

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida esta patente de prioridad
confección de la presente para la pro-
piedad industrial y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 467.436	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
2254/76	24 de febrero de 1.976	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C.75/1610	

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PREGNANO POLIHALOGENADOS.

71 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

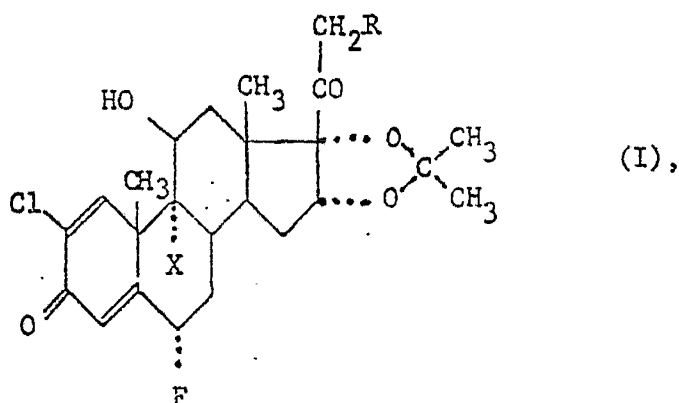
Dr. Jaroslav Kalvoda.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La invención se refiere a derivados de pregnano poli-halogenados de la siguiente fórmula



5 donde X significa flúor o cloro y R significa un grupo hidróxi libre o esterificado, o cloro, a procedimientos para su obtención, así como a preparados farmacéuticos, que los contienen como sustancias activas, y a su aplicación terapéutica.

10 Un grupo hidróxi R esterificado se deriva de ácidos, que generalmente entran en consideración como componentes de esterificación en los hidroxisteroides a emplear terapéuticamente, por ejemplo, de ácidos carboxílicos orgánicos, insustituídos o sustituidos, con 1 - 18 átomos de carbono, de ácidos sulfónicos o de ácidos inorgánicos. Entre los ácidos carboxílicos orgánicos tienen preferencia de la serie alifática especialmente
15 los ácidos mono- o dicarboxílicos alifáticos inferiores con 1 - 7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido acético, el ácido propiónico, los ácidos butíricos, los ácidos valerianicos, los ácidos caprícos, especialmente el ácido trimetilacético, el ácido n-capríco, el ácido dimetiletalacético, el ácido
20 malóico, el ácido succínico, el ácido glutárico. De los ácidos carboxílicos alifáticos superiores entran en consideración, por ejemplo, el ácido capríco o el ácido undecilénico, el ácido palmitínico, el ácido oléico y el ácido esteárico. De los ácidos

monocarboxílicos cicloalifáticos o cicloalifático-alifáticos son de mencionar, por ejemplo, el ácido ciclopropán-, ciclobután-, ciclopentán- y ciclohexán-carboxílicos, o bien el ácido ciclopropil- ó ciclobutil-metancarboxílicos, o uno de los ácidos 5 ciclopentil- ó ciclohexil-etancarboxílicos. Entre los ácidos carboxílicos sustituidos son de mencionar especialmente los hidroxilados, tales como, por ejemplo, los ácidos málicos, los ácidos lácticos, el ácido cítrico, el ácido glicólico o diglicólico o los ácidos alcoxicarboxílicos, especialmente alcoxi 10 inferior-carboxílicos, tales como el ácido metoxi- o etoxi-acético o -propiónico. De entre los ácidos carboxílicos aromáticos, que entran especialmente en consideración como componentes de esterificación, sean mencionados los monocíclicos, tales como el ácido benzóico y sus derivados, o el ácido ftálico, y de entre los aralifáticos los monocíclicos-alifáticos 15 inferiores, tales como el ácido fenilacético o el ácido fenilpropiónico. Los grupos hidroxil esterificados se pueden derivar también de ácidos heterocíclicos, tal como, por ejemplo, del ácido nicotínico o ácido isonicotínico. De entre los ácidos 20 sulfónicos entran, ante todo, en consideración los ácidos sulfónicos alifáticos inferiores, tales como el ácido metanosulfónico o los monocíclicos-aromáticos, tales como, por ejemplo, los ácidos benceno- o toluenosulfónicos, especialmente el ácido p-toluenosulfónico. Finalmente, los grupos esterificados 25 se pueden derivar de ácidos inorgánicos. Entre éstos son de mencionar especialmente el ácido sulfúrico y el ácido orto-, meta- o piro-fosfórico. En los ácidos polibásicos se presentan los ésteres en la mayoría de los casos en forma de los monoésteres.

