

RAN 4104/48-22



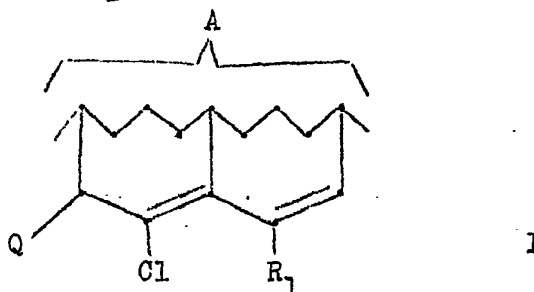
356957

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

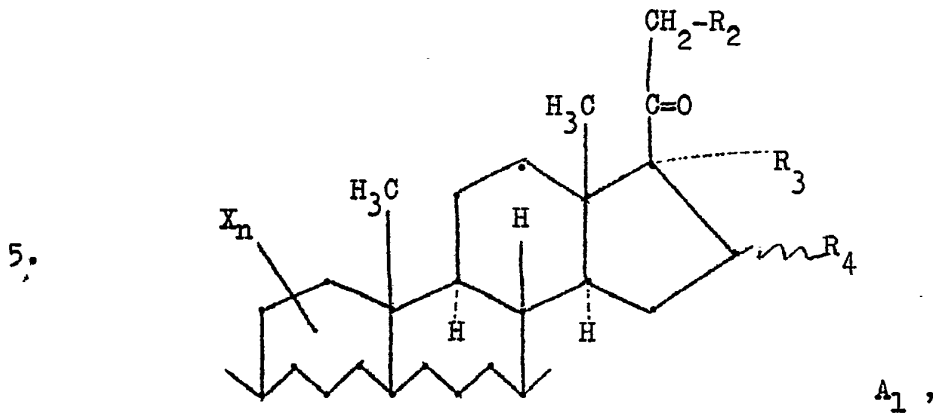


5. en la que R<sub>1</sub> es fluor, cloro, bromo o alquilo inferior; Q es hidroxilo o alcanoiloxilo inferior;



= 2 =

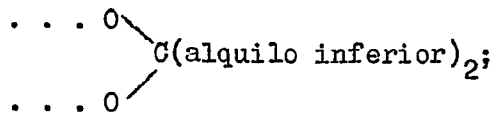
y A es una agrupación de una de las fórmulas A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>;



10.

donde R<sub>2</sub> es hidrógeno o fluor; R<sub>3</sub> es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanciloxilo inferior, difluoro- o dicloro-acetilo o alquilo inferior; R<sub>4</sub> es, individualmente, hidrógeno, alquilideno inferior o alquilo inferior o, tomado junto con R<sub>3</sub>, una fracción molecular de la fórmula

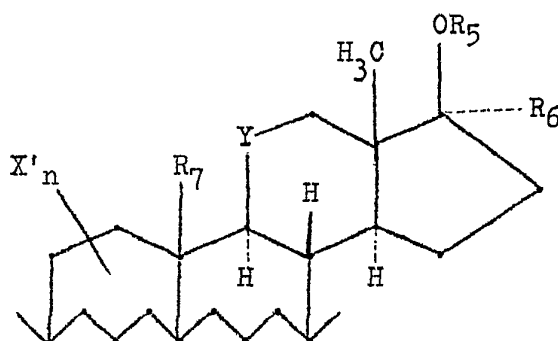
15.



20.

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 0 a 1;

= 3 =



A<sub>2</sub>

5.

10.

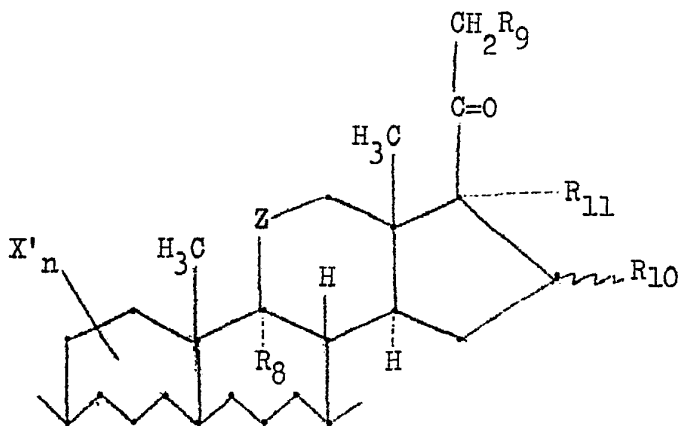
15.

donde R<sub>5</sub> es hidrógeno o alcanoilo inferior; R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior monoinsaturado o halo-alquilo inferior monoinsaturado; R<sub>7</sub> es hidrógeno o metilo; X' es 2-cloro o una insaturación entre las posiciones 1 y 2; n es un número por valor de 0 a 1; e Y es -CH<sub>2</sub>-, -CH(beta-hidroxilo)-, -CH(alfa-hidroxilo)- o -C-;  
" "  
O  
con tal de que, cuando X' sea una insaturación, R<sub>7</sub> sea metilo;

o bien



5.

