

RAN 4104/48-21



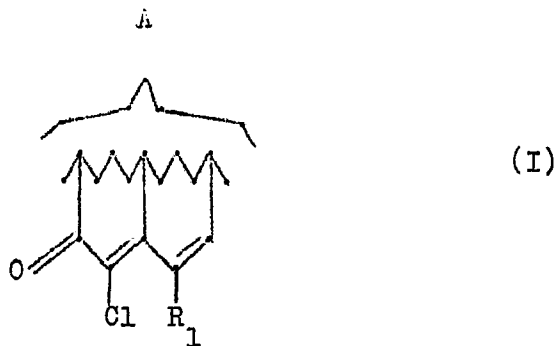
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTEROIDE HALOGENADO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

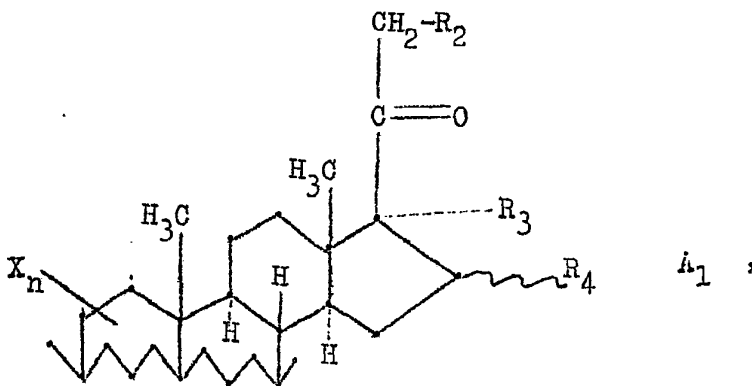
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos esteroides halogenados, de la fórmula

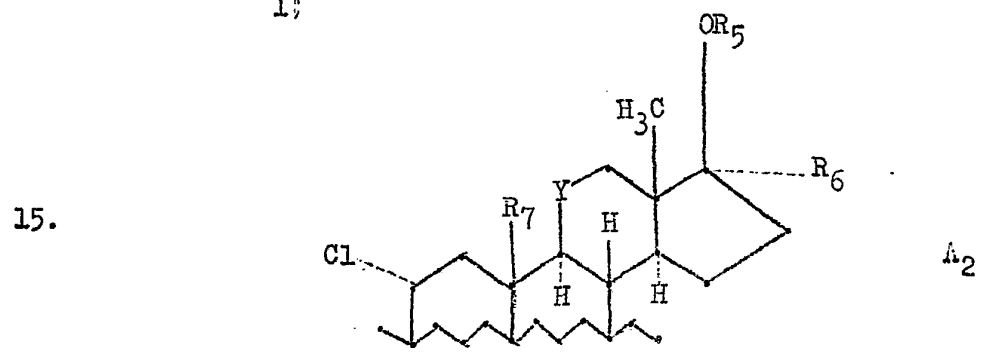


5. en la que  $R_1$  es flúor, cloro, bromo o alquilo inferior y A es una agrupación de una de las fórmulas  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$ :



5. donde  $R_2$  es hidrógeno o flúor;  $R_3$  es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, alcóxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, difluoroacetilo, dicloroacetilo o alquilo inferior;  $R_4$  es alquilideno inferior o, tomado junto con  $R_3$ , una fracción molecular de la fórmula  $\begin{matrix} \dots & O \\ & \diagdown \\ & C \\ & \diagup \\ \dots & O \end{matrix}$  (alquilo inferior) $_2$ ;

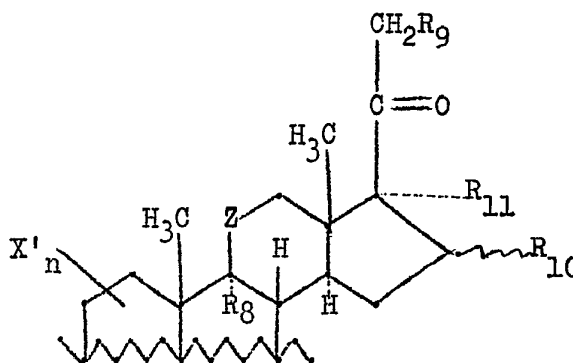
10. X es una insaturación entre las posiciones 1 y 2, 2-cloro o una fracción molecular  $\alpha,\alpha$ -metilénica; y  $n$  es un número entero por valor de 0 a 1;





donde  $R_5$  es hidrógeno o alcancilo inferior;  $R_6$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior monoinsaturado o halo-alquilo inferior monoinsaturado;  $R_7$  es hidrógeno o metilo; e Y es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxi})-$  o  $-\text{C}-$ ;

5.



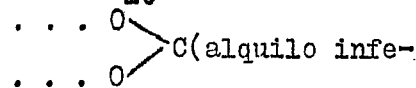
10.

donde  $R_8$  es, individualmente, hidrógeno, flúor, cloro o bromo;  $R_9$  es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, el éster de dihidrofosfato respectivo o las sales alcalinometálicas respectivas, o

15.

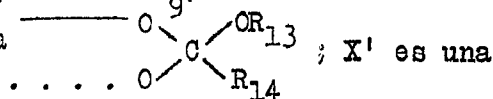
alcanciloxilo inferior;  $R_{10}$  es, individualmente, alquilideno inferior, alfa-halometilo o alfa-halo;

$R_{11}$  es, individualmente, alcanciloxilo inferior, hidroxilo o, tomado junto con  $R_{10}$ , una fracción molecular de la fórmula



20.

rior) $_2$  o tomado junto con  $R_9$ , una fracción molecular de la fórmula





- insaturación entre las posiciones 1 y 2 o 2-cloro;  $n$  es un número entero por valor de 0 a 1;  $Z$  es un individualmente  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alfa-OR}_{12})-$  o cuando  $R_8$  es hidrógeno,  $-\text{CH}_2-$ , o, cuando  $R_8$  es cloro,  $-\text{CH}(\text{beta-cloro})-$ , o tomado junto con  $R_8$ , es una insaturación entre las posiciones 9 y 11 o una fracción molecular 9,11-óxido;  $R_{12}$  es hidrógeno o sulfonilo; y  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son cada uno, independientemente, alquilo inferior,
- 5.
10. y a un procedimiento para prepararlos.

- En la forma en que aquí se usa la expresión "alquilo inferior" comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo saturadas, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que tienen a lo sumo ocho átomos de carbono, como metilo, etilo, butilo terciario, octilo normal etc. Alquilo inferior monoinsaturado comprende tanto las fracciones moleculares de alqueno inferior como las de alquilo inferior, por ejemplo alilo, 2-metilalilo, etinilo, etc.; y halo-alquilo inferior mono-insaturado comprende las fracciones moleculares de bromo o cloro, como 2-cloroetinilo, 3-cloro-2-metilalilo, etc. Alcoxi inferior comprende las fracciones moleculares que pueden designarse como  $-\text{O}(\text{alquilo inferior})$ ; o sea fracciones moleculares como metoxilo, etoxilo, etc. Alquilideno inferior indica una fracción molecular de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, cuyo átomo de carbono terminal tiene dos enla-
- 15.
- 20.
- 25.



