



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO ESTEROIDE HETEROCICLICO", a favor del Dr. HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica, residente en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware County, Pennsylvania, USA.

= \* =

MEMORIA DESCRIPTIVA

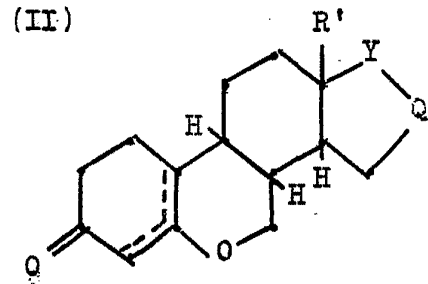
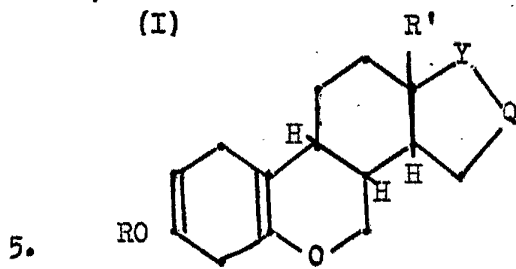
Este invento se refiere a procedimiento para preparar esteroides heterocíclicos.

Un procedimiento de este invento es uno para preparar un compuesto esteroide heterocíclico que se caracteriza por la estructura (I) o (II)

5.

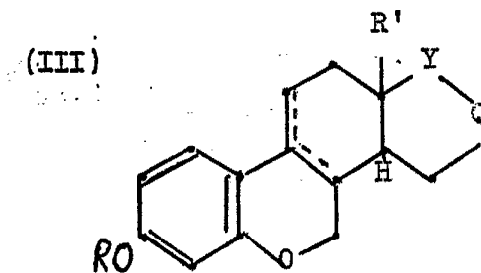


308112



10. en que R y R<sup>1</sup> son grupos alquílicos, Q es un grupo metilénico o etilénico, Y es un grupo carbonílico, hidroximetilénico o alquilhidroximetilénico y los sustituyentes en los átomos de carbono terciarios del anillo C se hallan en la configuración trans-anti-trans, además de que en la estructura (II) el anillo A contiene una ligadura etilénica que termina en la posición 5, procedimiento en el que un compuesto de la estructura (III)

15.





- donde R, R<sup>1</sup>, Y y Q tienen el mismo significado expuesto antes, el anillo C está saturado o contiene una ligadura etilénica que termina en la posición 9, la unión cíclica C:D se halla en la configuración trans, todo átomo de hidrógeno en la posición 8 está anti respecto al átomo de hidrógeno H de la posición 14 y todo átomo de hidrógeno en la posición 9 está trans respecto al átomo de hidrógeno en la posición 8, se reduce con adición de un átomo de hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono de las posiciones 1 y 4 y saturación de toda ligadura etilénica en el anillo C; y, cuando es preciso, se oxida el producto para convertir Q de un grupo hidroximetilénico en un grupo carbonílico y el producto de la oxidación, si se quiere, se alquila para convertir Q en un grupo alquilhidroximetilénico; y, cuando se desea, se hidroliza el compuesto resultante, de estructura (I) y, si es necesario, se le isomeriza a compuesto de estructura (II).
- 5.
- 10.
- 15.

- El grupo alquílico R<sup>1</sup> es preferentemente uno de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metílico, etílico, n-propílico o n-butílico. El grupo RO es un grupo alcoxi de tal índole que no se disgrega por la acción de un metal alcalino en amoníaco líquido. Grupos R apropiados son los grupos alquílicos saturados insubstituidos, los grupos alquílicos saturados que no llevan ningún otro sustituyente de oxígeno en la posición alfa y los grupos alquílicos insaturados que carecen de toda insaturación alifática en las posiciones alfabeta y betagama. De preferencia, R contiene menos de 20 átomos de carbono; ejemplos de R son los grupos metílico, etílico, hidroxietílico y 2,3-dihidroxi-propílico.
- 20.
- 25.