30 Para la obtención de preparados hidrosolubles según

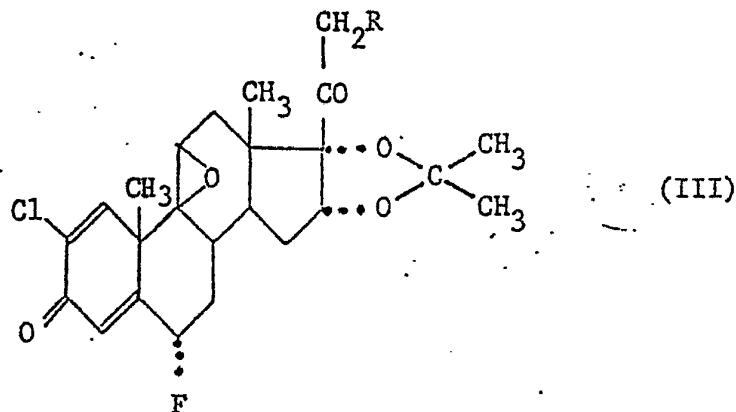
la fórmula (I) se preparan ventajosamente hemi-ésteres de ácidos polibásicos, tales como ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, del ácido succínico o ftálico, o de ácidos sulfúricos o de ácidos fosfóricos y éstos se transforman entonces en sales metálicas, especialmente en las sales de metal alcalino o en las sales de bases orgánicas, tal como de aminas alifáticas sencillas, tal como trimetilamina, dietilamina, etilamina, propil- o isopropilamina, o de bases cíclicas, tales como piperidina, morfolina o pirrolidina, o sus homólogos. Pero para la misma finalidad se pueden preparar también ésteres que se derivan de un ácido carboxílico conteniendo grupos amino, por ejemplo, ácido dietilamino-, piperidino- o morfolino-acético, o cualquier otro aminoácido conocido, y cuaternizar en estos ésteres el grupo amino, de manera que se formen las sales amónicas cuaternarias hidrosolubles.

Los nuevos compuestos de fórmula (I) poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, en especial, un alto efecto antiinflamatorio, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en la rata, en el ensayo del granuloma de cuerpo extraño. Así presentan, por ejemplo, en aplicación local en el margen de dosificación entre 0,003 mg por compresa de algodón y 0,01 mg por compresa de algodón un destacado efecto antiinflamatorio. Un efecto sobre el timo, las cápsulas suprarrenales y el peso corporal se presenta en esta forma de administración solo a partir de dosis superiores a 0,03 mg por compresa de algodón. Especialmente activos son los compuestos de arriba de fórmula I, donde R significa un grupo hidroxilo libre y sus ésteres alifáticos inferiores, tales como acetatos, propionatos, butiratos, valerianatos, los hemi-succinatos y también los fosfatos.

Los compuestos de la fórmula (I) de arriba se pueden obtener en forma en sí conocida.

Según el procedimiento de la presente invención se obtienen tratando un compuesto de fórmula general:

5



10

donde R tiene el mismo significado como indicado para la fórmula (I), con hidrógeno clorado o fluorado o con medios cededores de estos hidrógenos halogenados y, si se desea, en los compuestos obtenidos con un grupo hidroxilo R esterificado en la posición 21, éste se transforma en forma en sí conocida en un grupo hidroxilo libre, y/o un grupo hidroxilo R libre se esterifica en forma en sí conocida y/o, si se desea, los hemiésteres de ácidos dicarboxílicos o de ácidos inorgánicos polibásicos se transforman en sus sales metálicas o sales de bases orgánicas.

