

RAN 4104/48-3

368.276



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION P.C.	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE C	

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

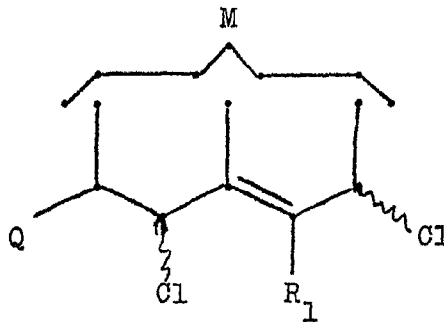
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES HALOGENADOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.



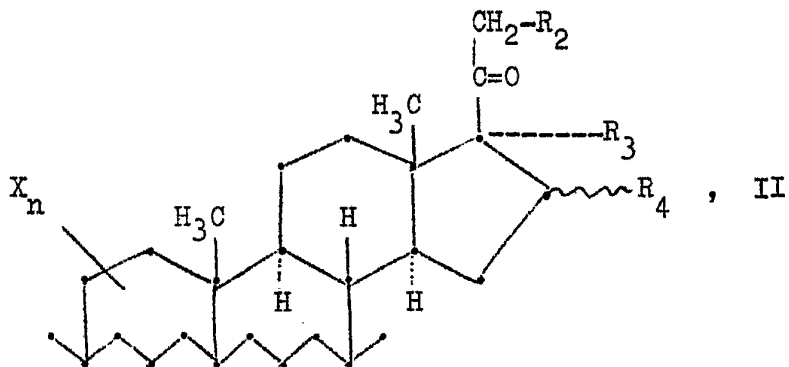
I



en la que  $R_1$  es halógeno de peso atómico inferior a 100 o alquilo inferior; Q es oxo, hidroxilo, alcanciloxilo inferior o 1,2-alquilendio-xilo de 2 a 4 átomos de carbono; y M es una de las fórmulas parciales siguientes:

5.

10.



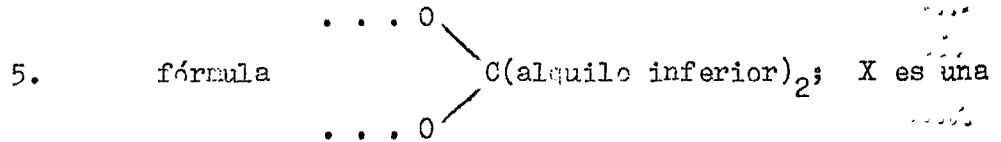
15.

en la que  $R_2$  es hidrógeno o flúor;  $R_3$  es individualmente hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanciloxilo inferior, difluoro- o dicloro-aceti-

= 3 =

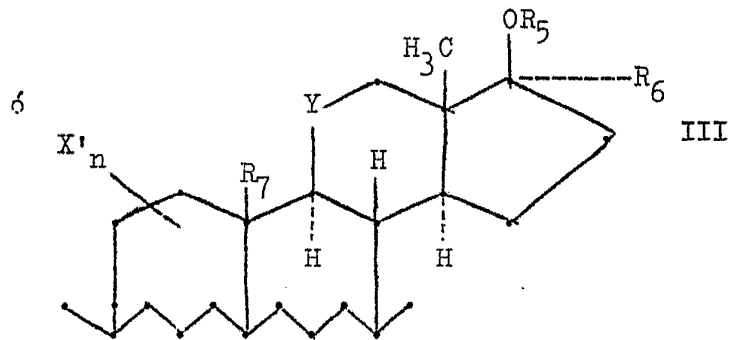


lo o alquilo inferior;  $R_4$  es individualmente hidrógeno, alquilideno inferior o alquilo inferior o, tomado junto con  $R_3$ , una fracción molecular de la



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

10.



