



354795

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin
65, Müllerstr. 170-172 y en 4619 Bergka-
men, Waldstr. 14 (Alemania); por: "PRO-
CEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS 4,6-
DICLORO- $\Delta^{4,6}$ -ESTEROIDES DE LA SERIE PREG-
NANO Y ANDROSTANO".

-----ooo000ooo-----

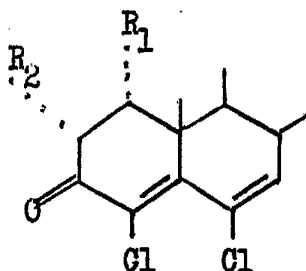
Los 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -esteroides son de la mayor importan-
cia por sus valiosas propiedades terapéuticas. Como medios de
gran efecto gestógeno pueden citarse, por ejemplo, el 6-cloro-
 $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona acetato y el 6-cloro-1,2 α -metilen-
5 $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona acetato.

Se ha descubierto ahora que las valiosas propiedades
de los 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -esteroides se pueden mejorar más todavía si
se introduce otro átomo de cloro en la posición 4 de estos com-
puestos.



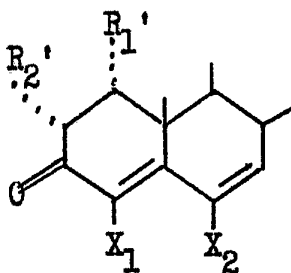
El invento se refiere, por lo tanto, a un procedimiento de fabricación de nuevos 4,6-dicloro- $\Delta^{4,6}$ -esteroides de la serie pregnano y androstano de la fórmula parcial general

5



en la que R_1 y R_2 significa, cada uno de por sí, hidrógeno, o ambos juntamente, un grupo metileno o un segundo enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono C-1 y C-2, el cual está caracterizado porque en un 4-cloro- ó 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -esteroide correspondiente de la fórmula parcial general

10



en la que X_1 y X_2 son diferentes y significan hidrógeno o cloro, R_1' y R_2' cada uno de por sí hidrógeno o, ambos juntamente, un grupo metileno, se dejan actuar reactivos formadores de cloro positivo y negativo, y el producto de la reacción obtenido se trata con una base y, en caso dado, se introduce un enlace doble en posición 1,2.

15



Durante la reacción, el cloro positivo y negativo es liberado de compuestos apropiados que contienen cloro. El cloro positivo se obtiene, por ejemplo, de N-cloro-acilamidas ó -acilimididas, de preferencia -acetamida y -succinimida, pero también de hipocloritos, tal como hipoclorito butílico terc. Como compuestos formadores de cloro negativo interesan cloruros, de preferencia cloruro de litio. Aparte de esto, el cloro elemental se puede desdoblar también en cloro positivo y negativo.

Para la ejecución del procedimiento sugerido por el invento se deja actuar a bajas temperaturas, por ejemplo, sobre el esteroide disuelto en ácido acético, cloruro de litio y N-clorosuccinimida en presencia de un ácido anhidro fuerte, tal como cloruro de hidrógeno en dioxano o tetrahidrofurano. Por cloración del doble enlace Δ^6 se forma así un compuesto 4,6,7- ó 6,6,7-tricloro, el cual es tratado con una base de preferencia orgánica con miras al total desprendimiento y enlace del cloruro de hidrógeno. Como bases orgánicas son apropiadas piridina, quinoleína, lutidina, anilina, diazabicyclononena, dimetilformamida, etc.

En el caso del compuesto 6,6,7-tricloro formado a partir del compuesto 6-cloro, el desprendimiento del cloruro de hidrógeno tiene ya lugar a temperaturas hasta la temperatura ambiente. Este camino es el preferido por el sencillo desarrollo de la reacción y el elevado rendimiento en el compuesto 4,6-dicloro deseado en último lugar.