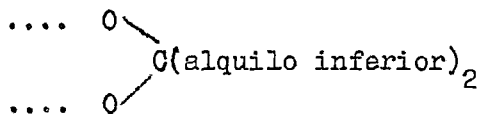


A<sub>3</sub>

10.

donde R<sub>8</sub>, individualmente, hidrógeno, fluor, cloro o bromo; R<sub>9</sub> es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, el éster dihidrofosfático respectivo o las sales alcalinometálicas respectivas o alcanoiloxilo inferior; R<sub>10</sub> es, individualmente, hidrógeno, alfa-hidroxilo, alquilideno inferior, alfa-halometilo, alfa-halo o alquilo inferior; R<sub>11</sub> es, individualmente, alcanoiloxilo inferior, hidroxilo o, tomado junto con R<sub>10</sub>, una fracción molecular de la fórmula

15.

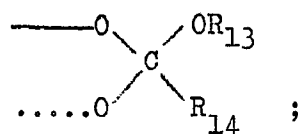




= 5 =

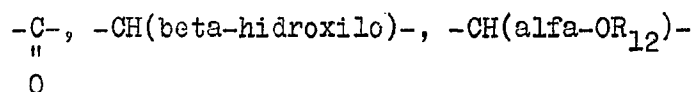
o, tomado junto con  $R_9$ , una fracción molecular de la fórmula

5.



10.

$X'$  es una insaturación entre las posiciones 1 y 2 o 2-cloro;  $n$  es un número entero por valor de 0 a 1;  $Z$  es, individualmente,



15.

o cuando  $R_8$  es hidrógeno,  $-\text{CH}_2-$  o, cuando  $R_8$  es cloro,  $-\text{CH(beta-cloro)-}$  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

20.

hidrógeno o sulfonilo; y  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son cada uno, independientemente, alquilo inferior,

a un procedimiento para su preparación.



- En la forma en que aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo saturado, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que tienen hasta 8 átomos de carbono, como metileno, etilo, butilo terciario, octilo normal, etc. "Alquilo inferior monoinsaturado" comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo monoinsaturado de la misma alquénicas inferiores que alquilínicas inferiores como alilo, 2-metilalilo, etinilo, etc.; y "halo-alquilo inferior monoinsaturado" comprende las fracciones moleculares de bromo o cloro, como 2-cloroetinilo, 3-cloro-2-metilalilo, etc. "Alcoxilo inferior" comprende las fracciones moleculares que puede designarse como -O(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 terminal de carbono tiene dos enlaces de valencia libres, tal como metileno, isopropilideno, etc.; se prefiere en especial el metileno. "Alcanoilo inferior" comprende del mismo modo radicales de ácidos alcancarboxílicos inferiores como acetilo, butirilo, caprililo, etc.; y "1,2-alquilendioxilo de 2 a 4 átomos de carbono" comprende fracciones moleculares tales como etilendioxilo y similares. "Metal alcalino" tiene su significación usual e incluye metales como el litio, el sodio y el potasio. Cuando se usa como parte de



la definición de  $R_{10}$ , "halo" comprende cloro o flúor. "Sulfoniloxilo" comprende las fracciones moleculares de alquil-sulfoniloxilo inferior, tales como mesiloxilo, y las fracciones moleculares de arilsulfoniloxilo, como tosiloxilo.