15.

en la que  $R_5$  es hidrógeno o alcanilo inferior;  $R_6$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior monoinsaturado o halo-alquilo inferior mono-

20.

insaturado;  $R_7$  es hidrógeno o metilo;  $X'$  es 2-cloro o una insaturación entre las posiciones 1 y 2;  $\underline{n}$  es un número entero por valor de 0 a 1; e Y es

= 4 =

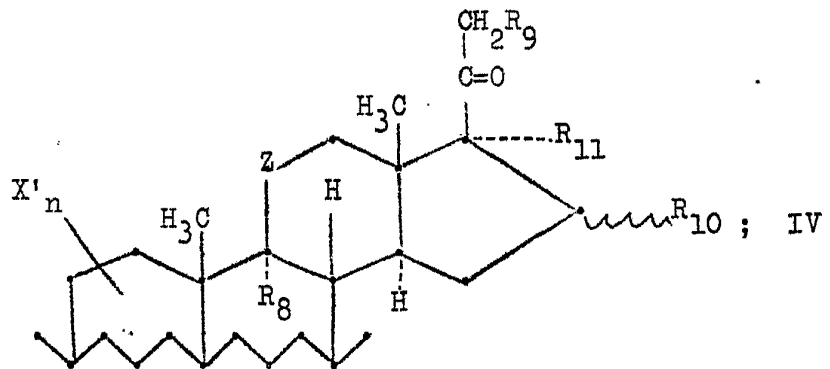


$-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidr3oxilo})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxi})-$  o  
 $-\text{C}-$ ; con la condici3n de que cuando  $X'$  es una  
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$

insaturaci3n,  $R_7$  debe ser metilo;

5. o bien

10.



15.

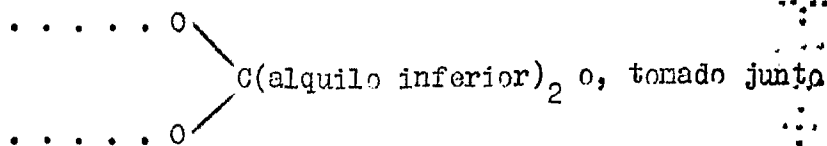
en la que  $R_8$  es individualmente hidr3geno o hal3-  
geno de peso at3mico inferior a 100;  $R_9$  es indi-  
vidualmente hidr3geno, hidroxilo, el 3ster dihi-  
drofosf3tico respectivos o las sales alcalinomet3-  
licas respectivas o alcanciloxilo inferior;  $R_{10}$

20.

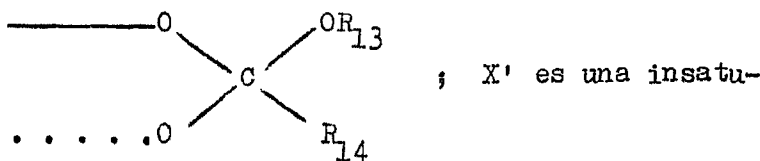
es individualmente hidr3geno, alfa-hidroxilo,  
alquilideno inferior, alfa-halometilo, alfa-halo  
o alquilo inferior;  $R_{11}$  es individualmente



alcanoiloxilo inferior, hidroxilo o, tomado junto con R<sub>10</sub>, una fracción molecular de la fórmula



5. con R<sub>9</sub>, una fracción molecular de la fórmula



10. ración entre las posiciones 1 y 2 o 2-cloro; n es un número entero por valor de 0 a 1; Z es indivi-

dualmente  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ , -CH(beta-hidroxilo)-, -CH(alfa-

15. -OR<sub>12</sub>)- ó, 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>, 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.

En la forma como aquí se usa, la expresión

20. "halógeno de peso atómico inferior a 100" comprende bromo, cloro y fluor. "Alquilo inferior" comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo saturadas, de cadena lineal o ramificada, con 8 átomos de carbono a lo sumo, como metilo, etilo, butilo terciario, octilo normal, etc. "Alquilo infe-