En cambio, en el compuesto 4,6,7-tricloro resultante del compuesto 4-cloro hay que hacer bajo reflujo el tratamiento pos-



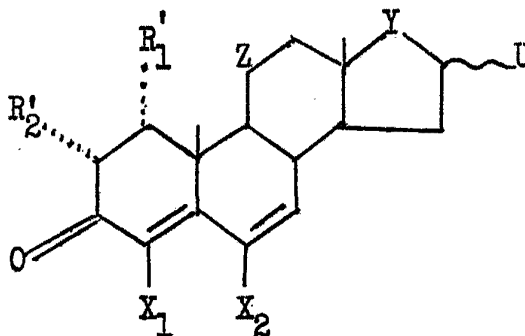
terior de la base.

La cloración parcial del doble enlace Δ^6 y el subsi-
guiente desprendimiento de cloruro de hidrógeno con migración
simultánea de un átomo de cloro, no han sido investigados to-
5 avía en compuestos 6-clorados. Por lo tanto, tampoco podía pre-
verse el desarrollo de la reacción, y es sorprendente. En los
propios ensayos no es realizable, por ejemplo, la reacción aná-
loga con N-bromo-succinimida.

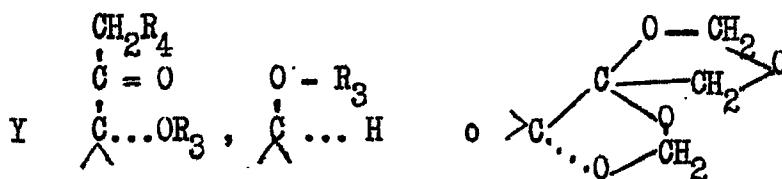
Los esteroides utilizados como sustancias de partida
10 para el procedimiento sugerido por el invento pueden contener
otros grupos cualquiera inertes frente al reactivo. Grupos iner-
tes en este sentido son, por ejemplo, los grupos oxo, grupos
hidroxi, alquilo, alquileno libres y funcionalmente modificados
y átomos de halógeno, siempre y cuando que éstos no puedan for-
15 mar por desprendimiento de hidrácido, un sistema conjugado de
enlace doble. En cambio los dobles enlaces aislados causan per-
turbación, puesto que éstos son atacados asimismo por cloro.

Como materiales de partida preferentes pueden emplearse
compuestos de la fórmula general

20



en la que R'_1 , R'_2 , X_1 y X_2 tienen el significado mencionado más
arriba y en donde significan



(R₃ = hidrógeno o un resto acilo;

5 R₄ = hidrógeno o flúor u O-acilo),

U hidrógeno, un alquilo inferior o un grupo CH₂ ligado a C₁₇, y

Z >CH₂ ó >C = O.

La eventual siguiente introducción de un doble enlace Δ¹ se hace por los métodos conocidos al efecto. Estos pueden ser, por ejemplo, la deshidrogenación con ácido selenioso o dicloro-dicianbenzoquinona.

Los nuevos 4,6-dicloro-Δ^{4,6}-esteroides son fármacos valiosos o se utilizan como productos intermedios para la preparación de medicamentos. Son particularmente interesantes los elevados efectos gastógenos de los nuevos compuestos dicloro en la serie pregnano, los cuales superan incluso la buena eficacia de los 6-cloro-Δ^{4,6}-pregnadienos. El aumento de la eficacia por los sustituyentes 4-cloro es sorprendente, pues la 4-cloro-progesterona tiene, por ejemplo, un efecto bastante más débil que la progesterona (Chemistry and Industry, vol. 14, página 548 (1963)).

La siguiente tabla muestra la gran superioridad de los nuevos productos del procedimiento en comparación con las sustancias IV y V, cuyo gran efecto gestógeno es conocido, por aplicación peroral en



el ensayo con animales. El efecto gestógeno fué determinado por el test de Clauberg corriente. En ratas hembra se experimentó el efecto inhibitor de la ovulación; de la tabla se desprende la dosis con la que cesó la ovulación en el 50 % de los animales

5 (WD₅₀).