- ces de valencia libres, como metileno, isopropilideno, etc.; se prefiere en especial el metileno. Alcanoilo inferior comprende del mismo modo radicales de ácidos alcan-carboxílicos inferiores, como acetilo, butirilo, capri-  
5. lilo, etc.; y 1,2-alquilendioxilo de 2 a 4 átomos de carbono comprende fracciones moleculares tales como etilendio-xilo y similares. "Metal alcalino" tiene su significado usual e incluye metales como litio, sodio y potasio. Cuando se usa como parte de la definición de  $R_{10}$ , "halo"  
10. comprende cloro o flúor. "Sulfoniloxilo" comprende las fracciones moleculares de alquilo inferior-sulfoniloxilo, como mesiloxilo, y de aril-sulfoniloxilo, como tosiloxilo.

- Los compuestos de la fórmula I que tienen una agrupación  $A_1$  o  $A_2$  son útiles como agentes progestativos.  
15. Cuando  $R_3$  es hidrógeno o hidroxilo, los compuestos pueden administrarse por vía parenteral; y cuando  $R_3$  es alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, difluro- o dicloro-acetilo o alquilo inferior, los compuestos pueden adminis-trarse por vía oral o parenteral. Compuestos preferidos  
20. son los que tienen una agrupación  $A_1$  en la que  $R_1$  es clo-ro o flúor;  $R_2$  y  $n$  tienen el mismo significado que antes;  $R_3$  es alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior o alquilo inferior;  $R_4$  es metileno; y  $n$  es 0.

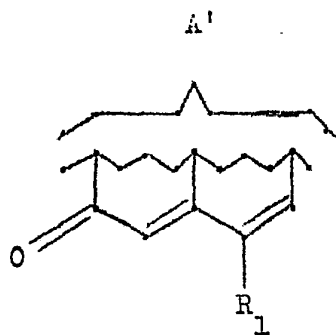
- Los compuestos de la fórmula I que tienen una agru-  
25. pación  $A_3$  son útiles como agentes corticoides cuando  $X'$  es



- una insaturación entre las posiciones 1 y 2 y cuando Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$  o  $-\text{CH}(\text{beta-cloro})-$ . Los compuestos en los que Z es  $-\text{CH}_2-$  son útiles como mineralocorticoides; y los compuestos en los que Z es  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$  o  $-\text{CH}(\text{beta-cloro})-$  son útiles como glucocorticoides, o sea como agentes antiinflamatorios y timolíticos. Los compuestos útiles como mineralocorticoides pueden administrarse por vía oral, parenteral o, sobre todo cuando Z contiene beta-hidroxi o beta-cloro, tópica. De los compuestos útiles como agentes antiinflamatorios y timolíticos se prefieren en especial aquellos en los que R es cloro o flúor;  $\text{R}_8$  es halógeno;  $\text{R}_9$  es el éster dihidrofosfático o alcanoiloxilo inferior;  $\text{R}_{10}$  es metileno;  $\text{R}_{11}$  es hidroxilo o, tomado junto con  $\text{R}_{10}$ , 2,2-isopropilendioxilo;  $n$  es 0; y Z es  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$ .
- 5.
- 10.
- 15.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de este invento comprende:

- a) tratar un esteroide de la fórmula



II

20.



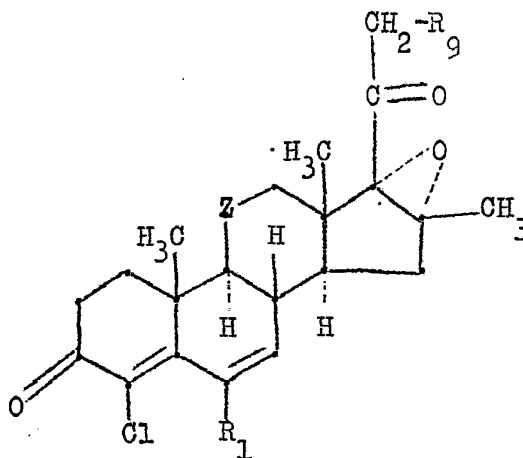
donde  $A'$  es una de las agrupaciones  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  en las que  $X$ , si está presente, es 1,2-metilenó,  $X'$  está ausente y el átomo 2-cloro de la agrupación  $A_2$  está ausente,

5. con cloro o con un aceptor de protones; o bien
  - b) tratar un esteroide de la fórmula I, 1(2)-saturado y II insustituido, con un agente clorante; o bien
  - c) deshidrogenar un esteroide de la fórmula I que tiene en posición 1(2) una agrupación  $A_2$  o  $A_3$  en la que  $n$  es 0; o bien
10. d) oxidar el grupo 11-hidroxílico en un esteroide de la fórmula I que tiene una agrupación  $A_2$  o  $A_3$  en la que  $Y$  o  $Z$ , respectivamente, son hidroximetileno, para formar un grupo carbonílico; o bien
15. e) esterificar con un ácido sulfónico el grupo 11-hidroxílico en un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación  $A_3$  en la que  $Z$  sea hidroximetileno; o bien
- f) disociar un grupo 11beta-sulfoniloxílico o un grupo 11beta-hidroxílico y un átomo de 9-hidrógeno de un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación  $A_3$  en la que  $Z$  sea beta-sulfoniloximetileno o beta-hidroximetileno y  $R_8$  sea hidrógeno, para formar un enlace doble 9(11); o bien
- 20.



- g) tratar un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación  $A_3$  en la que Z y  $R_8$ , tomados juntos, representan una insaturación entre las posiciones 9 y 11, con ácido hidrocioroso o hidrobromoso; o bien
5. h) tratar un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación  $A_3$  en la que Z sea hidroximetileno y  $R_8$  sea cloro o bromo, con un agente deshidrohalogenante; o bien
- i) tratar un esteroide la fórmula I que tenga una agrupación  $A_3$  en la que Z y  $R_8$ , tomados juntos, formen una fracción molecular 9,11-óxido, con fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o un agente clorante; o bien
10. j) esterificar un esteroide de la fórmula I que tenga a lo menos un grupo hidroxílico libre en las posiciones 17 y 21; o bien
15. k) saponificar un esteroide la fórmula I 17- y/o 21-esterificado; o bien
- l) tratar un estoide de la fórmula

20.

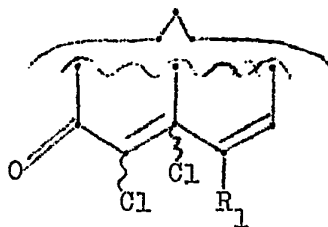




con un ácido fuerte.