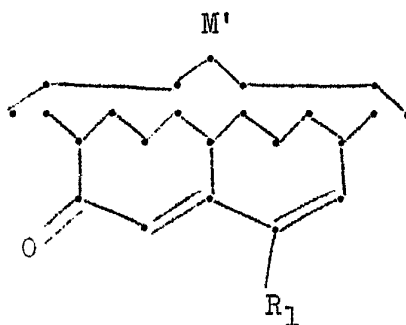
- rior monoinsaturado" comprende las fracciones moleculares tanto de alqueno inferior como de alquino inferior, por ejemplo alilo, 2-metilalilo, etinilo, etc.; y "haloalquilo inferior monoinsaturado" comprende las fracciones moleculares de bromo o cloro como 2-cloroetinilo, 3-cloro-2-metilalilo y similares. "Alcoxilo inferior" comprende las fracciones moleculares que pueden 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, como metileno, isopropilideno, etc.; se prefiere especialmente el metileno. "Alcanoilo inferior" comprende del mismo modo los radicales de ácidos alcancarboxílicos inferiores, como acetilo, butirilo, caprililo, etc.; y "1,2-alquilendioxilo de 2 a 4 átomos de carbono" comprende las fracciones moleculares como etilendioxilo y similares. "Metal alcalino" tiene su significado 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, como tosiloxilo.



Una clase preferida de los compuestos representados por la fórmula I es la de los compuestos que tienen una agrupación 3-oxo-4xi-,6,7xi-tricloro. Especialmente preferidos son los compuestos 3-oxo-4xi,5,7xi-tricloro- combinados con estructuras de la fórmula II en que  $R_2$  es hidrógeno,  $R_3$  es acetoxilo,  $n$  es 0 y  $R_4$  es metileno o hidrógeno.

El procedimiento de este invento comprende tratar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que antes; y  $M'$  es una fracción molecular como la representada por  $M$  antes, salvo que en ella  $n$  es 1 y  $X$  y  $X'$  son una insaturación entre las posiciones 1 y 2,

20.

con cloro y, si se desea, reducir o cetalizar el grupo 3-oxo en el producto de la reacción, para formar un grupo hidroxílico o alquilendioxílico; si se desea también,



esterificar un grupo 3-hidroxílico, para formar un grupo alcanciloxílico inferior; y, si también se desea, deshidrogenar en la posición 1(2) un producto resultante de la reacción en el que  $n$  sea 0.

5. La cloración se realiza apropiadamente mezclando entre sí cloro y un medio de reacción que contenga el esteroide de partida representado por la fórmula general V, de preferencia en solución. Esta etapa puede facilitarse con la adición de una cantidad catalítica de ácido mineral u orgánico anhidro.
10. Se prefieren los ácidos halohídricos (por ejemplo, el cloruro de hidrógeno). La cloración puede efectuarse en un medio de reacción orgánico inerte; por ejemplo, éteres como el éter alquílico inferior, por ejemplo éter etílico o dioxano; hidrocarburos clorados, como clorofermo, tetracloruro de carbono, cloruro de etileno o cloruro de metileno, etc. El cloro puede introducirse en el medio de reacción por técnicas convencionales; por ejemplo, puede introducirse en la mezcla reaccional una solución que contenga el cloro. Para este fin, es apropiada una solución de ácido alcánico inferior que contenga cloro,
15. por ejemplo cloro en ácido propiónico. El tratamiento con cloro se realiza apropiadamente a temperaturas bajas, de preferencia entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente y, más ventajosamente, entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ .

20. Los compuestos en los que Q es oxo pueden, consecutivamente a la cloración, ser convertidos en compuestos en
- 25.



- los que Q es 1,2-alquilendioxi-  
por ejemplo, mediante reacción con 1,2-alquilenglicol,  
en presencia de un catalizador ácido (como el ácido  
para-toluensulfónico). Por ejemplo, puede usarse etilengli-  
col, lo que da un compuesto en el que Q es etilendioxi-  
5. Asimismo, los compuestos en los que Q es oxo pueden ser  
convertidos en compuestos en los que Q es hidroxilo por  
medios de reducción convencionales, como tratamiento con  
tri-tercibutoxi-hidruro de litio-aluminio o borohidruro  
sódico. En los materiales de partida que contienen una  
10. fracción molecular 20-oxo, es preferible impedir esta frac-  
ción molecular antes de la reducción, para evitar que dicha  
fracción molecular 20-oxo se reduzca. Tal impedimento  
puede efectuarse por medios conocidos; por ejemplo, intro-  
duciendo una fracción molecular de éster en la posición  
15. 17alfa o formando el derivado bis-metilendioxi-  
lico. Además, los compuestos en los que Q es hidroxilo, pueden ser conver-  
tidos en compuestos en los que Q es alcanoi-oxilo inferior  
por medios de alcanoiación inferior convencionales, como  
anhídrido alcánico inferior en piridina. Por otra parte,  
20. los compuestos en los que  $\underline{n}$  es 0 pueden ser convertidos en  
compuestos en los que  $\underline{n}$  es 1 y X o X' es una insaturación  
entre las posiciones 1 y 2 por medios ya de si conocidos,  
como el tratamiento con ácido selenioso. Los compuestos este-  
roideos que tienen las características estructurales repre-