5. Los compuestos de la fórmula I que tienen una agrupación  $A_1$  son útiles como agentes progestativos. Cuando  $R_3$  es hidrógeno o hidroxilo, estos compuestos pueden administrarse por vía parenteral; y cuando  $R_3$  es alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, difluoro- o dicloro-acetilo l alquilo inferior, los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral. Compuestos preferidos son aquellos en los que  $R_1$  es cloro o flúor; Q es hidroxilo o acetoxilo;  $R_3$  es alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior o alquilo inferior;  $R_4$  es hidrógeno, metileno, etilo o metilo; y  $n$  es 0.
10. Los compuestos de la fórmula I que tienen una agrupación  $A_2$  en la que  $R_6$  es alquilo inferior monoinsaturado o halo-alquilo inferior monoinsaturado y X' es una insaturación entre las posiciones 1 y 2 también son útiles como agentes progestativos. Estos compuestos se pueden administrar por via oral o parenteral. Compuestos preferidos de este grupo son aquellos en los que  $R_1$  es cloro o flúor, Q es hidroxilo o acetoxilo,  $R_5$  es hidrógeno o alcanoil inferior,  $R_7$  es hidrógeno o metilo, Y es  $-CH_2-$  y  $R_6$  es etinilo, 2-cloro-etinilo, alilo, 2-metalilo o 1-propinilo.
- 15.
- 20.

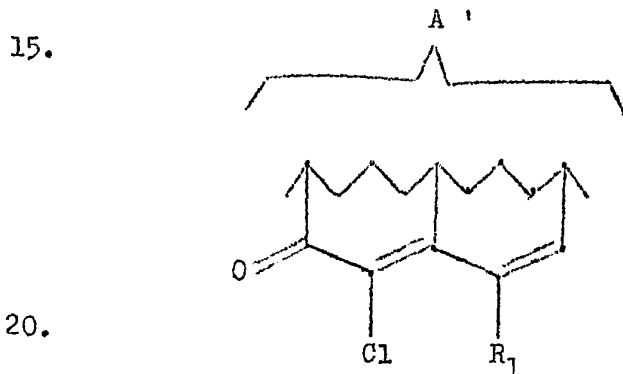


- Los compuestos de la fórmula I que tienen una agrupación  $A_2$  en la que  $R_6$  es hidrógeno o alquilo inferior y  $X'$  es una insaturación entre las posiciones 1 y 2 son útiles como agentes andrógeno-anabólicos. De estos compuestos,
5. aquellos en los que  $R_6$  es hidrógeno pueden administrarse por vía parenteral; y aquellos en los que  $R_6$  es alquilo inferior pueden administrarse por vía oral o parenteral. De estos compuestos útiles como agentes andrógeno-anabólicos se prefieren aquellos en los que  $R_1$  es cloro o flúor,  $Q$  es hidroxilo o acetoxilo,  $R_5$  es hidrógeno,  $R_6$  es alquilo inferior,  $R_7$  es hidrógeno o metilo,  $n$  es 0 e  $Y$  es  $-CH_2-$ . Si se desea una relación elevada de actividad anabólicas respecto a la andrógena, son preferibles los compuestos en los que  $R_7$  es hidrógeno.
- 10.
15. Los compuestos de la fórmula I que tienen una agrupación  $A_3$  son útiles, como agentes corticoides cuando  $n$  es 0 o cuando  $n$  es 1,  $X'$  es una insaturación entre las posiciones 1 y 2 y cuando  $Z$  es  $-CH_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH(\text{beta-hidroxilo})-$  o  $-CH(\text{beta-cloro})-$ : Los compuestos en los que  $Z$  es  $-CH_2-$  son útiles como mineralocorticoides; y los compuestos en los que  $Z$  es  $-CO-$ ,  $-CH(\text{beta-hidroxilo})-$  o  $-CH(\text{beta-cloro})-$  son útiles como glucocorticoides, es decir, como agentes antiinflamatorios y timolíticos. Los compuestos útiles como mineralocorticoides pueden administrarse por vía oral o parenteral; y los compuestos útiles como agentes antiinflamatorios y timolíticos pueden administrarse por vía oral,
- 20.
- 25.



parenteral o, particularmente cuando Z contiene beta-hidro-  
xilo o beta-cloro-, tópica. De los compuestos útiles como  
agentes antiinflamatorios y timolíticos se prefieren en  
especial aquellos en los que  $R_1$  es cloro o flúor, Q es hi-  
droxilo o acetoxilo,  $R_3$  es halógeno,  $R_9$  es el éster dihidro-  
fosfático o alcanoiloxilo inferior,  $R_{10}$  es alfa-hidroxi-  
lo, metileno, metilo o etilo;  $R_{11}$  es hidroxilo o, tomado junto  
con  $R_{10}$ , 2,2-isopropilendioxilo,  $n$  es 0 y Z es -CH(beta-  
hidroxilo)-.