Cuando el grupo Y es un grupo alquilhidroximetilénico,



308112

la porción alquílica de este grupo contiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y es preferentemente un grupo etínílico o cloroetínílico; pero son ejemplos de otros grupos apropiados los grupos metílico, etílico, n-propílico y propínílico. De preferencia Q es un grupo metilénico y, también

5. preferentemente, en los compuestos de la estructura (II) anterior la ligadura etilénica se halla en la posición 4,5.

De preferencia el material de partida empleado es uno que tiene un anillo C saturado. Cuando se usa un compuesto provisto de una ligadura etilénica en la posición 8,9 o la 9,11,

10. el agente reductor no solamente ataca el anillo aromático A, sino que también satura la ligadura etilénica del anillo C, dando a los átomos de hidrógeno recientemente introducidos la configuración estereoquímica requerida.

La reacción de que se trata es una del tipo conocido por los químicos de los esteroides como la reducción de Birch y las condiciones que se emplean son las adecuadas para una reducción Birch. En ésta, la reducción se efectúa por acción de un metal alcalino en amoníaco líquido, en presencia de un donador de protones. Así, pueden ponerse juntos un

15. metal alcalino (litio, sodio o potasio) en amoníaco líquido y el esteroide que sirve de material de partida, preferentemente en presencia de un codisolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, y luego puede añadirse un donador de protones suficientemente reactivo. Este donador de protones no debe tan ácido

20. que reaccione con el metal alcalino para dar hidrógeno gaseoso en cantidad suficiente para obstaculizar de modo grave las reacciones deseadas; donadores de protones que resultan aptos

25.



308112

son los que tienen un pKa entre 14 y 20, e incluyen alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, butanol terciario y 1-metoxipropan-2-ol; y el pirrol. Se usa preferentemente un alcohol que tenga menos de 6 átomos de carbono.

5. Cuando el producto de la reducción es un compuesto con un grupo 17-hidroxi (es decir, en el que Y es un grupo hidroximetilénico) y se necesita una 17-cetona correspondiente (es decir, en la que Y es un grupo carbonílico), la 17-cetona puede obtenerse por medio de una oxidación selectiva consecutiva, sin rearomatización del anillo A. Esto puede efectuarse con una oxidación de Oppenaur, empleando, por ejemplo, isopropóxido de aluminio. Así, cuando se desea un compuesto de la estructura (I) en que Y sea un grupo carbonílico, el material de partida puede ser un compuesto de la estructura (III) en
10. el que Y es un grupo hidroximetilénico o un grupo carbonílico; en el último caso, la operación reductora no solo ataca el anillo aromático A y toda ligadura etilénica en el anillo C, sino que al mismo tiempo reduce el grupo carbonílico a grupo hidroximetilénico; si se desea, el grupo carbonílico vuelve
15. luego a formarse. La 17-cetona de estructura (I) puede luego alquilarse para formar un compuesto correspondiente en el que Y es un grupo alquilhidroximetilénico. Por "alquilación", tal como se usa en esta memoria, se entiende la fijación de un grupo alquílico al átomo de carbono 17, con la formación consiguiente de un carbinol terciario. La alquilación puede
20. efectuarse empleando como reactivo alquilante un compuesto organometálico apropiado que contenga la porción alquílica del grupo alquilhidroximetilénico que se desea formar. El com-
- 25.

308112

14 E



- puesto organometálico puede ser un reactivo Grignard (o sea, un haluro de alquil-magnesio) o un alquilo de metal alcalino, por ejemplo un alquilo de litio o un acetiluro o carburo de litio, sodio o potasio. Así pues, la etinilación puede efectuarse por acción de un acetileno y un metal alcalino, una amida de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino. Puede emplearse el acetiluro de litio-aluminio, que se prepara por la reacción de hidruro de litio-aluminio con acetileno, ó el cloroacetiluro de litio. La reacción alquilante se efectúa a la temperatura de reacción en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo éter. La hidrólisis de los compuestos de la estructura (I) a los de la estructura (II) puede efectuarse poniendo el éter enólico en contacto con un ácido y agua a temperatura apropiada. La posición de la ligadura etilénica en el producto dependerá de las condiciones de la hidrólisis. De la hidrólisis ácida suave, como con ácido oxálico acuosoalcohólico a 30°C y menos, puede recuperarse de ordinario la cetona betagama-insaturada; en condiciones ácidas más vigorosas, como con ácido clorhídrico acuoso 6-n a 80°C, se facilita la isomerización a la cetona alfabeta-insaturada y el producto que se recupera es el conjugado. La operación isomerizadora se desarrolla con la aparición del átomo de hidrógeno de la posición 10 en configuración anti respecto al átomo de hidrógeno de la posición 9.
5. . . . .
10. . . . .
15. . . . .
20. . . . .
25. . . . .
- Debe entenderse que el invento incluye variantes de procedimiento que son equivalentes químicos obvios de los procedimientos que aquí se describen y reivindican detalladamente y de los productos de estos procedimientos. Por ejemplo, la preparación de un compuesto de estructura (II), en que Y es un