sentadas en la fórmula general I han demostrado tener valiosas propiedades endocrinológicas. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I en que M es una fracción molecular de la fórmula parcial II son útiles como agentes progestativos. Los

5. compuestos de la fórmula I en que M es una fracción molecular de la fórmula parcial IV 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 Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi-})-$  o  $-\text{CH}(\text{beta-cloro})-$ . Los compuestos en que Z
10. es  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi-})-$  o  $-\text{CH}(\text{beta-cloro})-$  son útiles como glucocorticoides, es decir, como agentes antiinflamatorios y timolíticos.

Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados, pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de

25.



soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica..

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento, pero no lo limitan. La mayoría de 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. En los ejemplos, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

A una solución, enfriada a 3º, de 1,0014 g (0,0023 moles) de 21-acetato de 6-cloro-17,21-dihidroxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 58 cc de cloroformo (dejado por 15 minutos sobre alúmina para eliminar el etanol) se añadieron 3 gotas de cloroformo saturado con ácido clorhídrico gaseoso, seco, seguido por 2,5 cc de una solución 1,0 molar (0,0025 moles) de cloro en tetracloruro de carbono. Después de 30 minutos a 3º, se añadieron 3 gotas más de cloroformo saturado con ácido clorhídrico gaseoso, seco. Transcurridos 50 minutos a 3º, se había producido muy poca reacción. Se hizo burbujear ácido clorhídrico gaseoso seco por la mezcla reaccional, a 3º y por unos segundos, y al cabo de 25 minutos el espectro ultravioleta mostró la ausencia de material de partida. Se lavó la solución incolora con solución de bicarbonato sódico al 5%, se la secó (MgSO<sub>4</sub>) y se la concentró bajo presión reducida, con lo que se obtuvo una espuma incolora. Dos cristalizaciones en acetato de etilo/hexano dieron 21-acetato de 4xi,6,7xi-tricloro-17,21-dihidroxipregn-5-en-3,11,20-triona, de punto de fusión 196-199º;  $[\alpha]_D = -23,1^\circ$  (c = 1,2 en CHCl<sub>3</sub>).



EJEMPLO 2

- A una solución enfriada (0°) de 5 g (0,01234 moles) de 6-cloro-6-dehidro-17alfa-acetoxiprogesterona en 75 cc de cloroformo se añadieron 12,5 cc de una solución 1,04 molar de cloro en tetracloruro de carbono. Se agitó la mezcla reaccional a 0° por  $\frac{1}{2}$  hora y luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se trató el residuo con hexano (10 cc) y se volvió a eliminar el disolvente bajo presión reducida, con lo que se obtuvo una espuma de color amarillo claro. Se trituró el residuo con éter (25 cc) y se le guardó a 0° por una noche. Con la filtración del precipitado, se obtuvo producto bruto. De manera semejante, triturando el residuo con éter (varias veces) se obtuvo acetato bruto de 4xi,6,7xi-tricloro-17alfa-hidroxi-pregn-5-en-3,20-diona. Unas cristalizaciones en acetato de etilo/ciclohexano dieron la muestra analítica, de punto de fusión 205-207° (descomposición, contracción a 198°);  $[\alpha]_D = +133,81^\circ$  (c = 1,3 en  $\text{CHCl}_3$ ).

EJEMPLO 3

20. A una solución enfriada (0°) de 2,5 g (0,0069 moles) de acetato de 6-cloro-17beta-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona en 50 cc de cloroformo se añadieron 7,22 cc de



- una solución 1,04 molar de cloro en tetracloruro de carbono. Se agitó la mezcla reaccional a 0° por 1/2 hora y luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se añadió éter al residuo y se volvió a evaporar el disolvente.
5. Luego se trituró el residuo con éter, lo que dio producto bruto. Cristalizando este material en cloruro de metileno/éter, se obtuvo acetato de 17beta-hidroxi-4xi,6,7xi-tricloroandrost-5-en-3-ona, de punto de fusión 225-230° (descomposición);  $[\alpha]_D = -127,33^\circ$  (c = 1,3 en  $\text{CHCl}_3$ ).
- 10.