10. El procedimiento de este invento comprende tratar  
un esteroide de la fórmula



II

25. en la que  $R_1$  tiene el significado que se ha  
expuesto antes y A' es una agrupación A en la que  
una fracción molecular 20-oxo, si está presente,



está privada de reducirse por impedimento estérico.

con un agente reductor, y, si se desea, alcanoilando el grupo 3-hidroxílico formado y/o disociando cualquier grupo que cause impedimento estérico.

5. La reducción del grupo 3-oxo es un esteroide de la fórmula II para formar un grupo 3-hidroxílico puede efectuarse por medios de reducción convencionales; por ejemplo, mediante tratamiento con un hidruro metálico complejo, como el hidruro tributoxílico terciario de litio-aluminio o el borohidruro sódico. El impedimento estérico de
10. un grupo 20-oxo puede efectuarse por medios conocidos; por ejemplo, introduciendo una fracción molecular estérica en la posición 17alfa o formando el derivado 17alfa,20;20,21-bis-metilendioxílico. Cualquier grupo que cause impedimento estérico puede, si se desea, disociarse después del
15. proceso de reducción. Por ejemplo, puede disociarse un grupo bis-metilendioxílico por tratamiento con un ácido débil. La conversión de un esteroide 3-hidroxílico de la fórmula I en un derivado 3-alcanílico inferior puede efectuarse por medios de alcanoilación convencionales, como un
20. anhídrido alcanico inferior, en presencia de una base, como la piridina.

- Los compuestos de este invento se caracterizan por alto grado de utilidad endocrinológica, con una selectividad de acción singularizada por afectos secundarios
25. mínimos. Así pues, los compuestos endocrinológicamente uti-



= 11 =

- les de este invento pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral o parenteral, con dosis ajustada a los requerimientos individuales, en forma de preparados farmacéuticos convencionales; por ejemplo, se los puede administrar en
5. formas farmacéuticas convencionales sólidas o líquidas, como pastillas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc. Estos preparados farmacéuticos pueden contener vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales, como agua, talco, almidón de maíz, polialquilenglicoles,
  10. agentes emulgentes, agentes amortiguadores, agentes para el ajuste de la presión osmótica, vaselina, etc. Aunque se prefiere administrar por vía interna los compuestos endocrinológicamente útiles de este invento, los que tienen utilidad progestativa o antiinflamatoria pueden administrarse
  15. también por vía tópica. Para este fin, o sea la administración tópica, estos compuestos pueden administrarse en formas de aplicación tópica convencionales, tales como ungüentos o cremas, en combinación con vehículos tópicos convencionales, tales como petrolato, ácido esteárico, etc. Las
  20. composiciones que contienen un ingrediente activo de este invento pueden someterse también a los procedimientos farmacéuticos convencionales, tales como esterilización, etc.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento, pero no limitaciones de él. La mayoría de
25. los compuestos que sirven de material de partida son compuestos conocidos o pertenecen a clases conocidas de compuestos.



= 12 =

- En todo caso, los materiales de partida pueden prepararse por métodos conocidos, como, por ejemplo, los que se exponen en ciertos casos en los ejemplos que siguen. Todas las temperaturas que se indican en los ejemplos están expresados en grados centígrados.
- 5.

EJEMPLO 1

- En un período de 15 minutos se añadió a gotas una solución de 2000 g de 17alfa-acetoxi-4,6-dicloropregna-4,6-
10. -dien-3,20-diona en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro a 3280 g de hidruro tributoxílico terciario de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la temperatura ambiente por 2 horas, se añadieron 20 cc de acetona, seguidos por
15. 150 cc de ácido acético al 10% en agua. Se extrajo la mezcla con 2 porciones de 75 cc de cloroformo, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con bicarbonato sódico al 5%, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. Cristalizando el sólido bruto en
20. acetona/hexano y recristalizando en el mismo sistema de disolventes, se obtuvo 17alfa-acetoxi-4,6-dicloropregna-4,6-dien-3beta-cl-20-ona, fundente a 255-257°.



EJEMPLO 2

- Se dejó a la temperatura ambiente por 18 horas una mezcla de 1000 g de 17alfa-acetoxi-4,6-dicloro-3beta-hidroxi-pregna-4,6-dien-20-ona, 10 cc de anhídrico acético y 100 cc de piridina. Se eliminó en vacío el exceso de los reactivos, se diluyó el residuo con xileno y se volvió a concentrar hasta sequedad. La cristalización en metanol dio
5. 3beta,17alfa-diacetoxi-4,6-dicloropregna-4,6-dien-20-ona, que, después de recristalización en metanol, fundió
10. a 218-220°.