308112

- grupo hidroximetilénico, por oxidación del correspondiente compuesto de estructura (I) para formar una 17-cetona, seguida por hidrólisis y reducción con borohidruro sódico para reintroducir el grupo 17-hidroxi, es el equivalente químico obvio de
5. la hidrólisis realizada directamente. De igual modo, la reducción por hidrogenación, preferentemente catalítica, de un compuesto de la estructura (II) en que Y es un grupo alquilhidroximetilénico (compuesto que se ha obtenido por hidrólisis de un compuesto correspondiente de la estructura (I)), con el fin
10. de eliminar la insaturación en dicho grupo, es el equivalente de introducir el grupo alquilhidroximetilénico final en una etapa más temprana e hidrolizarlo para formar el producto definitivo. Asimismo, la protección de un grupo 3-ceto por cetalización o la introducción de algún otro grupo protector, para
15. permitir la alquilación de una 17-cetona de estructura (II), seguida por reconversión consecutiva del grupo protector a grupo 3-ceto, formando así un compuesto de la estructura (I) en que Y es un grupo alquilhidroximetilénico, resulta el equivalente de introducir este último grupo en una etapa más
20. temprana, antes de que el grupo 3-ceto sea formado por hidrólisis del correspondiente éter enólico de estructura (I). Asimismo también, la isomerización con ácido mineral o base fuerte de un compuesto 3-cetónico betagamma-insaturado de estructura (II) que se ha obtenido por hidrólisis ácida suave
25. del correspondiente éter enólico de estructura (I) para formar una 3-cetona alfabeta-insaturada de estructura (II) es un equivalente químico obvio de la hidrólisis directa del éter enólico con ácido mineral.

En el producto de una síntesis total que no incluya



308112

una etapa de resolución, los compuestos del invento se obtendrán en forma de racematos de los enantiómeros 13beta y 13alfa.

5. La preparación de los materiales de partida de la estructura (III) anterior en que el anillo C está saturado o contiene una ligadura 8,9- o 9,11-etilénica se describe en la solicitud de patente española N° 298.130.

10. Los productos de los procedimientos de este invento que tienen la estructura (II) anterior son útiles como agentes farmacéuticos de propiedades progestativas u otras valiosas propiedades hormonales esteroideas; y los productos de la estructura (I) son valiosos como intermediarios para dichos agentes farmacéuticos. Asi, la (+)-17alfa-etinil-13beta-metil-6-oxagon-4-en-17beta-ol-3-ona, la (+)-15beta-etil-15. -17alfa-etinil-6-oxagon-4-en-17beta-ol-3-ona y la (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-6-pxagon-4-en-17beta-ol-3-ona son poderosos agentes progestativos.

20. El invento se ilustra con los ejemplos que siguen, en los cuales las temperaturas se expresan en grados centígrados, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de máxima indicadas en micras y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a posiciones de máxima indicadas en milimicras, en tanto que las cifras entre paréntesis denotan los coeficientes de extinción molecular a dichas longitudes  
25. de onda.



EJEMPLO 1

308112

5. Agitando enérgicamente, se añadió a amoníaco líquido destilado (170 cc) (+)-3-metoxi-1 $\beta$ beta-metil-6-oxagona-1,3,5(10)-trien-17-ona (0,5 g) en tetrahidrofurano (80 cc), seguido por litio metálico (0,5 g) en pequeñas porciones, tan rápidamente como fue posible, y luego se agitó la mezcla durante 1 hora. A continuación se añadió a gotas etanol (9 cc) en tetrahidrofurano (20 cc) para desvanecer la coloración azul, seguido por agua. Se aisló el producto por medio
10. de éter y se le cristalizó en una mezcla de éter y hexano, lo que dió (+)-3-metoxi-1 $\beta$ beta-metil-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (0,42 g), de punto de fusión 177-183°; IR: 2,87, 5,88 y 5,98.