15

20

25

30

Según el procedimiento, se puede dejar actuar en forma en sí conocida sobre los $9\beta, 11\beta$ -oxidoesteroides de la fórmula indicada hidrógeno clorado o hidrógeno fluorado, o aquellos medios que son capaces de adicionar estos hidrógenos halogenados formalmente bajo formación de las correspondientes halogenohidrininas al epóxido. Aquí se puede trabajar en medio acuoso o en un disolvente orgánico inerte, tal como en un alcohol o en un éter, especialmente tetrahidrofurano o dioxano, pe-

ro también, por ejemplo, dietiléter o isopropiléter, un hidrocarburo, tal como cloruro metilénico o cloroformo, o un amida de ácido, tal como dimetilformamida. Como compuestos, que ceden hidrógeno clorado o bien fluorado, se pueden emplear las sales de estos ácidos con una base orgánica terciaria, por ejemplo, piridina. Un procedimiento especialmente favorable se describe en la patente US 3 211 758, según la cual el producto de partida se hace reaccionar con un producto de adición de hidrógeno fluorado a úrea.

Según la presente invención, se puede, si se desea, transformar un grupo hidroxil esterificado en la posición 21 en un grupo hidroxil libre. Esto se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, preferentemente por saponificación alcalina con los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de los metales alcalinos, especialmente del sodio o potasio, por ejemplo, en solución acuosa o acuoso-alcohólica. Tiene preferencia el empleo de solución de bicarbonato sódico acuosa-metanólica.

Según la presente invención se puede también esterificar, si se desea, un grupo 21-hidroxilo libre. Esta esterificación se efectúa asimismo en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento del alcohol esteroide con un derivado reactivo del ácido correspondiente, por ejemplo, de un ácido orgánico, tal como, especialmente, de un ácido carboxílico. Se emplean preferentemente los cloruros o los anhídridos de estos ácidos, preferentemente en presencia de una base terciaria, tal como piridina o colidina.

Los 21-hemiesteres de ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, de los arriba mencionados, se pueden transformar, en caso dado, en forma en sí conocida en sus sales, especialmente las

sales alcalinas. Para esta finalidad se tratan, por ejemplo, con los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de los metales alcalinos, especialmente del sodio o del potasio, o con la base orgánica deseada, por ejemplo, en solución acuosa o acuo-
5 so-alcohólica.

Los productos de partida necesarios para la realización de los métodos de procedimiento arriba mencionados son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, por cloración en la posición 2 de correspondientes com-
10 puestos de 2-descloro-11 β -hidroxi, bajo protección intermedia-
ria de los grupos hidroxi, y desarrollo del grupo 9 β , 11 β -óxi-
do.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un
15 compuesto obtenible en cualquier etapa como producto interme-
dio y realizando las etapas que faltan, o interrumpiendo el
procedimiento en cualquier etapa, o en las cuales un producto
de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

La presente invención se refiere además a los prepa-
20 rados farmacéuticos con un compuesto de la presente invención
de fórmula I, o una sal de un compuesto de éstos con propieda-
des formadoras de sal como sustancia activa, así como a proce-
dimientos para la obtención de tales preparados farmacéuticos.

Aquí entran, en primer lugar, en consideración los
25 preparados farmacéuticos de aplicación topical, tales como
cremas, ungüentos, pastas, espumas, tinturas y soluciones, que
contienen desde 0,02 % hasta aproximadamente 0,1 % de sustan-
cia activa, además los preparados para administración oral,
por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas, y para administra-
30 ción parenteral.

Las cremas son emulsiones de aceite-en-agua, que contienen más de un 50 % de agua. Como base oleaginosa se emplean, en primer lugar, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol laurílico, cetílico o estearílico, ácidos grasos, por ejemplo, ácido palmitínico o ácido estearínico, ceras líquidas hasta sólidas, por ejemplo, miristato isopropílico, cera de lana o cera de abejas, y/o hidrocarburos, por ejemplo, vaselina, (petrolatum), o aceite de parafina. Como emulsificantes entran en consideración sustancias tensioactivas con propiedades principalmente hidrófilas, tales como los emulsionantes no iónicos correspondientes, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polialcoholes o productos de adición de óxido etilénico del mismo, tales como éster de ácido poliglicerínico o éster de ácido polioxietilensorbitánico graso (Tweens), además los éteres de alcohol graso polioxietilénico o de ácido graso polioxietilénico, o los correspondientes emulsionantes iónicos, tales como las sales de metal alcalino de sulfatos de alcohol graso, por ejemplo, laurilsulfato sódico, cetilsulfato sódico, o estearilsulfato sódico, que generalmente se emplean en presencia de alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcohol estearílico. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, agentes, que reducen el secado de las cremas, por ejemplo, polialcoholes, tales como glicerina, sorbita, propilenglicol y/o polietilenglicoles, además agentes de conservación, odorantes, etc.