EJEMPLO 3

- A una solución de 0,5 g de 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona en 10 cc de tetrahidrofurano seco se añadió a gotas una solución de
15. 1,3 g de hidruro tributoxílico terciario de litio-aluminio en 10 cc de tetrahidrofurano seco. Después de agitar por 2 horas a la temperatura ambiente, se enfrió la solución en
20. baño de hielo y se le añadió 1;0 cc de acetona. Al cabo de 15 minutos, se virtió la solución en 150 cc de cloroformo y se extrajo la solución clorofórmica por dos veces con 125 cc cada vez de solución de ácido acético al 10% y luego con solución de bicarbonato sódico al 5%. Se combinaron



= 14 =

las lavazas acuosas y se extrajeron con éter. Secando las capas orgánicas combinadas y eliminando el disolvente bajo presión reducida se obtuvo 17-acetato de 4,6-dicloro-3beta, 17alfa-dihidroxi-16-metilenpregna-4,6-dien-20-ona, que, después de cristalización en cloruro de metileno(éter, fundió, a 220-222°.

El esteroide de partida se preparó así:

A una solución de 3,9 g de 6-cloro-17alfa-acetoxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona en 25 cc de cloroformo exento de alcohol se añadieron a gotas, a temperatura de 0°, 11,3 cc (5% de exceso) de una solución 0,87 molar de cloro en tetracloruro de carbono. Se agitó la solución resultante por una hora a 0° y luego se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. La espuma resultante se trató con 10 cc de piridina seca y luego se agitó a la temperatura ambiente por 2 horas. Se añadió éter (200 cc) y se extrajo la mezcla por dos veces con 150 cc cada vez de ácido clorhídrico 1-n. Luego se secó la solución etérea y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Triturando el residuo con éter, se obtuvieron 2,4 g de material, que se cromatografió en 100 g de gel de sílice. La elución con acetato de etilo al 2%/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° (se inicia descomposición a 225°).



= 15 =

Otra elución con acetato de etilo al 5%/bencero dio 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16-metilenpregna-4,6-dièn-3,20-ciona, que, después de cristalización en cloruro de metileno/éter, fundió a 218-219°.

5. EJEMPLO 4

Se agitó durante la noche a la temperatura ambiente una solución de 0,5 g de 17-acetato de 4,6-dicloro-3beta,17alfa-dihidroxi-16-metilenpregna-4,6-dien-20-ona, 5 cc de anhídrido acético destilado y 5 cc de piridina.

10. Luego se virtió la mezcla reaccional en 200 cc de agua helada, se filtró el producto precipitado y se le secó al aire, lo que dio 4,6-dicloro-3beta,17alfa-diacetoxi-16-metilenpregna-4,6-dien-20-ona bruta, que, después de cristalización en cloruro de metileno/éter, fundió a 227,5-229°.

15.

EJEMPLO 5

A una solución de 2,25 g de 4-cloro-6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona disueltos en 75 cc de tetrahidrofurano seco, se añade a gotas una solución de 3,8 g de hidruro tributoxílico terciario de litio-aluminio disueltos en 30 cc de tetrahidrofurano seco. Se agita durante 2 horas la solución resultante, a la temperatura ambiente, y luego se la enfria hasta

20.



- 0°: Se añade acetona (2 cc) y se agita la solución por 15 minutos más. La mezcla enfriada se diluye luego con 300 cc de cloroformo, se lava la solución clorofórmica con una solución de ácido acético al 10% y a continuación con solución de bicarbonato sódico al 5% y luego se la seca sobre sulfato magnésico. Eliminando el disolvente bajo presión reducida y cristalizando el residuo en cloruro de metileno/éter, se obtiene 4-cloro-6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3beta-ol-11,20-diona,
5. 30 cc de piridina seca y 30 cc de anhídrido acético. Luego se vierte la solución en 200 cc de agua helada y se filtra el producto. La cristalización en cloruro de metileno/metanol da 3beta-acetoxi-4-cloro-6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-11,20-diona.
10. El esteroide de partida puede prepararse así:  
Se somete a reflujo por 18 horas una mezcla que contiene 2 g de 6alfa-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioksi-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 3 veces con solución fría de hidróxido sódico al 5% y luego con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, y se purifica la 6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona bruta
15. por cromatografía en alúmina neutra, seguida por cristali-
- 20.
- 25.



zación en cloruro de metileno/éter.