EJEMPLO 2

15. A (+)-3-metoxi-1 $\beta$ beta-metil-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (0,4 g) en metanol (15 cc) se añadió a gotas ácido clorhídrico concentrado (1 cc) y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se virtió la mezcla en agua, se la aisló por medio de éter y se la recristalizó
20. en una mezcla de acetato etílico y hexano, lo que dió (+)-1 $\beta$ beta-metil-6-oxagon-4-en-17beta-ol-3-ona (0,2 g), de punto de fusión 199-201°; UV: 259 (21,800); IR: 2,9, 6,1 y 6,25; hallado: C, 74,4; H, 8,5;  $C_{17}H_{24}O_3$  requiere C, 74,0; H, 8,7%.



308112

E J E M P L O 3

5. A una solución de (+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (1,4 g) en tolueno seco (70 cc) y ciclohexanona recién destilada (17 cc) se añadió isopropóxido de aluminio recién destilado (1 g) en tolueno seco (25 cc). Después de 3 horas de reflujo, se enfrió la mezcla, se añadió agua (3 cc) y luego ácido sulfúrico (10 g). Se filtro la mezcla, se lavó el residuo con cloroformo y se añadieron las lavazas al filtrado.

10. La evaporación de los disolventes y la trituración del residuo con metanol dieton (+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-2,5(10)-dien-17-ona (0,96 g) de punto de fusión 141-149°; IR: 5,72, 5,9 y 6,0, sin ninguna absorción de hidroxilo.

15. E J E M P L O 4

20. Se disolvió en dimetilacetamida (100 cc), saturada con acetileno, (+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-2,5(10)-dien-17-ona (0,9 g).. Se hizo burbujear acetileno en la solución y se añadió rápidamente acetiluro de litio (0,4 g) en etilendiamina (0,9 g). Después de agitar durante 1 hora, se vertió la mezcla en agua helada que contenía cloruro amónico, se aislo el producto por medio de éter y se le recrystalizó en metanol, lo que dió (+)-17alfa-etinil-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (0,6 g), de punto de fusión 124-129°; IR: 2,4-3,1, 5,9 y 6,0.

25.

308112



EJEMPLO 5

Se agitó (+)-17alfa-etinil-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (0,4 g) con metanol (18 cc), ácido clorhídrico (1,2 cc) y agua (0,8 cc), durante 1 hora.

5. Se virtió en salmuera la solución resultante, se aisló el producto por medio de éter, se le cristalizó en acetato de etilo y luego se le calentó a 160<sup>o</sup> y 0,002 mm para eliminar una impureza gomosa. Se lavó el residuo con éter y se obtuvo (+)-17alfa-etinil-16beta-metil-6-oxagon-4-en-17beta-ol-3-ona
10. (0,2 g), de punto de fusión 229-232<sup>o</sup>; IR: 2,95, 3,12, 6,1 y 6,28; UV: 259 (22,100); hallado: C, 75,8; H, 8,0; C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> requiere C, 76,0; H, 8,05%.

EJEMPLO 6

15. Agitando, se añadió (+)-13beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol (1,1 g) en tetrahidrofurano (150 cc) a amoníaco líquido recién destilado (300 cc), seguido por litio metálico (0,9 g), y se agitó durante 45 minutos la solución resultante, de color azul oscuro. Luego se agregó a gotas y en un período de 20 minutos etanol (30 cc), para
20. desvanecer la coloración azul, se evaporó el amoníaco y se añadió el residuo ácido acético diluido, seguido por agua caliente. La extracción con una mezcla de éter y benceno, el lavado de los extractos con agua y luego con salmuera y la evaporación dejaron un residuo sólido, que fue triturado
25. con metanol hirviente y luego enfriado, para obtener (+)-

308112



-13beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (0,72 g), de punto de fusión 168-174°; IR: 2,85, 5,88 y 5,98.