Los ungüentos son emulsiones de agua-en-aceite, que contienen hasta un 70 %, preferentemente, sin embargo, desde un 20 % hasta un 50 % de agua o de fase acuosa. Como fase grasa entran, en primer lugar, en consideración los hidrocarburos, por ejemplo, vaselina, aceite de parafina y/o parafi-

nas duras, que para mejorar la capacidad de ligazón del agua contienen preferentemente compuestos hidroxil adecuados, tales como alcoholes grasos o ésteres de los mismos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcoholes de cera de lana, por ejemplo, cera de lana. Los emulsionantes son sustancias lipófilas correspondientes, tales como ésteres de ácido graso sorbitánico (Spans), por ejemplo, oleato sorbitánico y/o isoestearato sorbitánico. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, agentes para mantener la humedad, tales como polialcoholes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbita y/o polietilenglicol, así como agentes de conservación, odorantes, etc.

Los ungüentos grasos están libres de agua y contienen como base, especialmente hidrocarburos, por ejemplo, parafina, vaselina y/o parafinas líquidas, además grasa natural o parcial-sintética, por ejemplo, triglicérido de ácido graso de coco, o, preferentemente, aceites endurecidos, por ejemplo, aceite de cacahuate o de ricino hidrogenado, además, ésteres parciales del ácido graso de la glicerina, por ejemplo, glicerina mono- y -diestearato, así como, por ejemplo, los alcoholes grasos, emulsionantes y/o aditivos, que aumentan la capacidad receptora de agua y mencionados en relación con los ungüentos.

Las pastas son cremas y ungüentos con componentes pulverulentos absorbentes de los secretos, tales como óxidos de metal, por ejemplo, óxido de titanio u óxido de zinc, además, talco y/o silicatos de aluminio, que tienen por cometido ligar la humedad o los secretos existentes.

Las espumas se administran desde recipientes a presión y son emulsiones de aceite-en-agua líquidas presentes en forma de aerosol, empleándose hidrocarburos halogenados, tales como cloro-fluor-alcanos inferiores, por ejemplo, diclorodi-

fluormetano o diclorotetrafluoretano como agentes de propul-
sión. Como fase oleaginosa se emplean, entre otros, hidrocar-
buros, por ejemplo, aceite de parafina, alcoholes grasos, por
ejemplo, alcohol cetílico, éster de ácido graso, por ejemplo,
5 isopropilmiristato, y/u otras ceras. Como emulsionantes se
emplean, entre otros, mezclas de aquéllos con propiedades prin-
cipalmente hidrófilas, tales como ésteres de ácido graso de po-
lioietilen-sorbitano (Tweens), y aquéllos con propiedades
principalmente lipófilas, tales como ésteres de ácido graso de
10 sorbitano (Spans). Entran en consideración los aditivos usua-
les, tales como agentes de conservación.

Las tinturas y las soluciones presentan, en la mayo-
ría de los casos, una base acuoso-etanólica, a la que, entre
otros, se le han agregado polialcoholes, por ejemplo, glicerina,
15 glicoles y/o polietilenglicol, como agentes retenedores de
la humedad para reducir la evaporación, y sustancias re-engra-
santes, tales como ésteres de ácido graso con polietilenglico-
les inferiores, es decir, sustancias lipófilas solubles en
mezcla acuosa como sustitución de las sustancias grasas extraí-
20 das de la piel con el etanol y, en caso necesario, ulteriores
agentes auxiliares y aditivos.

La obtención de los preparados farmacéuticos de apli-
cación topical se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo,
por solución o suspensión de la sustancia activa en la base o
25 en una parte de la misma. En la elaboración de la sustancia
activa como solución se disuelve ésta por regla general antes
de la emulsión en una de las dos fases; en la elaboración como
suspensión se mezcla ésta después del emulsionado con una par-
te de la base y después se agrega el resto de la formulación.

30 Además de los preparados farmacéuticos de administra

ción topical entran también aquéllos en consideración para la administración enteral, por ejemplo, oral, así como parenteral a seres de sangre caliente, que contienen la sustancia activa farmacológica sola o junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. Estos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 0,01 % hasta un 10 % de la sustancia activa y son preparados en formas de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas. Se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización convencionales.