- 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 exento de alcohol se añaden (a 0°) 17 cc de una solución 0,6 molar de cloro en tetracloruro de carbono.
5. Se deja reposar la mezcla reaccional a 0° por una hora, se elimina luego 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
10. la mezcla con solución etérea sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente bajo presión reducida. La purificación cromatográfica del residuo sobre gel de sílice, seguida por cristalización de producto en cloruro de metileno/éter, da 4-cloro-6-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona.
- 15.

#### EJEMPLO 6

- En un período de 15 minutos se añadió a gotas una solución de 0,300 g de 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16alfa-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona en 10 cc de tetrahidrofurano anhidro a 0,511 g (2,0milimoles) de hidruro tributoxilico terciario de litio-aluminio en 7 cc de tetrahidrofurano anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar
20. a la temperatura ambiente por 2 horas, se añadieron 3 cc de acetona, seguidos por 1 cc de agua. Luego se concentró
- 25.



- la mezcla bajo presión reducida y se añadieron 30 cc de cloroformo, seguidos por 30 cc de ácido acético al 10% en agua. La capa orgánica resultante se lavó con solución de bicarbonato sódico al 5%, sesecó ( $M_gSO_4$ ) y se concentró
5. bajo presión reducida. La cristalización del residuo en acetona/hexano dio 17-acetato de 4,6-dicloro-3beta,17alfa-dihidroxi-16alfa-metilpregna-4,6-dien-20-ona, el cual, después de una segunda cristalización en acetona/hexano, fundió a 188,0-191,5°,  $\lambda_{max}^{EtOH} = 256$  milimicras ( $\epsilon_{max} = 17,900$ ).
10. El esteroide de partida se preparó así:
- A 1051 g de 6-cloro-17alfa-acetoxi-16alfa-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona en 100 cc de cloroformo sin alcohol se añadieron a 0°, rápidamente, 2,97 cc (0,00276
15. moles) de una solución 0,93 molar de cloro en tetracloruro de carbono. Después de una hora a 3°, se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y el producto bruto se trató con 6,5 cc de piridina. Después de un reposo de una hora a la temperatura ambiente, se eliminó la piridina
20. en vacío, se recogió el residuo en cloruro de metileno y se le lavó con ácido clorhídrico diluido y con agua. Se secó la capa orgánica ( $M_gSO_4$ ), se la concentró bajo presión reducida y se cromatografio el producto bruto sobre 30 g de gel de sílice. La elución del producto con acetato de etilo al
25. 5% en benceno y la recristalización en acetato de etilo/hexano de las fracciones combinadas dieron acetato purificado



de 4,6-dicloro-17alfa-hidroxi-16alfa-metilpregna-4,6-dien-  
-3,20-diona, de punto de fusión 170-173<sup>o</sup>,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  =  
299 milimicras ( $\epsilon$  = 16,250).

EJEMPLO 7

5. Se añadió a gotas una solución de 280 mg de  
4,6-dicloro-17beta-hidroxi-19-nor-17alfa-pregna-4,6-dien-  
-20-in-3-ona en 10 cc de tetrahidrofurano anhidro a una  
mezcla de 600 mg de hidruro tributoxílico terciario de  
litio-aluminio y 15 cc de tetrahidrofurano anhidro, bajo  
10. atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla reaccional a la  
temperatura ambiente por 1,1/2 horas y se añadieron 5 cc de  
acetona, seguidos por 100 cc de ácido acético al 5% en agua.  
Se extrajo la mezcla por dos veces con diclorometano y los  
15. extractos combinados se lavaron dos veces con bicarbonato  
sódico al 5%, se secaron con sulfato sódico y se concentra-  
ron en vacío. El sólido bruto resultante, recristalizado en  
diclorometano/éter, dio 4,6-dicloro-3beta,17beta-dihidroxi-  
-19-nor-17alfa-pregna-4,6-dien-20-ina, de punto de fusión  
20. 185-190<sup>o</sup>.

EJEMPLO 8

Se agitó a la temperatura ambiente, durante una  
noche, una mezcla (al principio heterogénea) de 430 mg de

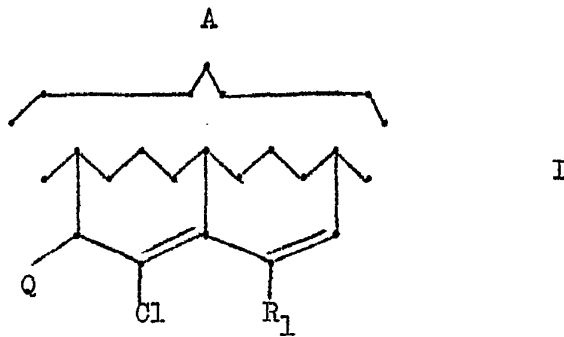




REIVINDICACIONES

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. nº 658.602 del 7 de Agosto de 1.967.