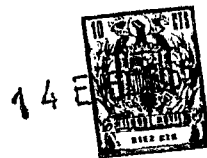
E J E M P L O 7

5. A una mezcla seca de (+)-13beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (7,0 g), ciclohexanona recién destilada (100 cc) y tolueno (450 cc) se añadió una solución de isopropóxido de aluminio destilado (6,0 g) en tolueno seco (150 cc). Después de 3 horas de reflujo, se añadió agua (18 cc) a la mezcla y se agitó ésta enérgicamente durante 15 minutos. Luego
10. se secó con sulfato sódico anhidro, se separó por filtración la materia inorgánica y se eliminaron los disolventes por evaporación. Los últimos vestigios de polímeros ciclohexánicos se eliminaron mediante calentamiento a 150° bajo presión reducida de 0,2 mm. La goma resultante cristalizó y fue
15. triturada con metanol, lo que dio (+)-13beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-2,5(10)-dien-17-ona (5,4 g), de punto de fusión 132-139°; IR: 5,78, 5,89 y 5,98.

E J E M P L O 8

20. Se añadió (+)-13-beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-2,5-dien-17-ona (2,5 g) a dimetilacetamida (200 cc) que se había saturado previamente con acetileno. Se agregó un complejo de acetiluro de litio (1,54 g) y etilendiamina (3,46 g) y se agitó la mezcla durante 1 hora bajo una corriente constante de acetileno. Después se la virtió en agua y se extrajo la

308112



- mezcla con volúmenes iguales de benceno y éter. Una vez lavados y secados los extractos; se evaporaron éstos y se cristalizó en metanol acuoso el residuo oleoso que se obtuvo, lo que dió ( $\pm$ )-1 $\beta$ beta-etil-1 $\gamma$ alfa-etinil-3-metoxi-6-oxagona-
5. -2,5(10)-dien-1 $\gamma$ beta-ol (1,8 g), de punto de fusión 87-92 $^{\circ}$ ; IR: 5,85 y 5,95.

E J E M P L O 9

- A una solución de cloroacetiluro de litio (preparado a base de 1,6 g de metil-litio y 2,5 cc de dicloroetileno, en exceso) en éter (25 cc) se añadió ( $\pm$ )-1 $\beta$ beta-etil-3-metoxi-
10. -6-oxagona-2,5(10)-dien-1 $\gamma$ -ona (2,8 g). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se la virtió en agua, se aisló el producto por medio de éter y se le cristalizó en metanol, lo que dió ( $\pm$ )-1 $\gamma$ alfa-cloroetinil-1 $\beta$ beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-
15. -2,5(10)-dien-1 $\gamma$ beta-ol (3,0 g), de punto de fusión 162-174 $^{\circ}$ ; IR: 3,02, 4,55, 5,89 y 5,99.

E J E M P L O 10

- Se agitó en metanol (36 cc), con ácido clorhídrico concentrado (2,4 cc) y agua (1,6 cc), ( $\pm$ )-1 $\beta$ beta-etil-3-metoxi-
20. -6-oxagona-2,5(10)-dien-1 $\gamma$ beta-ol (1 g). El material de partida se disolvió rápidamente, y se dejó la mezcla en reposo durante 1 hora, después de lo cual se la virtió en agua, se aisló el producto por medio de éter y se le cristalizó en acetato de etilo, lo que dió ( $\pm$ )-1 $\beta$ beta-etil-6-oxagona-4-

308112

14 E



-en-17beta-ol-3-ona (0,2 g), de punto de fusión 201-205<sup>o</sup>;  
UV: 259 (20,380); IR: 3,05, 6,1 y 6,26.

E J E M P L O 11

5. Se suspendió (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-3-metoxi-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (1,0 g) en metanol (50 cc) y se agitó la suspensión con ácido clorhídrico concentrado (3,5 cc) y agua (3,0 cc) durante 30 minutos; luego se vertió la mezcla reaccional en agua y se aisló el producto por medio de éter. La cristalización en una mezcla de acetato de etilo y hexano dió (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-6-oxagon-4-en-17beta-ol-3-ona; UV: 259 (16,500); IR: 6,1 y 6,25; contiene vestigios de la correspondiente 5(10)-en-3-ona.