El proceso de cloración según la variante a) del procedimiento se efectua convenientemente mezclando entre si cloro y un medio de reacción que contenga el esteroide de la fórmula II que sirve de material de partida, preferentemente en solución. El tratamiento con cloro puede realizarse en presencia de un aceptor de protones; por ejemplo, de una N,N-dialquilo inferior-alcanoilo inferior-amida, como la dimetilformamida o la dimetilacetamida, o de un óxido de alquileo inferior, como el óxido de etileno o el óxido de propileno, etc., en un disolvente tal como los ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo ácido propiónico o ácido acético. En alternativa, el aceptor de protones puede añadirse después de la mezcla entre si del cloro y el esteroide que sirve de material de partida. En este caso, el producto de cloración inicial es un intermediario de la fórmula

A



donde  $R_1$  y A tiene el mismo significado que se ha expuesto antes.



De conveniencia, este intermediario no se purifica, sino que se deshidroclora por tratamiento con un aceptor de protones, como una base heterocíclica que contenga nitrógeno, por ejemplo picolina, piridina, etc.

5. Cuando el aceptor de protones está inicialmente presente durante la cloración, puede servir también de disolvente para el esteroide de la fórmula II que se utiliza como material de partida. En alternativa, y con preferencia, el medio reaccional puede contener otros disolventes.
10. Estos disolventes pueden ser cualquier disolvente orgánico inerte adecuado; por ejemplo, éteres como los éteres alquílicos inferiores (por ejemplo, éter etílico o dioxano); hidrocarburos clorados, como el cloroformo o el tetracloruro de carbono; etc. El cloro puede introducirse en la mezcla reaccional por técnicas convencionales; por ejemplo, puede
15. introducirse en la mezcla reaccional una solución que contenga el cloro. Para este fin es apta una solución en ácido alcanóico inferior que contenga cloro, por ejemplo cloro en ácido propiónico. El tratamiento con cloro se efectúa
20. apropiadamente a temperatura baja, de preferencia entre más o menos  $-40^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente, y más ventajosamente entre unos  $-30^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$ . Otra modalidad es tratar con cloro en tetracloruro de carbono utilizando cloroformo como disolvente para el material de parti-
25. da, de preferencia a temperatura entre más o menos  $0^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente, seguido por separación del disol-



vente y tratamiento con una base heterocíclica que contenga nitrógeno, como la piridina, la picolina, etc.

- Los grupos hidroxílicos presentes en la molécula del material de partida, o sea comprendidos por las fracciones moleculares simbolizadas por M, pueden esterificarse después del proceso de cloración; alternativamente, el proceso de cloración puede efectuarse sobre materiales de partida que contengan fracciones moleculares de éster.
5. Cuando se cloran compuestos en los que Y o Z son -CH(beta-hidroxi-), es preferible proteger el grupo hidroxílico antes de la cloración, por ejemplo mediante acilación, para formar el correspondiente compuesto lbeta-formiloxílico o trifluoroacetoxílico. Después de la cloración, el compuesto lbeta-hidroxílico puede formarse por medios convencionales. Cuando la posición 9 está substituida con un halógeno tal como el flúor, o sea cuando R<sub>9</sub> es distinto de hidrógeno, se prefiere efectuar la cloración sin proteger la fracción molecular lbeta-hidroxílica, si está presente. Además de la que antecede, para proteger los grupos lábiles antes del proceso de cloración pueden usarse otras técnicas conocidas.
- 10.
- 15.
- 20.

- Debe advertirse que el proceso de cloración anterior, cuando se aplica a esteroides de partida 1(2)-saturados y 2-insubstituidos puede dar, como producto secundario, 2,4-cloroesteroides de la fórmula I. Los compuestos
- 25.



2,4-dicloro de la fórmula I pueden obtenerse también según la variante (b) del procedimiento mediante cloración de un compuesto 4-cloro 1(2)-saturado y 2-insustituído de la fórmula I, valiéndose de un agente clorante como el cloro o la N-clorosuccinimida.

El proceso de deshidrogenación según la variante (c) del procedimiento puede realizarse mediante tratamiento con ácido selénico o mediante una secuencia reaccional constituida por cloración y deshidrocloración, etapa esta última que se efectúa, por ejemplo, mediante tratamiento con cloruro de litio en dimetilformamida.

La oxidación de un grupo 11-hidroximetilénico según la variante (d) del procedimiento puede efectuarse por medios ya de sí conocidos, por ejemplo con ácido crómico. Ejemplos de ácidos sulfónicos para la esterificación de un grupo 11-hidroxílico según la variante (e) del procedimiento son el ácido metansulfónico y el ácido beta-toluénico. La esterificación puede efectuarse de manera ya de sí conocida, de conveniencia por tratamiento del hidroxiesteroide con un derivado reactivo de ácido sulfónico, como el cloruro, en presencia de un aceptor de protones, como la piridina. La introducción de un enlace doble 9(11) según la variante (f) del procedimiento puede realizarse tratando el 11beta-sulfoniloxiesteroide en presencia de un catalizador (de preferencia una base débil, como una



- sal de un ácido alcanoico inferior) en un disolvente orgánico anhidro (como el ácido acético) o en dimetilformamida, que puede servir por si misma de catalizador. La deshidratación de un 11beta-hidroxi-esteroide puede efectuarse utilizando, por ejemplo, cloruro de tionilo en piridina.
- 5.
- La adición de ácido hidroclosoro o hidrobromoso a un enlace 9(11) del esteroide de partida según la variante (g) del procedimiento se efectua convenientemente utilizando el ácido hidrohaleso producido in situ; por ejemplo, haciendo reaccionar el esteroide delta<sup>9(11)</sup> con una N-haloamida (como la N-cloro o N-bromo-acetamida) en presencia de un ácido acuoso (por ejemplo, un ácido mineral acuoso, como el ácido perclórico). La conversión de un 9alpha-bromo (o cloro)-11-hidroxi esteroide en el respectivo 9,11beta-óxido-esteroide (variante (h) del procedimiento) puede efectuarse por tratamiento con un agente deshidrohalogenante, como una solución de hidróxido de metal alcalino. Un agente clorante para convertir un 9,11beta-óxido esteroide en un 9alpha,11beta-dicloro-esteroide respectivo según la variante (i) del procedimiento es, por ejemplo, una solución de cloro en tetracloruro de carbono. La esterificación de un grupo hidroxílico libre según la variante (j) del procedimiento puede efectuarse de manera conocida, por ejemplo utilizando un derivado reactivo de ácido, como un haluro o un anhídrido. La saponificación de un grupo hidroxílico 17- o 21-esterificado (variante
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



(k) del procedimiento) puede efectuarse con agentes básicos débiles, como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino.

5. La disociación de la fracción molecular 16alfa,17-alfa-óxido y la deshidratación consecutiva, según la variante (1) del procedimiento, pueden efectuarse tratando el esteroide de partida en un disolvente anhidro, en presencia de un ácido fuerte, como el ácido trifluoroacético.