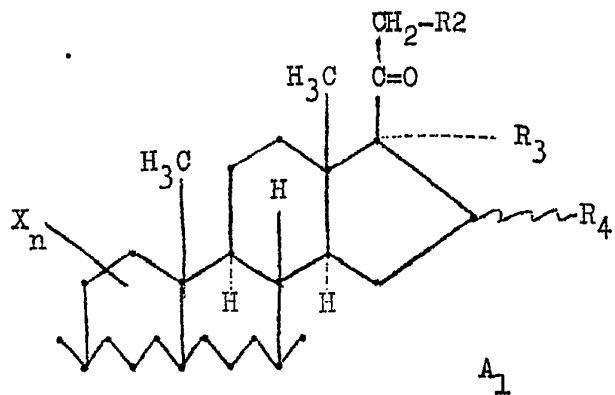
5. 1.- Un procedimiento para la preparación de un esteroide halogenado de la fórmula



10:

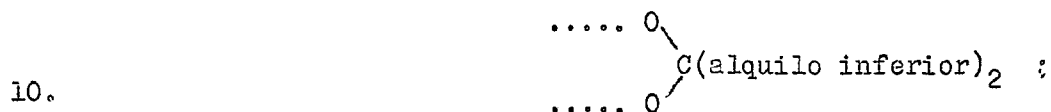
donde  $R_1$  es flúor, cloro, bromo o alquilo inferior; Q es hidroxilo o alcanoiloxilo inferior; y A es una agrupación de una de las fórmulas  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$ ;

15.

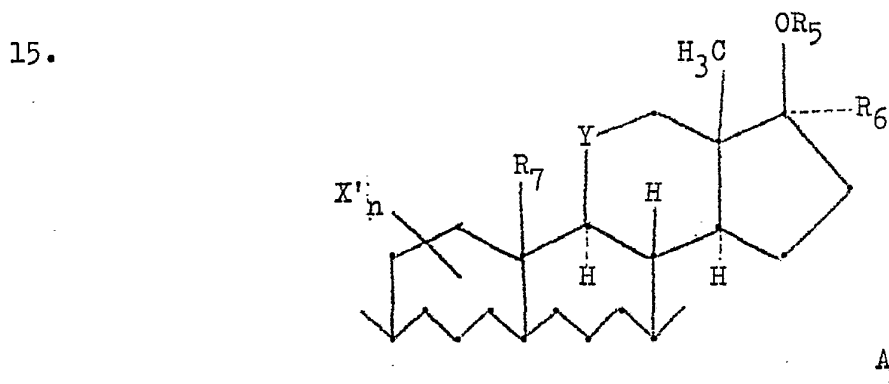




5. en la que  $R_2$  es hidrógeno o fluor;  $R_3$  es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, difluoro- o dicloro-  
-acetilo o alquilo inferior;  $R_4$  es, individualmente, hidrógeno, alquilidenc inferior o alquilo inferior o, tomado junto con  $R_3$ , una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

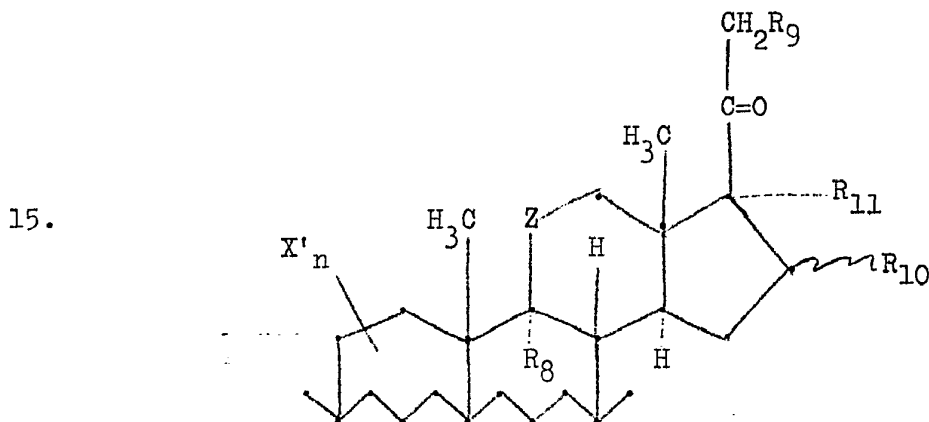


X es una insaturación entre las posiciones 1 y 2, 2-cloro o una fracción molecular lalfa,2alfa-metilénica; y  $\underline{n}$  es un número entero por valor de 0 a 1;