En el test de inhibición de la ovulación dió evidencia de ser particularmente activa la sustancia I, la cual se distingue todavía por el hecho de que, al contrario que los demás compuestos mencionados en la tabla, incluso a elevadas dosis está libre de efectos antiandrógenos.

10

T A B L A

Sustancia	Test de Clauberg Valor umbral(mg)	Inhibición de la ovulación WD ₅₀ (mg)
I 4,6-dicloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol- 3,20-diona-17 acetato	0,001	0,1 a 0,3
15		
II 4,6-dicloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol- 3,20-diona-17 acetato	0,001	0,3 a 1
III 4,6-dicloro- $\Delta^{4,6}$ -pregna- dien-17 α -ol-3,20-diona- 17 acetato	0,003	1 a 3
20		
IV 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien- 17 α -ol-3,20-diona-17 acetato	0,03	1 a 3
25		
V 17 α -etinil- Δ^4 -estren- 17 β -ol-3-ona	0,13	3



Las sustancias activas sugeridas por el invento pueden, entre otras cosas, aplicarse con éxito al tratamiento de los siguientes trastornos ginecológicos: amenorrea primaria y secundaria, endometriosis, Hypoplasia uteri, hemorragias funcionales (hipergénesis glandularcística), esterilidad por función
5 insuficiente del cuerpo lúteo y por irregularidades del ciclo.

Están indicadas asimismo para el progresivo carcinoma del endometrio y también para la hipertrofia de la próstata, así como para el caso de que haya que evitar una concepción.

10 La dosificación se ajusta a la gravedad del caso patógeno. En general se administran entre 5 y 100 mg de sustancia activa cada día. Las grandes irregularidades de la menstruación pueden regularse, por ejemplo, por tratamiento adecuado con dosis diarias de 10 mg.

15 La preparación de las especialidades farmacéuticas se lleva a cabo del modo habitual dando a las sustancias activas, juntamente con las sustancias de soporte, agentes de dilución, correctores gustativos, usados corrientemente en la farmacopea galénica, la forma de aplicación deseada, tal como tabletas,
20 grageas, cápsulas, soluciones, etc. La concentración de sustancia activa en los medicamentos formulados de esta manera es dependiente de la forma de aplicación. Así, una tableta contiene de preferencia de 0,1 a 10 mg; las soluciones para aplicación parenteral, de 1 a 20 mg/ml solución.



A

Cápsulas de gelatina de 1 mg de sustancia activa cada una.

Composición de 1 cápsula:

- 1 mg de 4,6-dicloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-
diona-17 acetato micronizado (tamaño de partícula 2 a 8 μ ,
5 aisladamente hasta 16 μ),
208 mg de lactosa (DAB 6)
209 mg

Las sustancias se mezclan homogéneamente y se envasan co-
mo de costumbre en cápsulas de dos piezas de gelatina dura.

10

B

Tabletas de 5 mg de sustancia activa cada una.

Composición de 1 tableta:

- 5,000 mg de 4,6-dicloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-
diona-17-acetato micronizado (tamaño de partícula 2 a 8 μ ,
15 aisladamente hasta 16 μ),
24,000 mg de lactosa (DAB 6),
45,065 mg de almidón de maiz (USP 16),
4,000 mg de talco (DAB 6)
1,400 mg de gelatina, blanca (DAB 6),
20 0,500 mg de laurilsulfato sódico (USP 16),
0,024 mg de metiléster de ácido p-oxibenzoico (DAB 6, suplemento
3^a),
0,011 mg de propiléster de ácido p-oxibenzoico (DAB 6, suplemento
3^a)
25 80,000 mg



Lactosa, almidón de maiz, talco, gelatina y laurilsulfato sódico sirven de cuerpos de relleno, y el éster metílico y propílico de ácido p-oxibenzoico de agentes de conservación.

Las tabletas se preparan como de costumbre en una
5 prensa especial.

\varnothing : 6 mm con ranura para partir; altura: 2,6 a 2,7 mm; dureza: unos 4 kg comprobador de dureza Stokes); disgregación en agua a 20°C: unos 30 segundos 7.