10. Los compuestos de este invento se caracterizan por alto grado de utilidad endocrinológica, con selectividad de acción caracterizada por efectos colaterales mínimos. Así, pues, los compuestos de este invento endocrinológicamente útiles se han indicado antes como pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral o parenteral,

15. con dosificación ajustada a los requerimientos individuales, en forma de preparados farmacéuticos convencionales; por ejemplo, se los puede administrar en formas farmacéuticas convencionales sólidas o líquida, como pastillas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones,

20. etc. Estos preparados farmacéuticos pueden contener vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales, tales como agua, talco, almidón de maíz, polialquilenglicoles, agentes emulgentes, agentes amortiguadores, agentes para el ajuste de la presión osmótica, vaselina, etc. Aunque se

25. prefiere administrar por vía interna los compuestos endo-



- crimológicamente útiles de este invento, que tienen utilidad progestativa o antiinflamatoria pueden administrarse también tópicamente, Para este fin, o sea la administración tópica, estos compuestos pueden suministrarse
5. en formas de administración tópica convencionales, tales como pomadas o cremas, en combinación con vehículos tópicos convencionales, como el petrolato, el ácido esteárico, etc. Asimismo las composiciones que contienen un ingrediente activo de este invento pueden someterse a
10. los procedimientos farmacéuticos convencionales, tales como esterilización, etc. Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden contener además otros ingredientes activos. Por otra parte los compuestos endocrinológicamente activos pueden administrarse como aditivos para la
15. alimentación, y con tal fin pueden mezclarse con piensos convencionales para animales o con mezclas previas convencionales para piensos de animales.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento, pero no lo limitan. La mayoría de
20. los compuestos utilizados como material de partida son compuestos conocidos o miembros de clases conocidas de compuestos. En todo caso, los materiales de partida pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo los que se ejemplifican en ciertos casos en los ejemplos que
25. siguen. En estos ejemplos, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

- A una solución de 3,9 g de 6-cloro-17alfa-acetoxi-16-metilepregna-4,6-dien-3,20-diona en 25 cc de cloroformo desprovisto de alcohol, se añadieron a gotas y a 0°, 11,3
5. cc (5% de exceso) de una solución 0,87 molar de cloro en tetracloruro de carbono. La solución resultante se agitó durante una hora a 0° y luego se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. La espuma resultante se trató con 10 cc de pirirdina seca y luego se agitó a la temperatura ambiente por 2 horas. Se añadió éter (200 cc) y se extra-  
10. jo la mezcla por dos veces, con 150 cc cada vez de ácido clorhídrico 1-n. A continuación se secó la solución etérea y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo triturado con éter, dio 2,4 g de un material que se cromatografió en 100 g de gel de sílice. La elución con acetato  
15. de etilo al 2% en benceno dio 2alfa,4,6-tricloro-17alfa-acetoxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona, que, después de cristalización en cloruro de metileno/éter, fundió a 235-238° (descomposición, que empieza a 225°).
20. La ulterior elución con acetato de etilo al 5% en benceno dio 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona, que después de cristalizada en cloruro de metileno/éter, fundió a 218-219°.



EJEMPLO 2

- Se sometió a reflujo por media hora, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0,250 g de 2alfa,4,6-tricloro-17alfa-acetoxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona. 0,1 g de cloruro de litio y 3 cc de dimetilformamida seca. Luego se enfrió la solución y se la vertió en 100 cc de agua helada. Se filtró el producto, se le secó al aire y el material bruto así obtenido se cromatografió en 6 g de alúmina neutra (de grado I.). La elución con una solución 1:1 de éter de petróleo (60-90°) y cloruro de metileno y por último con cloruro de metileno dio 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16-metilenpregna-1,4,6-trien-3,20-diona, en forma de un producto de color amarillo claro, que después de cristalización en éter/cloruro de metileno, fundió a 225-228°.

EJEMPLO 3

- A 1,05 g de 6-cloro-16alfa,17alfa-isopropilendioxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 10 cc de cloroformo desprovisto de alcohol, se añadieron, a 0°, 2,8 cc de solución 1,0 molar de cloro en tetracloruro de carbono. Después de una hora a 3°, se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se trató el residuo con 12 cc de piridina. Después de un reposo de 2 horas a la temperatura ambiente, se eliminó la piridina en vacío, se recogió el re-



- siduo en cloruro de metileno, se le lavó con ácido clorhídrico 2-n y con agua, se le secó ( $MgSO_4$ ) y se le concentró bajo presión reducida. Cromatografiando el residuo en gel de sílice y recristalizando en acetona/hexano el producto purificado, se obtuvo 4,6-dicloro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,20-diona.
- 5.

#### EJEMPLO 4

- A una solución de 4,16 g de 6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 50 cc de cloroformo desprovisto de alcohol se añaden, a 0°, 17 cc de una solución 0,6 molar de cloro en tetracloruro de carbono. Se deja reposar la mezcla reaccional a 0° durante una hora y luego se elimina el disolvente bajo presión reducida y se trata el residuo con 6 cc de piridina seca. Después de una hora a la temperatura ambiente, se añade éter (200 cc) y se lava la mezcla con solución 1-n de ácido clorhídrico. Se seca la solución etérea sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente bajo presión reducida. La purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice, seguida por cristalización del producto en cloruro de metileno/éter, da 4-cloro-6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona.
- 10.
- 15.
- 20.

Según el procedimiento anterior, la cloración de:  
(1) 21-acetoxi-6-fluoro-16alfa-fluorometil-17alfa-hidroxi-



5. -pregna-4,6-dien-3,11,20-triona da 21-acetoxi-4-cloro-6-fluoro-16alfa-fluorometil-17alfa-hidroxi-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona; (2) 6-fluoro-16alfa,17alfa,21-trihidroxi-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona da 4-cloro-6-fluoro-16alfa,17alfa,21-trihidroxi-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona; (3) 21-acetoxi-6,16alfa-difluoro-17alfa-hidroxi-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona da 21-acetoxi-4-cloro-6,16alfa-difluoro-17alfa-hidroxi-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona.

Los esteroides de partida pueden prepararse así:

10. Se somete a reflujo por 18 horas una mezcla que contiene 2 g de 6alfa-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-4-pregnen-3,11,20-triona, 2 g de cloranilo y 150 cc de alcohol butílico terciario. La solución enfriada se diluye con 300 cc de cloroformo, se lava por tres veces con solución fría de hidróxido sódico al 5% y con agua y luego se seca sobre sulfato magnésico. Eliminando el disolvente bajo presión reducida, se obtiene 6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona bruta, que se purifica por cromatografía en alúmina neutra, seguida por cristalización en cloruro de metileno/éter.
- 15.
- 20.