#### EJEMPLO 4

- A una solución de hidruro tri-tercibutoxílico de litio/aluminio (0,352 g, 0,00138 moles) en 5 cc de tetrahidrofurano seco se añadió a 0° una solución de 0,3 g (0,000692 moles) de acetato de 17beta-hidroxi-4xi,6,7xi-tricloroandrost-5-en-3-ona en 3 cc de tetrahidrofurano seco. Se agitó la mezcla reaccional a 0° por una hora y luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida.
15. Se añadió al residuo cloruro de metileno y se hizo ácida la mezcla hasta pH 6. Se secó la solución de cloruro de metileno y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. La cristalización en cloruro de metileno/éter dio 17beta-acetato de 3xi,17beta-dihidroxi-4xi,6,7xi-tricloroandrost-5-eno,
- 20.



de punto de fusión 197-202° (descomposición);  $[\alpha]_D = -197,22^\circ$  (c = 1,1 en  $\text{CHCl}_3$ ).

EJEMPLO 5

- A una solución enfriada (0°) de 3,0408 g (0,00729 moles) de acetato de 6-cloro-17alfa-hidroxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona en 50 cc de cloroformo se añadieron 9,5 cc de una solución 0,88 molar de cloro en tetracloruro de carbono. Se agitó la mezcla reaccional a 0° por 45 minutos y luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida.
5. Se trató el residuo con hexano (10 cc) y se volvió a eliminar el disolvente bajo presión reducida, lo que dio una espuma de color amarillo claro. Se trituró el residuo con éter (25 cc) y se le guardó a la temperatura ambiente por una noche. Separando por filtración el precipitado, se
15. obtuvo el producto bruto, acetato de 4xi,6,7xi-tricloro-17alfa-hidroxi-16-metilenpregn-5-en-3,20-diona. La cristalización por una vez en cloruro de metileno/éter y por dos veces en acetato de etilo dio el producto, acetato de
20. 4xi,6,7xi-tricloro-17alfa-hidroxi-16-metilenpregn-5-en-3,20-diona, de punto de fusión 198-202° (descomposición); espectro ultravioleta<sub>max</sub> ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 239 milimicras ( $\epsilon_{\text{psi-lon}} = 5,270$ ).



EJEMPLO 6

Formulación para pastillas

	21-Acetato de 4alfa,6,7alfa-tricloro- -17alfa,21-dihidroxipregn-5-en-3,11,20- -triona	2,55 mg
5.	Fosfato dicálcico	232,45
	Almidón de maiz	12,50
	Estearato de magnesio	<u>2,50</u>
	Peso total	250,00 mg

EJEMPLO 7

10. Formulación para cápsulas

	Acetato de 17alfa-hidroxi-4,6,7alfa- -tricloro-pregn-5-en-3,20-diona	5 mg
	Lactosa	178 mg
	Almidón de maíz	37 mg
15.	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	225 mg.

EJEMPLO 8

Crema

20.	Acetato de 4,6,7alfa-tricloro-17alfa- hidroxi-16-metilenpregn-5-en-3,20-diona	1,00 g
	Alcohol estearílico	100,00
	Alcohol cetílico	15,00



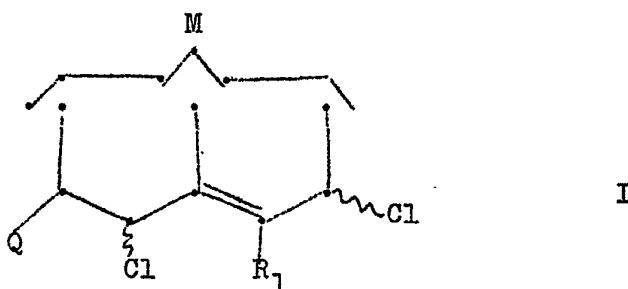
	Petrolato blanco	70,0
	p-Hidroxibenzoato de metilo	2,0
	p-Hidroxibenzoato de propilo	0,50
	Palmitato de isopropilo	60,00
5.	40 Estearato de polioxilo	40,00
	Propilenglicol	120,00
	Versenato disódico	0,10
	Agua destilada	597,16.