La dosificación de la sustancia activa depende de la especie del ser de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

La presente invención se refiere asimismo al empleo de los nuevos compuestos de fórmula I y de las sales de tales compuestos con propiedades formadoras de sal, preferentemente para el tratamiento de inflamaciones, en primer lugar como glucocorticoides antiinflamatorios de aplicación local, generalmente en forma de preparados farmacéuticos, en especial de preparados farmacéuticos de utilización topical.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como aditivos a los piensos.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

870 mg de 2-cloro-6 α -fluor-9 β ,11-epoxi-21-hidroxi-16 α ,17-isopropiliden-dioxi-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetato se recubren en un recipiente de material sintético con

17,4 cc de solución de HF-úrea (0,325 : 1) y se agita durante 2,5 horas a 0°. La mezcla se vierte bajo fuerte enfriamiento con hielo en 65 cc de una solución concentrada de amoníaco, se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 5 - 6 y, a continuación, se extrae dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se lavan consecutivamente con lejía sódica 1-n y solución saturada de sal común, se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El producto amorfo se filtra en cloruro metilénico a través de 10 veces su cantidad en peso de óxido de aluminio (neutro, actividad grado 2) y el filtrado evaporado se recristaliza en cloruro metilénico/metanol/éter, con lo que se obtiene el 2-cloro-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17-isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetato puro que funde a 177 - 179°.

Ejemplo 2

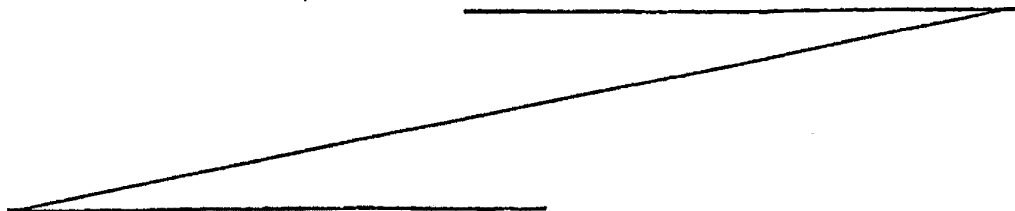
1,45 g de 2-cloro-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17-isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetato, disueltos en 100 cc de metanol, y 8,0 cc de una solución de hidrogenocarbonato 1-n se agitan bajo nitrógeno durante 3½ horas a temperatura ambiente. Después se agregan 0,15 cc de ácido acético glacial y 75 cc de agua, a unos 35° se evapora en vacío el disolvente orgánico, se agregan de nuevo 70 cc de agua y se deja reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por succión, se lava con agua, se recoge en cloroformo metanólico, la solución se seca y se evapora en el evaporador rotativo. El producto en bruto obtenido (1,3 g) se disuelve en cloruro metilénico y se filtra a través de 30 g de gel de sílice (lavado ulterior con 300 cc de mezcla de tolueno-éster acético (50 : 50)). Por evaporación del disolvente se obtienen 1,23 g de 2-cloro-6 α ,9 α -difluor-

-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17-isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona. El compuesto recristalizado en cloruro metilénico/metanol/éter funde bajo descomposición a 297 - 301°. $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ$ (c = 0,509; dioxano).

5 Ejemplo 3

Una solución enfriada a 0° de 1,0 g de 2-cloro-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17-isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona en 5 cc de piridina se mezcla con 2 cc de ácido valeriánico y se deja reposar durante 3 horas a 3-4°. La mezcla de reacción se vierte bajo agitación sobre hielo/agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas se lavan consecutivamente con ácido clorhídrico 2-n, agua, solución diluida de carbonato sódico enfriada con hielo y nuevamente se lava con agua, se seca y se evapora en el evaporador rotativo. El producto en bruto obtenido se disuelve en cloruro metilénico, se filtra a través de 30 g de óxido de aluminio (actividad II) y se recristaliza en cloruro metilénico/éter/éter de petróleo. Se obtiene así el 2-cloro-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17-isopropilendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerato puro; p.f. 232 - 233° (ligera sinte-
rización a 130-132°).