- Según el procedimiento anterior, el tratamiento de: (1) 21-acetoxi-6alfa-fluoro-16alfa-fluorometil-17alfa-hidroxi-4-pregnen-3,11,20-triona da 21-acetoxi-6-fluoro-16alfa-fluorometil-17alfa-hidroxi-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona; (2) 6alfa-fluoro-16alfa,17alfa,21-trihidroxi-4-
- 25.



356956

- 21 -



-hidroxi-androsta-4,6--dien-3-ona.

Los esteroides de partida pueden prepararse así:

5. Se agita a la temperatura ambiente, en ausencia de luz, una mezcla de 15 g de 16alfa-clorometil-17alfa-acetoxi-progesterona, 150 cc de dioxano (purificado sobre alúmina), 20 cc de ortoformiato de trietilo, 10 cc de etanol y 1,5 cc de ácido sulfúrico concentrado. Al cabo de 2 horas se vierte la mezcla reaccional, agitando, en 3 litros de hielo y agua que contiene un exceso de bicarbonato sódico.
10. Se recoge por filtración el precipitado resultante, se lava bien éste con agua y se disuelve en diclorometano. Se seca esta solución y se la concentra hasta un residuo semisólido, que pudo cristalizarse en éter, para obtener 17alfa-acetoxi-16alfa-clorometil-3-etoxipregna-3,5-
15. dien-20-ona, pero que normalmente se usa directamente para la reacción consecutiva.

Según el procedimiento anterior, el tratamiento de:

20. (1) 21-acetoxi-17alfa-hidroxi-16-metilen-4-pregnen-3,11, 20-triona da 21-acetoxi-3-etoxi-17alfa-hidroxi-16-metilen-pregna-3,5-dien-11,20-diona; (2) 17alfa-(2-cloroetil)-17beta-hidroxi-androst-4-en-3-ona da 17alfa-(2-cloroetil)-3-etoxi-17beta-hidroxi-androsta-3,5-dieno.

Se enfría hasta 5º una solución del éter enólico bruto anterior hecho a base de 15 g de 16alfa-clorometil-

356.956



- 17alfa-acetoxiprogesterona en 670 cc de acetona. Se le añade una solución de 14,2 g de acetato sódico en 240 cc de agua, seguido por 27,6 g de N-clorosuccinimida y 17,2 cc de ácido acético. Después de agitar por 1½ horas más,
5. se vierte la mezcla reaccional en 8 litros de agua y hielo. Se agita durante una hora todavía, se filtra la lechada, se disuelve el precipitado en diclorometano y se seca. La eliminación del disolvente y la cristalización del residuo en diclorometano/éter dan 6beta-cloro-16alfa-clorometil-
10. 17alfa-acetoxiprogesterona.

- Según el procedimiento anterior, el tratamiento de:
- (1) 21-acetoxi-3-etoxi-17alfa-hidroxi-16-metilen-pregna-3,5-dien-11,20-diona da 21-acetoxi-6beta-cloro-17alfa-hidroxi-16-metilen-4-pregnen-3,11,20-triona; (2) 17alfa-(2-cloro-
15. etinil)-3-etoxi-17beta-hidroxi-androst-3,5-dieno da 6beta-cloro-17alfa-(2-cloroetinil)-17beta-hidroxi-androst-4-en-3-
- ona.

- Se agita a la temperatura ambiente por 1½ horas, en ausencia de luz, una mezcla de 10,0 g del compuesto
20. 6beta-cloro anterior, 50 cc de tetrahidrofurano (purificado sobre alúmina), 18 cc de ortoformiato de trietilo, 5 cc de etanol y 100 mg de ácido p-toluensulfónico. Luego se añade la mezcla reaccional, en el curso de 10 minutos, a una suspensión agitada de 45 g de dióxido de manganeso,
25. activado, en 450 cc de ácido acético y 35 cc de agua. Se

356.956



- agita la mezcla resultante por una hora más y luego se la filtra. Se lava bien el sólido con diclorometano y los filtrados, combinados, se concentran en vacío. Se diluye con diclorometano el residuo oleoso, se lava por tres veces con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con agua, se seca y se concentra. Cristalizando el residuo con éter y recristalizándolo luego en acetona/hexano, se obtiene 6-cloro-16alfa-clorometil-6-dehidro-17alfa-acetoxiprogesterona purificada.
- 5.
10. Según el procedimiento anterior, el tratamiento de:  
(1) 21-acetoxi-6beta-cloro-17alfa-hidroxi-16-metilen-4-pregnen-3,11,20-triona da 21-acetoxi-6-cloro-17alfa-hidroxi-16-metilen-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona; (2) 6beta-cloro-17alfa-(2-cloroetinil)-17beta-hidroxi-androst-4-en-3-ona
15. da 6-cloro-17alfa-(2-cloroetinil)-17beta-hidroxi-androsta-4,6-dien-3-ona.

#### EJEMPLO 6

- A una solución caliente de 2,50 g de 4,6-dicloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-óxido-16beta-metilpregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 60 cc de benceno seco se añadieron 12 cc de ácido trifluoroacético. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas y luego se la diluyó con éter/cloruro de metileno 3:1. Se lavó la capa orgánica dos veces con solución al 5% de bicarbonato
- 20.

356956



sódico y una vez con salmuera. Se combinó la capa orgánica, se la secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se la concentró bajo presión reducida, lo que dio un sólido. Dos recristalizaciones en cloruro de metileno/acetato de etilo dieron 520 mg de

5. 4,6-dicloro-21-acetoxi-17alfa-hidroxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,11,20-triona en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 267-270°C. La concentración de las aguas madres dio 390 mg más del producto.

El esteroide de partida se preparó así:

10. A una solución agitada de 58,0 g de 21-acetato de 6-cloro-17,21-dihidroxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 2,3 litros de metanol se añadieron 83,0 g de clorhidrato de semicarbacida y 104 cc de piridina. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante la noche (atmósfera de nitrógeno) y luego se eliminó bajo presión reducida la mitad aproximadamente del disolvente y se diluyó la mezcla
15. con 2 litros de agua. El precipitado resultante se dejó digerir por 15 minutos, se filtró, se lavó bien con agua y se secó bajo presión reducida, lo que dio 69,0 g de
20. 3,20-bis-semicarbazona sólida.

Una solución de 69,0 g de la bis-semicarbazona anterior en 690 cc de ácido trifluoroacético se sometió a reflujo y agitación por 85 minutos. Luego se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y, eliminan-

356.956



do el disolvente bajo presión reducida, se obtuvo un aceite.

El aceite bruto se disolvió en 1,4 litros de ácido acético al 50%. A esta solución se añadieron 140 cc de ácido pirúvico al 50% y 69,0 g de acetato sódico (anhidro).

5. Se dejó la mezcla reaccional en agitación y calentamiento a 100°C por 75 minutos, bajo nitrógeno, se enfrió luego hasta la temperatura ambiente y se la vertió en 3,2 litros de agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con clororformo. Se lavaron las capas orgánicas una vez con agua, dos veces con bicarbonato potásico al 10% y una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico las capas orgánicas combinadas y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dio 60 g de un aceite.