5. en la que  $R_5$  es hidrógeno o alcanilo inferior;  $R_6$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior monoinsaturado o halo-alquilo inferior monoinsaturado;  $R_7$  es hidrógeno o metilo;  $X'$  es 2-cloro o una insaturación entre las posiciones 1 y 2,  $n$  es un número entero por valor de 0 a 1; e  $Y$  es  $-CH_2-$ ,  $-CH(\text{beta-hidroxi})-$ ,  $-CH(\text{alfa-hidroxi})-$  o  $-C-$ ;  
10. una insaturación,  $R_7$  sea metilo; y



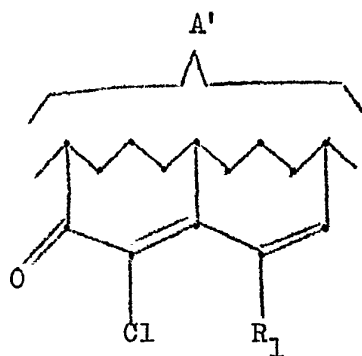
20.  $A_3$

25. en la que  $R_8$  es, individualmente, hidrógeno, flúor, cloro o bromo;  $R_9$  es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, el éster dihidrofosfático respectivo o las sales alcalinometálicas respectivas o alca-





caracterizado por tratarse un esteroide de la fórmula



II

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- donde  $R_1$  tiene el significado que se ha expuesto antes, mientras que  $A'$  es una agrupación A en la que una fracción molecular 20-oxo, si está presente, se halla impedida de reducirse por impedimento estérico,
- con un agente reductor y, si se desea, alcanoilarse el grupo 3-hidroxílico formado y/o disociarse cualquier grupo que cause impedimento estérico.
- 2.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor es un hidruro metálico complejo.
- 3.- Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplear-



se un esteroide de partida de la fórmula II que tiene una agrupación  $A_1$  en la que  $R_1$  es cloro o fluor,  $R_3$  es alcoxilo inferior, alcanciloxilo inferior o alquilo inferior,  $R_4$  es hidrógeno, metileno, etilo o metilo y  $n$  es 0.

5.

4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplearse un esteroide de partida de la fórmula II que tiene una agrupación  $A_2$  en la que  $R_1$  es cloro fluor,  $R_5$  es hidrógeno o alcancilo inferior;  $R_7$  es hidrógeno o metilo, Y es  $-CH_2-$  y  $R_6$  es etinilo, 2-cloroetinilo, alilo, 2-metalilo o 1-propinilo.

10.

5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplearse un esteroide de partida de la fórmula II que tiene una agrupación  $A_2$  en la que  $R_1$  es cloro o fluor,  $R_5$  es hidrógeno,  $R_6$  es alquilo inferior,  $R_7$  es hidrógeno o metilo,  $n$  es 0 e Y es  $-CH_2-$ .

15.

6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplearse un esteroide de partida de la fórmula II que tiene una agrupación  $A_3$  en la que  $R_1$  es cloro o fluor,  $R_8$  es halógeno,  $R_4$  es el éster dihidrofosfático o alcanciloxilo inferior,  $R_{10}$  es alfa-hidroxilo, metileno, metilo o etilo,  $R_{11}$  es hidroxilo o, tomado junto con  $R_{10}$ , 2,2-isopropilidendioxilo,  $n$  es 0 y Z es  $-CH(\text{beta-hidroxilo})$ .

20.



7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por reducirse una 4,6-dicloro-17alfa-alcanoiloxilo inferior-16-metilen-pregna-4,6-dien-3,20-diona para formar una 4,6-dicloro-17alfa-  
5. -alcanoiloxilo inferior-16-metilen-pregna-4,6-dien-3beta-  
-ol-20-ona.

8. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por reducirse  
10. 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16alfa-metil-pregna-4,6-dien-  
-3,20-diona.

9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por reducirse  
4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

10. 15. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por reducirse  
4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-16-metilen-pregna-4,6-dien-  
-3,20-diona.

20. 11. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por reducirse  
4,6-dicloro-17beta-hidroxi-19-nor-17alfa-pregna-4,6-dien-  
-20-in-3-ona.



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de       hojas, foliadas y escritas a

5. máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

- 6 11 1968

p.a.

S. D.

*[Handwritten signature]*

*[Faint, illegible text]*