C

10 Soluciones acuosas para aplicación oral.

1 ml $\hat{=}$ 1 mg de sustancia activa

Composición por 100 ml:

100 mg de 4,6-dicloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato,

15 20 ml de alcohol etílico

25 ml de propilenglicol (disolvente)

/ad. 100 ml de agua bidestilada.

D

Ampollas con soluciones oleosas para inyección intramuscular.

20 1 ml $\hat{=}$ 2 mg de sustancia activa.

Se disuelven 200 mg de 4,6-dicloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato en aceite de sésamo/alcohol bencílico (50:1) ad. 100 ml, se envasan en ampollas de 1 ml y se



esterilizan como de costumbre.

Los ejemplos que se dan a continuación explican el invento:

EJEMPLO 1

5 5,0 g de 6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -
ol-3,20-diona-17 acetato se deslían en 245 ml de ácido acético
con 24,5 g de cloruro de litio y 5,0 g de N-clorosuccinimida,
y después de añadir 10 ml de dioxano, saturado con clorhídrico
10 gaseoso, se remueven 1 hora a temperatura ambiente. Luego se in-
troducen agitando en agua helada, el precipitado resultante es
aspirado y disuelto en cloruro de metileno. La fase de cloruro
de metileno se lava entonces con solución de bicarbonato sódico
y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora en va-
cío a sequedad. El residuo se disuelve en 30 ml de piridina y se
15 deja reposar 16 horas a temperatura ambiente. Después de diluir
con éter se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca
a través de sulfato sódico y se evapora en vacío a sequedad.
El residuo que queda se cromatografía en gel de sílice y, recris-
talizado a partir de éter isopropílico, se obtienen 1,6 g de 4,6-
20 dicloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato
del punto de fusión de 256 a 257°C.

UV: $\epsilon_{218} = 5.700$; $\epsilon_{296} = 14.100$.



EJEMPLO 2

1,16 g de 4-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato se hacen reaccionar y se terminan de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice y de la recristalización a partir de éter isopropílico, se obtienen 730 mg de 4,6 β ,7 α -triclora-1,2 α -metilen- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de fusión de 228 a 229°C.

UV: $\epsilon_{253} = 9.620$.

460 mg del compuesto tricloro obtenido de este modo se calientan al reflujo durante 5,5 horas en 18,5 ml de tetrahidrofurano con 4,6 ml de 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-5-nonena. Luego se diluye con éter, se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora en vacío a sequedad. Después de purificar por cromatografía de capa se obtienen, después de recristalizar a partir de éter isopropílico, 45 mg de 4,6-dicloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de fusión de 255 a 257°C.

UV: $\epsilon_{218} = 6.000$; $\epsilon_{296} = 14.000$

EJEMPLO 3

3,0 g de 6-cloro-1,2 α ;16,17 α -bismetilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona se deslían en 150 ml de ácido acético con 15 g de cloruro de litio y 3,0 g de N-cloracetamida, y después de añadir 6 ml de dioxano, saturado con clorhídrico gaseoso, se remueve 1 hora a



temperatura ambiente. Luego se termina de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice y de recrystalizar a partir de acetato de etilo, se obtienen 1,62 g de 4,6-dicloro-1,2 α ;16,17 α -bismetilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona del punto de fusión de 266,5 a 269 $^{\circ}$ C.

UV: $\epsilon_{297} = 14.000$.

EJEMPLO 4

800 mg de 6-cloro-1,2 α -metilen-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato se hacen reaccionar y se terminan de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice y de recrystalizar a partir de éter isopropílico se obtienen 420 mg de 4,6-dicloro-1,2 α -metilen-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de fusión de 245 a 247 $^{\circ}$ C.

UV: $\epsilon_{219} = 5.650$; $\epsilon_{296} = 13.200$.

EJEMPLO 5

1,98 g de 21-flúor-6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato se hacen reaccionar y se terminan de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice y de la recrystalización a partir de éter isopropílico se obtienen 470 mg de 21-flúor-4,6-dicloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de fusión de 267, 5 a 268,5 $^{\circ}$ C.