15. El aceite anterior se disolvió en 300 cc de piridina seca y 60 cc de anhídrido acético destilado. Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente por 3 horas y luego se añadió a 3 litros de ácido clorhídrico 3-n y 500 g de hielo. Se extrajo la mezcla tres veces con éter/cloruro de metileno 3:1 y se lavaron las capas orgánicas una vez con ácido clorhídrico 1-n, una vez con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmuera. Se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) las capas orgánicas combinadas y se las concentró bajo presión reducida, lo que dio 52,0 g de 6-cloro-21-acetoxipregna-4,6,16-trien-3,11,20-triona en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Se añadió una solución de diazometano (a base de

356.956



- 105 g de nitrosometilurea) en 1,5 litros de éter a una solución de 52,0 g de 6-cloro-21-acetoxipregna-4,6,16-trien-3,11,20-triona en 520 cc de tetrahidrofurano seco, en un período de 10 minutos. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 90 minutos, con lo que surgió un precipitado. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se obtuvo un sólido amarillo, que, cristalizado una vez en cloruro de metileno/éter, dio 44,0 g de 6-cloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-metilenazopregna-4,6-dien-3,11,20-triona en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 194-197°C (descomposición).

- Se depositaron 44 g de pirazolina cristalizada en un matraz de 3 litros, evacuado, que se calentó en un baño de aceite a 175-188° por 30 minutos. Luego se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y el aceite bruto resultante se cristalizó una vez en cloruro de metileno/éter. Se obtuvieron 20,28 g de 6-cloro-21-acetoxi-16-metilpregna-4,6,16-trien-3,11,20-triona, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 155-160°. De las aguas madres se obtuvo una partida adicional de 13,5 g de producto.

- Se enfrió hasta 0°C una solución de 5,0 g de 6-cloro-21-acetoxi-16-metilpregna-4,6,16-trien-3,11,20-triona en 320 cc de cloroformo exento de alcohol. A esta solución se añadieron 11,6 cc de una solución 1,10 molar de cloro en

356.956



tetracloruro de carbono. Se dejó reposar la mezcla reaccional a 0°C por 45 minutos y luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El sólido resultante, de color amarillo pálido, se cristalizó una vez en cloruro de metileno/éter, lo que dio 3,59 g de 4,5,6-tricloro-21-acetoxi-16-metilpregna-6,16-dien-3,11,20-triona en forma de cristales de color amarillo pálido y punto de fusión 211-213,5° C.

10. A una solución enfriada (0°C) de 3,40 g de 4,5,6-tricloro-21-acetoxi-16-metilpregna-6,16-dien-3,11,20-triona en 140 cc de cloruro de metileno se añadieron 26,0 g hidrofosfato disódico. A la suspensión agitada se agregaron rápidamente 8,20 cc de solución de ácido peroxitrifluoroacético (preparada añadiendo, en un período de 10 minutos, 5,1 cc de ácido trifluoroacético a una solución fría de 0,82 cc de peróxido de hidrógeno al 90% en 5 cc de cloruro de metileno). Se dejó la mezcla reaccional en agitación a 0°C por 3.1/2 horas y luego se la diluyó con 400 cc de agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con cloruro de metileno, se lavaron las capas orgánicas una vez con agua y una vez con salmuera, se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron bajo presión reducida, lo que dio 3,60 g de aceite incoloro.

25. El aceite anterior se disolvió en 27 cc de piridina seca y se dejó reposar a la temperatura ambiente por 90

356.956



- minutos, después de lo cual se eliminó la piridina bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó la solución orgánica dos veces con solución 1-n de ácido clorhídrico, una vez con solución al
5. 5% de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron bajo presión reducida, lo que dio 3,5 g de 4,6-dicloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-óxido-16beta-metilpregna-4,6-dien-3,11,20-triona.
10. EJEMPLO 7
- Se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 10 horas una solución de 1,00 g de 2,4,6-tricloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-óxido-16beta-metilpregna-4,6-dien-3,11,20-
15. -triona en 25 cc de benceno seco y 5,0 cc de ácido trifluoacético. Se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se la diluyó con éter/cloruro de metileno 3:1. Se lavó la mezcla dos veces con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmuera, se combinaron las capas orgánicas, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron
20. lo que dio un aceite, que se cromatografió sobre gel de sílice en benceno. La elución con benceno/acetato de etilo y la evaporación del disolvente dieron el producto bruto. Cristalizando en acetato de etilo/éter, se obtuvieron
25. 230 mg de 2,4,6-tricloro-21-acetoxi-17alfa-hidroxi-16-metilpregna-4,6-dien-3,11,20-triona, de punto de fusión



356.956

271-274<sup>a</sup>.

Preparación del esteroide de partida:

- En el curso de 2 minutos se añadió a gotas una solución 0,90 molar de cloro (3,30 cc) en ácido acético glacial a una solución de 1,20 de 4,6-dicloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-óxido-16beta-metilpregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 20 cc de ácido acético glacial. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por una hora y luego se la diluyó con 75 cc de agua. Se filtró el precipitado resultante, se le lavó con agua y se le secó; se obtuvieron 1,18 g de 2,4,6-tricloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-óxido-16beta-metilpregna-4,6-dien-3,11,20-triona en forma de un sólido incoloro.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 8

- A una solución agitada de 140 mg de 2,4,6-tricloro-21-acetoxi-17alfa-hidroxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 3,0 cc de dimetilformamida seca se añadieron 100 mg de carbonato de litio anhidro. Se dejó la mezcla reaccional en agitación y calentamiento bajo nitrógeno, a 125°C por 4 horas y a 151°C por 15 minutos. La mezcla reaccional, una vez enfriada, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se disolvió en 1 cc de piridina y 0,20
- 15.
- 20.

356.956



oc de anhídrido acético el aceite resultante (140 mg), se dejó la mezcla reaccional en reposo a la temperatura ambiente por 3 horas y luego se la diluyó con ácido clorhídrico 3-n frio. Se extrajo la mezcla una vez con éter/cloruro

5. ruro de metileno 3:1 y una vez con cloruro de metileno, se lavaron las capas orgánicas una vez con ácido clorhídrico 1-n, una vez con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmuera, se secaron las capas orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y, concentrándolas, se obtuvo un aceite que se
10. cromatografió en 10,0 g de Florisil en benceno. La elución con benceno/acetato de etilo dio el producto, que cristalizado una vez en acetato de etilo/éter, dio 4,6-dicloro-21-acetoxi-17alfa-hidroxi-16-metilenpregna-1,4,6-trien-3,11,20-triona.

15. EJEMPLO 9

Formulación para pastillas:

	<u>Por pastilla</u>
17alfa-acetoxi-4,6-dicloro-16metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona	2,0 mg
Lactosa	121,5 mg
Almidón de maíz	70,5 mg
20. Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
Peso total	205,0 mg

356.956



EJEMPLO 10

Formulación para cápsulas:

	17-acetoxi-4,6-dicloro-16-metilenpregna-	
	-4,6-dien-3,20-diona	5 mg
5.	Lactosa	178 mg
	Almidón de maíz	37 mg
	Talco	5 mg
		<hr/>
	Peso Total	225 mg.

