

E J E M P L O 11

10. 4,3 g de 9alfa-fluoro-16beta-fluorometil-16alfa, 17alfa-oxido-4-pregnen-11beta-ol-3,20-diona se calientan durante 1 hora hasta ebullición en una mezcla de 250 cc de dioxano, 200 cc de éter y 15 cc de una solución de ácido bromhídrico al 27,5% en éter, y luego se acaba de manera análoga a la del ejemplo 11. El residuo de 9alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona obtenido se recristaliza del metanol. λ_{\max} 240 milimicras.
- 15.

E J E M P L O 12

20. 1,3 g de 21-acetato de 16beta-fluorometil-16alfa, 17alfa-oxido-1,4-pregnadien-11beta,21-diol-3,20-diona se calientan durante 1 hora hasta ebullición en 100 cc de dioxano, 100 cc de éter y 3,5 cc de una solución de ácido bromhídrico al 27,5% en éter. Luego se acaba de manera análoga a la del ejemplo 11. Después de recristalizar del metanol, se obtiene el 21-acetato de 16-fluorometilen-1,4-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona, con un máximo ultravioleta en las 242 milimicras.
- 25.

E J E M P L O 13

30. 1,32 g de 6-cloro-16beta-fluorometil-16alfa,17alfa-oxido-4,6-pregnadien-3,20-diona se calientan durante 45 mi-



- nutos hasta ebullición en una mezcla de 40 cc de dioxano, 40 cc de éter y 5 cc de una solución al 10% de ácido bromhídrico en éter. Después de concentrada hasta la mitad del volumen original, la solución se vierte en agua. Se aspira el producto reaccional y se le recrystaliza de la acetona.
5. Se obtiene la 6-cloro-16-fluorometilen-4,6-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona.

E J E M P L O 14

10. La solución de 2 g de 16beta-fluorometil-16alfa, 17alfa-oxido-progesterona en 134 cc de una mezcla en partes iguales de tetrahidrofurano absoluto y éter se hierve en reflujo durante 1 hora después de la adición de 15 cc de una solución etérea al 8% de ácido bromhídrico. Luego se concentra la mezcla reaccional hasta la mitad, bajo presión reducida, y se la vierte en agua. El precipitado se recrystaliza de la acetona y proporciona 16-fluorometilen-17alfa-hidroxi-progesterona pura. λ_{\max} 240 milimicras, $\epsilon = 16500$.
- 15.



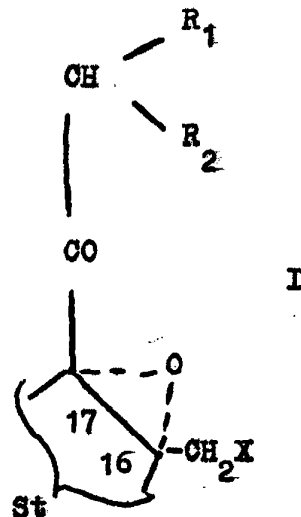
NOTA

278063

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades alemanas n.º. M 49291 del 8 de Junio de 1961 y M 49608 del 8 de Julio de 1961, existiendo en ambas unidad de invención.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de 16-metilen-esteroides halogenados, caracterizado por el hecho de que un 16beta-halogenmetil-16alfa,17alfa-oxido-esteroide de la fórmula I

10.



15.

20.

en que

R₁ = H o alkilo inferior,

R₂ = H, OH o bien O-acilo,

St = un radical esteroide, eventualmente insaturado y/o substituido, de la serie pregnan, 19-nor o isopregnan, y

25.

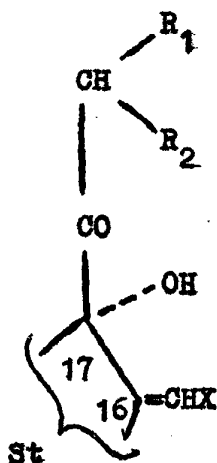


L7

X = cloro, bromo o fluor,

se transforma, por tratamiento con ácido bromhídrico en presencia de un disolvente inerte, en un esteroide de la fórmula general II

5.



278063

10.

II

15.

en que R₁, R₂, St y X tienen el significado ya expresado,

y eventualmente se esterifican en posición 17alfa y/o posición 21, por métodos ya de sí conocidos, los grupos hidroxilo del compuesto II obtenido.

20.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en concepto de disolventes se emplea una mezcla de éter y dioxano.

25.

3. Procedimiento para la preparación de 16-metilen-esteroides halogenados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 18 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 de Junio de 1962
p.a.

JARNE IGERN MINALLES
P.F.