UV: $\epsilon_{218} = 5.840$; $\epsilon_{295} = 14.100$.

EJEMPLO 6

5,0 g de 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato se hacen reaccionar y se terminan de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía y de recrystalizar a partir de éter isopropílico se obtienen 1,7 g de 4,6-dicloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de fusión de 234 a 235°C.

UV: $\epsilon_{299} = 16.800$.

EJEMPLO 7

5,0 g de 6-cloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato se hacen reaccionar y se terminan de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice y de recrystalizar a partir de éter isopropílico se obtienen 1,66 g de 4,6-dicloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de fusión de 176 a 176,5°C.

UV: $\epsilon_{299} = 17.300$.

EJEMPLO 8

3 g de 6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 enantato se hacen reaccionar y se terminan de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice se obtienen 1,4 g de 4,6-dicloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -



androstadien-17 β -ol-3-ona-17 enantato en forma de aceite.

UV: $\epsilon_{218} = 5.400$; $\epsilon_{297} = 14.200$.

EJEMPLO 9

450 mg de 6-cloro-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi- $\Delta^{4,6}$ -
5 pregnadien-3,11-diona se hacen reaccionar y se terminan de tratar
del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromato-
grafía en gel de sílice y de recrystalizar a partir de éter iso-
propílico/cloruro de metileno se obtienen 240 mg de 4,6-dicloro-
17 α ,20;20,21-bismetilendioxi- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,11-diona del pun-
10 to de fusión de 231,5 a 233,5 $^{\circ}$ C.

UV: $\epsilon_{295} = 16,700$.

EJEMPLO 10

500 mg de 4,6-dicloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-
15 diona-17 acetato (preparado conforme al ejemplo 6) se calientan
al reflujo durante 24 horas en una corriente de nitrógeno y remo-
viendo al mismo tiempo, en 25 ml de butanol terc. absoluto con 150
mg de dióxido de selenio y 0,25 ml de ácido acético. Luego se
vuelven a añadir 150 mg de dióxido de selenio y se sigue calentando
20 durante otras 24 horas. Después de separar el selenio precipi-
tado se evapora el filtrado en vacío a sequedad. El residuo se di-
luye con acetato de etilo, se lava con solución de bicarbonato só-
dico y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora en



vacio a sequedad. Después de purificar mediante la cromatografía de capa delgada y de recrystalizar a partir de éter isopropílico, se obtienen 40 mg de 4,6-dicloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de fusión de 222 a 222,5°C.

5 UV: $\epsilon_{232} = 11.600$; $\epsilon_{258} = 7.700$; $\epsilon_{304} = 9.200$.

EJEMPLO 11

2,0 g de 6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 acetato se hacen reaccionar y se termina de tratar del modo que se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice y de recrystalizar a partir de acetona/hexano se obtienen 730 mg de 4,6-dicloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 acetato del punto de fusión de 191 a 192,5°C.

UV: $\epsilon_{218} = 5.630$; $\epsilon_{296} = 13.800$

EJEMPLO 12

3,0 g de 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 acetato se hacen reaccionar y se terminan de tratar de forma análoga al ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice y de recrystalizar a partir de éter isopropílico se obtienen 1,1 g de 4,6-dicloro- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 acetato del punto de fusión de 148,5 a 149,5°C.

UV: $\epsilon_{299} = 16.500$.



EJEMPLO 13

300 mg de 4,6-dicloro- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 acetato (preparado conforme al ejemplo 12) se hacen reaccionar y se terminan de tratar como se explica en el ejemplo 10. Después de purificar por cromatografía de capa delgada y de recristalizar a partir de éter isopropílico, se obtienen 65 mg de 4,6-dicloro- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien-17 β -ol-3-ona-17 acetato del punto de fusión de 167 a 168°C.