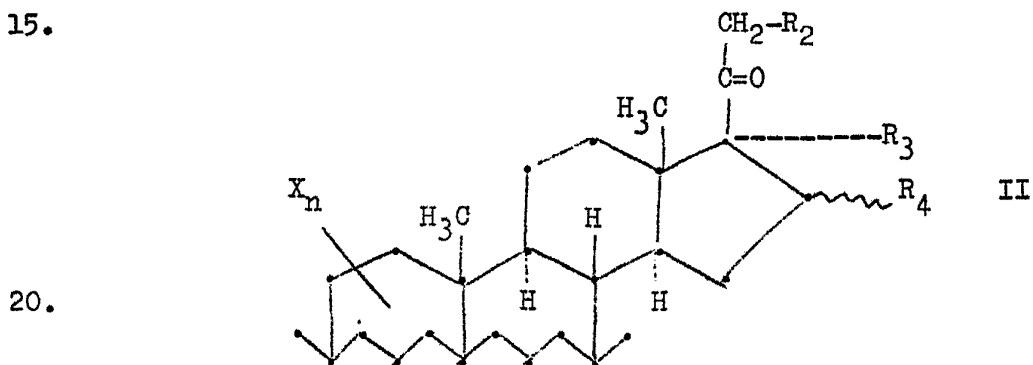
REIVINDICACIONES

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 789.929 del 8.1.69.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides halogenados, de la fórmula general

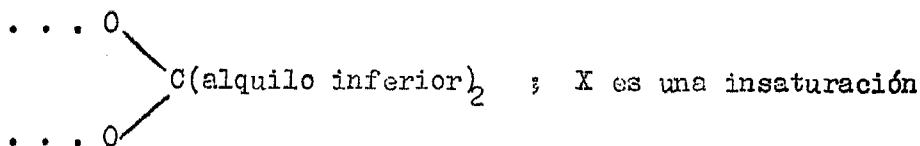


10. en la que  $R_1$  es halógeno de peso atómico inferior a 100 o alquilo inferior; Q es oxo, hidroxilo, alcanciloxilo inferior o 1,2 alquilendioxilo de 2 a 4 átomos de carbono; y M es una de las fórmulas parciales siguientes:



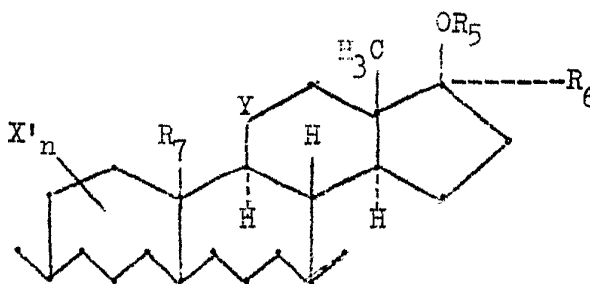


- en la que  $R_2$  es hidrógeno o flúor;  $R_3$  es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, difluoro- o dicloro-acetilo o alquilo inferior;  $R_4$  es, individualmente, hidrógeno, alquilideno inferior o alquilo inferior; o, tomado con  $R_3$ , una fracción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



- 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;

15.



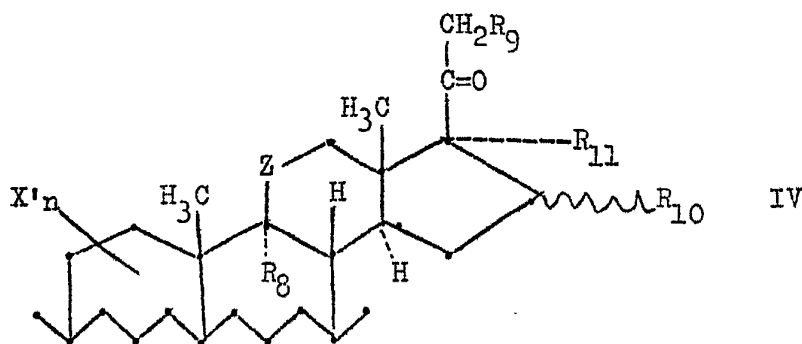
III

- en la que  $R_5$  es hidrógeno o alcanoil 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 0 a 1; e Y es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxilo})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxilo})$  o  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ;