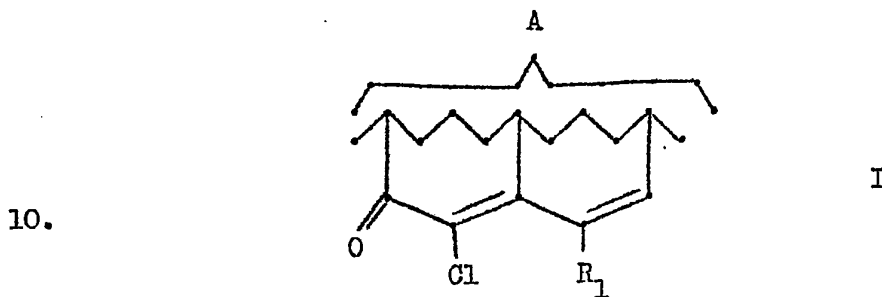
= . =



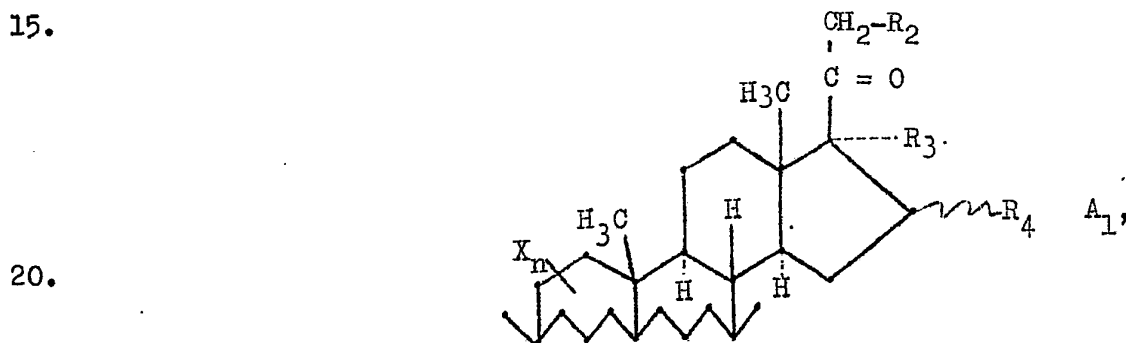
### REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente U.S.A. núm. 658.602 del 7 de Agosto de 1.967.

5. 1.- Un procedimiento para la preparación de un esteroide halogenado de la fórmula



donde  $R_1$  es flúor, cloro, bromo o alquilo inferior y A es una agrupación de una de las fórmulas  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$ ;

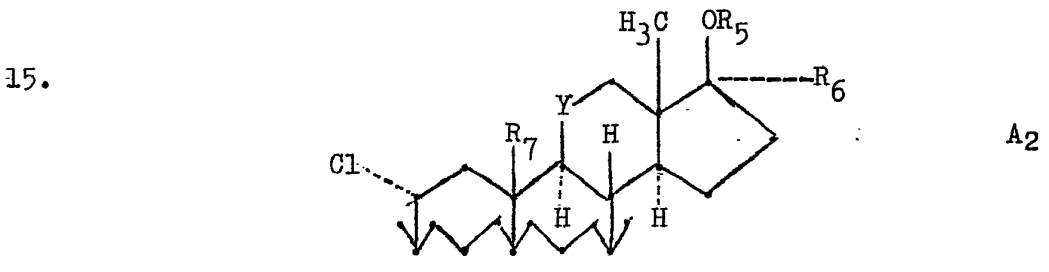




5. en la que  $R_2$  es hidrógeno o flúor,  $R_3$  es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanciloxilo inferior, difluoro- o dicloro-acetilo o alquilo inferior;  $R_4$  es alquilideno inferior o, tomado junto con  $R_3$ , una fracción molecular de la fórmula

$$\begin{array}{c} \dots\dots\dots 0 \\ \dots\dots\dots \diagdown \quad \diagup \\ \dots\dots\dots C(\text{alquilo inferior})_2 \end{array}$$

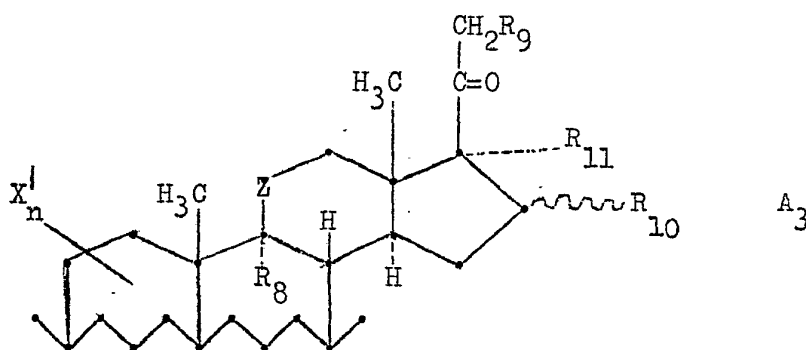
10. X es una insaturación entre las posiciones 1 y 2, 2-cloro o una fracción molecular 1alfa,2alfa-metilénica; y  $n$  es un número entero por valor de 0 a 1;



20. en la que  $R_5$  es hidrógeno o alcancilo inferior;  $R_6$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior monoinsaturado o halo-alquilo inferior monoinsaturado;  $R_7$  es hidrógeno o metilo; e Y es  $-CH_2-$ ,  $-CH(\text{beta-hidroxi})-$ ,  $-CH(\text{alfa-hidroxi})-$  o  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ;



5.

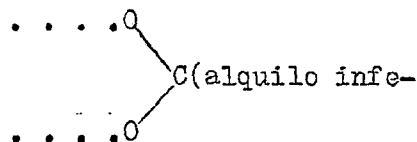


10.

en la que  $R_8$  es, individualmente, hidrógeno, flúor, cloro o bromo;  $R_9$  es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, el éster dihidrofosfático respectivo o sales alcalinometálicas respectivas o alcanciloxilo inferior;  $R_{10}$  es, individualmente, alquilideno inferior, alfa-halometilo o alfa-halo;  $R_{11}$  es, individualmente, alcanciloxilo inferior, hidroxilo o, tomado junto con  $R_{10}$  una fracción

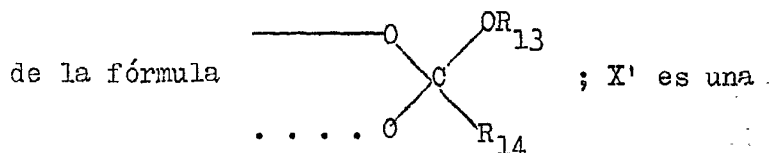
15.