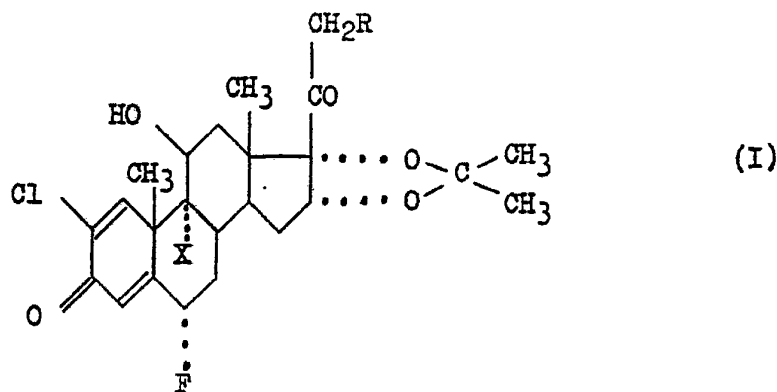
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de pregnano polihalogenados de fórmula:

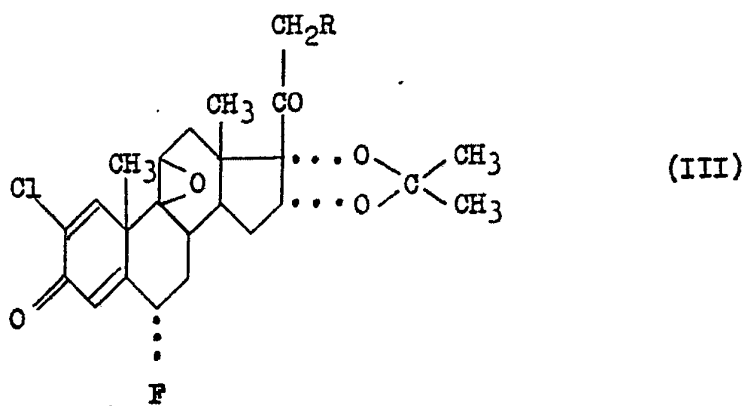
5



10

donde X significa flúor o cloro y R significa un grupo hidroxilo libre o esterificado, o cloro, caracterizado porque un compuesto de fórmula general:

15



20

25

donde R tiene el mismo significado como indicado para la fórmula (I), se trata con hidrógeno clorado o fluorado o con medios cededores de estos hidrógenos halogenados y, si se desea, en los compuestos obtenidos con un grupo hidroxilo R esterificado en la posición 21, éste se transforma en forma en sí conocida en el grupo hidroxilo libre y/o un grupo hidroxilo R libre se esterifica en forma en sí conocida, y/o, si se desea, los hemi

30

ésteres de los ácidos dicarboxílicos o de ácidos inorgánicos polibásicos se transforman en sus sales de metal o sales de bases orgánicas.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos de partida se tratan con hidrógeno clorado o hidrógeno fluorado en un disolvente orgánico, en caso dado, en presencia de agua.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos de partida se tratan con un producto de adición de hidrógeno fluorado a úrea.

15 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en los compuestos obtenidos, en los cuales está presente un grupo hidroxilo esterificado en la posición 21, éste se transforma en el grupo hidroxilo libre mediante hidrólisis alcalina.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como agente hidrolizante alcalino se emplea un carbonato o bicarbonato de metal alcalino en solución acuosa o acuoso-alcohólica.

25 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque para la esterificación de los compuestos obtenidos con un grupo 21-hidroxilo libre éste se trata con un derivado funcional reactivo de un ácido.

30 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa y se realizan las etapas que faltan, o porque el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

 8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

1 a 7, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1, donde los grupos hidroxilo esterificados R se derivan de ácidos carboxílicos con 1 - 18 átomos de carbono.

5 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se preparan compuestos según la reivindicación 1, donde los grupos hidroxilo esterificados R se derivan de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores con 1 - 7 átomos de carbono.

10 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara la 2-cloro-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17-isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona.

15 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3 y 6, caracterizado porque se prepara el 21-acetato del compuesto de la reivindicación 1.

12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3 y 6, caracterizado porque se prepara el 21-valerato del compuesto de la reivindicación 1.

20 13ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de pregnano polihalogenados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, a 10 de Mayo de 1967

CIBA-GEIGY AG.

I. M. GOMEZ ASECA Y POMBO

Asesor J. Suarez Diaz