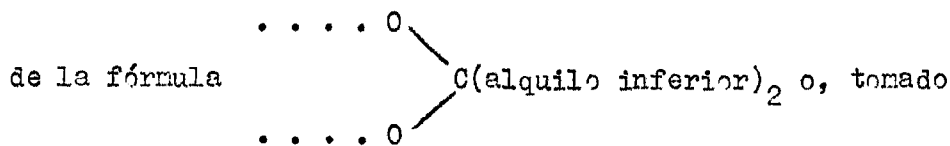


con tal de que, cuando X' es una insaturación, R<sub>7</sub> sea metilo;

5.

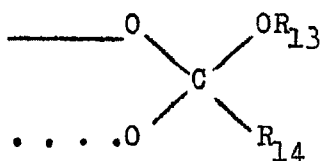


10. en la que R<sub>8</sub> es, individualmente, hidrógeno o halógeno de peso atómico inferior a 100 ; R<sub>9</sub> es, individualmente, hidrógeno, hidroxilo, el éster dihidrofosfático respectivo o sales alcalinometálicas respectivas o alcanoiloxilo inferior; R<sub>10</sub> es individualmente, hidrógeno, 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
- 15.



20.

junto con R<sub>9</sub>, una fracción molecular de la fórmula



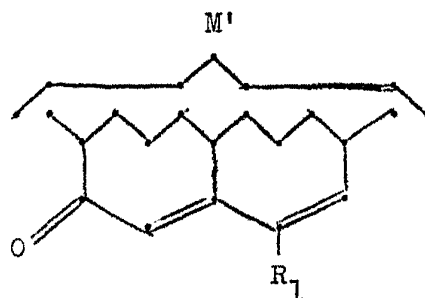
; X' es una insaturación



entre las posiciones 1 y 2 ó 2-cloro; y  $\underline{n}$  es un número ente-  
ro por 0 a 1; Z es individualmente,  $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$ , -CH(beta-hidroxi-

- 10)-, -CH(alfa-OR<sub>12</sub>)- o, cuando R<sub>8</sub> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>-, o cuan-  
do R<sub>8</sub> es cloro, -CH(beta-cloro)-, o, tomado junto con R<sub>8</sub>,  
5. 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,  
caracterizado por tratar un compuesto de la fórmula general

10.



V

15. en la que R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que antes  
y M' es una fracción molecular como la representada  
por M anterior, salvo que en ella  $\underline{n}$  es 1 y X y X'  
son una insaturación entre las posiciones 1 y 2,  
con cloro, reducirse o cetalizarse, si se desea, el  
20. grupo 3-oxo del producto de reacción, para formar un grupo  
hidroxílico o alquilendioxílico; esterificarse, si también  
se desea, un grupo 3-hidroxílico, para formar un grupo



alcanciloxílico inferior; y, si aún se desea, deshidrogenarse en la posición 1(2) un producto resultante de la reacción en el que  $\underline{n}$  sea 0.

5. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse con cloro un compuesto de la fórmula V, en el que  $R_1$  es cloro.

10. 3. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por tratarse con cloro un compuesto de la fórmula V en el que  $R_1$  es cloro y  $M'$  es una fracción molecular de la fórmula II en la que  $R_2$  es hidrógeno,  $R_3$  es acetoxilo,  $\underline{n}$  es 0 y  $R_4$  es metileno o hidrógeno.

15. 4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por tratarse con cloro acetato de 6-cloro-17alfa-hidroxi-16-metilenpregna-4,6-dien-7,20-diona.

20. 5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por tratarse con cloro 21-acetato de 6-cloro-17alfa,21-dihidro.i-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona.



6. Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides.halogenados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 JUN. 1969

**JAIME ISERN**

P. P.

~~ENCUADERNADO POR J. HERRERO~~