molecular de la fórmula

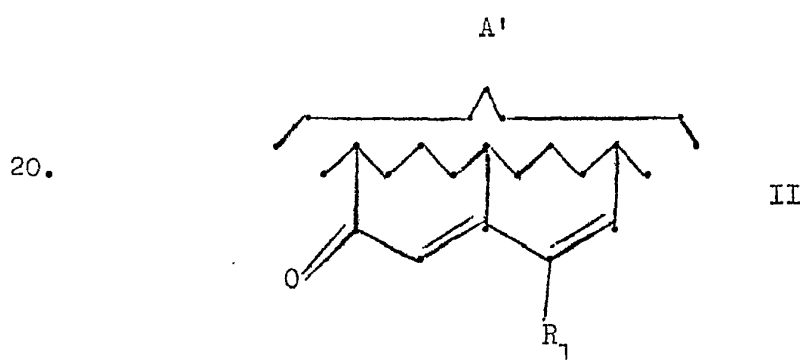




rior o, tomado junto con R<sub>9</sub>, una fracción molecular



5. insaturación entre las posiciones 1 y 2 o 2-cloro; n es un número entero por valor de 0 a 1; Z es, -C-, -CH(beta-hidroxi)-, -CH(alfa-OR<sub>12</sub>)- o, cuando R<sub>8</sub> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>- o, cuando R<sub>8</sub> es cloro, -CH(beta-cloro)- o, tomado junto con R<sub>8</sub>, es una insaturación entre las posiciones 9 y 11 o una fracción molecular 9,11-óxido; R<sub>12</sub> es hidrógeno o sulfoniloxilo; y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno, independientemente, alquilo inferior,
10. caracterizado
15. a) por tratarse un esteroide de la fórmula





donde A' es una de las agrupaciones A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> en las que X, si está presente, es lalfa,2alfa-metileno, X' está ausente y el átomo 2-cloro de la agrupación A<sub>2</sub> está ausente,

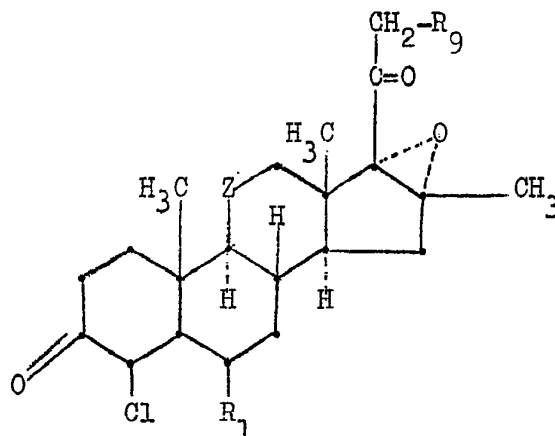
5. con cloro y un aceptor de protones; o bien
  - b) por tratarse un esteroide de la fórmula I, 1(2)-saturado y 2-insustituído, con un agente clorante; o bien
  - c) por deshidrogenarse un esteroide de la fórmula I que tenga en posición 1(2) una agrupación A<sub>2</sub> o A<sub>3</sub> en la que n sea 0 ; o bien
10. d) por oxidarse el grupo 11-hidroxílico en un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación A<sub>2</sub> o A<sub>3</sub> en la que Y o Z, respectivamente, sean hidroximetileno, para formar un grupo carbonílico; o bien
  - e) por esterificarse el grupo 11-hidroxílico en un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación A<sub>3</sub> en la que Z sea hidroximetileno, con un ácido sulfónico; o bien
15. f) por disociarse un grupo 11beta-sulfoniloxílico o un grupo 11-hidroxílico y un átomo de 9-hidrógeno de un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación A<sub>3</sub> en la que Z sea beta-sulfoniloximetileno o beta-hidroximetileno y R<sub>8</sub> sea hidrógeno, para formar un enlace doble 9(11); Oo bien
20. g) por tratarse un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación A<sub>3</sub> en la que Z y R<sub>8</sub>, tomados juntos, representen una insaturación entre las posiciones 9 y 11, con
25. ácido hidrocloroso o hidrobromoso; o bien



- h) por tratarse un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación  $A_2$  en la que Z sea hidroximetileno y  $R_8$  sea cloro o bromo, con un agente deshidrohalogenante; o bien
- i) por tratarse un esteroide de la fórmula I que tenga
5. una agrupación  $A_3$  en la que Z y  $R_8$ , tomados juntos, formen una fracción molecular 9,11-óxido, con fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o un agente clorante; o bien
- j) por estificarse un esteroide de la fórmula I que tenga
10. a lo menos un grupo hidroxílico libre en las posiciones 17 y 21; o bien
- k) por saponificarse un esteroide de la fórmula I 17- y/o 21-esterificado; o bien
- l) por tratarse un esteroide de la fórmula

15.

20.





con un ácido fuerte

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por clorarse un esteroide de la fórmula II que tenga una agrupación  $A_1$  en la que  $R_1$  sea cloro o flúor,  $R_3$  sea alcoxilo inferior, alcanciloxilo inferior o alquilo inferior,  $R_4$  sea metileno y  $n$  sea 0.
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse con fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación  $A_3$  en la que  $R_1$  sea cloro o flúor,  $R_9$  sea el éster dihidrofosfático o alcanciloxilo inferior,  $R_{10}$  sea metileno,  $R_{11}$  sea hidroxilo o, tomado junto con  $R_{10}$ , 2,2-isopropilendioxilo,  $n$  sea 0 y Z y  $R_8$ , tomados juntos, formen una fracción molecular 9,11-óxido.
4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse con ácido hidrocloroso o hidrobromoso un esteroide de la fórmula I que tenga una agrupación  $A_3$  en la que  $R_1$  sea cloro o flúor,  $R_9$  sea el éster dihidrofosfático o alcanciloxilo inferior,  $R_{10}$  sea metileno,  $R_{11}$  sea hidróxilo o, tomado junto con  $R_{10}$ , 2,2-isopropilidendioxilo,  $n$  sea 0 y Z y  $R_8$ , tomados juntos, sean una insaturación entre las posiciones 9 y 11.
5. Un procedimiento como se define en la reivindi-



cación 1, caracterizado por clorarse una 6-cloro-17alfa-alcanoiloxilo inferior-16-metilen-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

5. 6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por esterificarse con un ácido alcanoico inferior 4,6-dicloro-17alfa-hidroxi-16-metilen-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

10. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por deshidrogenarse en posición 1(2) la 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16-metilen-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse con ácido trifluoroacético la 4,6-dicloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-óxido-16beta-metil-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona.

15. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse con ácido trifluoroacético la 2,4,6-tricloro-21-acetoxi-16alfa,17alfa-óxido-16beta-metil-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona.




= 40 =

11. Un procedimiento para la preparación de un esteroide halogenado.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 40 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de Agosto de 1967

p.a.

  
E. A.  
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