UV: $\epsilon_{233} = 11.200$; $\epsilon_{259} = 7.290$; $\epsilon_{307} = 8.440$

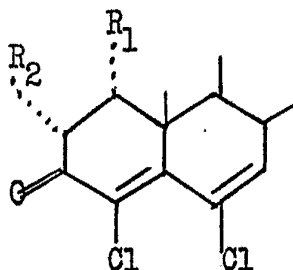
10

----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia:

1.- Procedimiento de preparación de nuevos 4,6-dicloro- $\Delta^{4,6}$ -esteroides de la serie pregnano y androstano de la fórmula parcial general

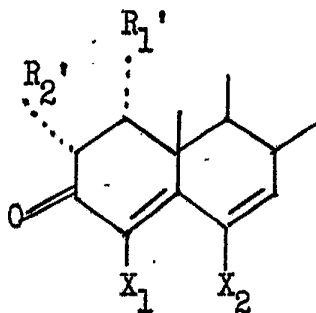
15



en la que R_1 significa cada uno de por sí hidrógeno, o ambos juntamente, un grupo metileno o un segundo enlace carbono-carbono



entre los átomos de carbono C-1 y C-2, caracterizado porque en un 4-cloro- ó 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -esteroide correspondiente de la fórmula parcial general



5

en la que X_1 y X_2 son diferentes y significan hidrógeno o cloro, R_1' y R_2' cada uno de por sí hidrógeno o, ambos juntamente, un grupo metileno, se dejan actuar reactivos formadores de cloro positivo y negativo, y el producto de la reacción obtenido se trata con una base y, en caso dado, se introduce un enlace doble en posición 1,2.

10

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como reactivo formador de cloro positivo se emplea N-clorosuccinimida.

15

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como reactivo formador de cloro positivo se emplea N-cloroacetamida.

20

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como reactivo formador de cloro negativo se emplea cloruro de litio.

5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como base se emplea una base orgánica, tal como piridina.



6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplean 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienos.

5 7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

10 8.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro-1,2 α ;16,17 α -bismetilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona.

9.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro-1,2 α -metilen-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

15 10.-Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 21-flúor-6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

20 11.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

25 12.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro-16 α -metil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.



13.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 enantato.

5 14.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,11-diona.

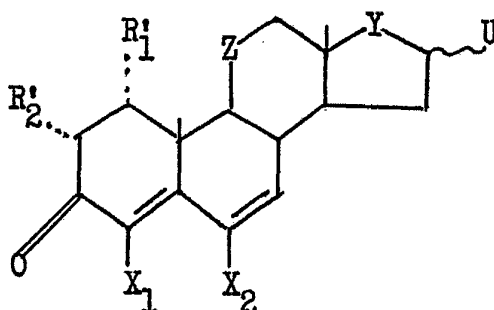
10 15.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno.

15 16.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

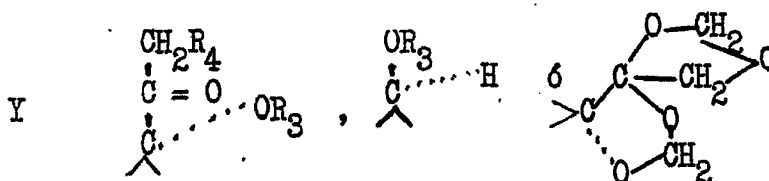
17.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro-1,2 α -metilen- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 acetato.

20 18.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-17 β -ol-3-ona-17 acetato.

25 19.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplean compuestos de la fórmula general



5 en la que R₁ , R₂ , X₁ y X₂ tienen el significado citado más arriba, y en donde significan



(R₃ = hidrógeno o un resto acilo;
R₄ = hidrógeno o flúor u O-acilo),

10

U hidrógeno, un alquilo inferior o un grupo CH₂ ligado a C₁₇, y
Z >CH₂ ó >C = O.

15

20.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS 4,6-DICLORO- $\Delta^{4,6}$ -ESTEROIDES DE LA SERIE PREGNANO Y ANDROSTANO.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, = 7 JUN. 1968

Jmardy