E J E M P L O 12

15. Se agitó con metanol (45 cc), ácido clorhídrico concentrado (3 cc) y agua (2,0 cc) (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-2,5(10)-dien-17beta-ol (1,0 g), hasta disolución completa. Después de 2 horas de reposo, se vertió la mezcla en agua y se la extrajo con éter. Los extractos lavados y evaporación dieron un residuo, que cristalizó en metanol acuoso proporcionando (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-6-oxagona-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (0,1 g), de punto de fusión 191-193<sup>o</sup>; UV: 260 (5,900); IR: 2,97, 4,55 y 5,85; contiene un vestigio de la correspondiente 4-en-3-ona.

Se sacudieron con benceno las aguas madres de la crista-

308112, 4 E



lización, se evaporó el extracto bencénico y, cristalizando en éter el residuo obtenido, se obtuvo (+)-17alfa-cloro-etinil-13beta-etil-6-oxagon-4-en-17beta-cl-3-ona (0,2 g), de punto de fusión 177-182°, mejorado, después de otra cristalización en éter, hasta 185-189°; UV: 260 (18,500) en forma de un solvato con media molécula de benceno, según demuestra el espectro NMR; hallado: C, 70,9; H, 7,3; Cl, 9,2;  $C_{20}H_{27}O_4Cl$  requiere C, 71,2; H, 7,3; Cl, 9,1; IR: 3,0, 4,55, 6,1 y 6,25.

10. Una parte de la 5(10)-en-3-ona anterior fue disuelta en etanol en presencia de una pequeña cantidad de hidróxido sódico; la isomerización a la 4-en-3-ona se produjo en el curso de 1 hora, según demostraron las mediciones UV.

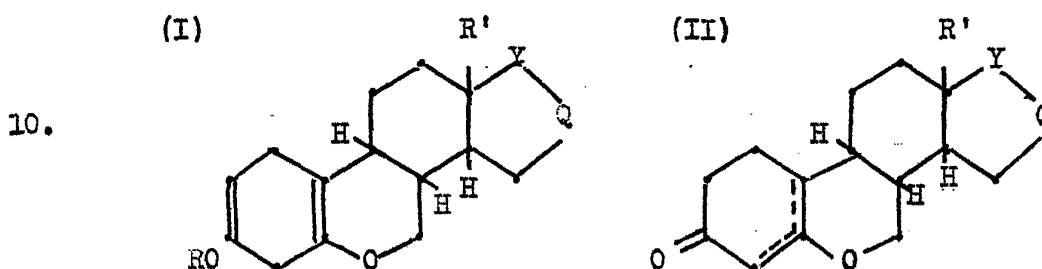


308112

N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes USA N° 337.864 del 15 de Enero de 1964 y británica n° 9627/64 del 6.3.64, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Un procedimiento para preparar un compuesto esteroide heterocíclico caracterizado por la estructura (I) o (II)



15. en que R y R' son grupos alquílicos, Q es un grupo metilénico o etilénico, Y es un grupo carbonílico, hidroximetilénico o alquilhidroximetilénico y los sustituyentes en los átomos de carbono terciarios del anillo C se hallan en la configuración trans-anti-trans, además de que en la estructura (II) el

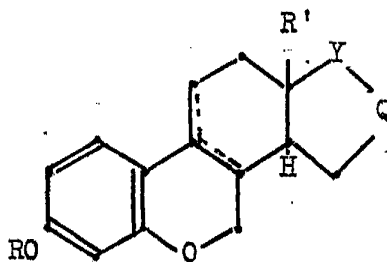
20. anillo A contiene una ligadura etilénica que termina en la posición 5, procedimiento en el que un compuesto de la estructura (III)



308112

(III)

5.



10.

15.

20.

donde R, R<sup>1</sup>, Y y Q tienen el significado expuesto antes, el anillo C está saturado o contiene una ligadura etilénica que termina en la posición 9, la unión cíclica C:D se halla en la configuración trans, todo átomo de hidrógeno en la posición 8 se halla en situación anti respecto al átomo de hidrógeno H de la posición 14 y todo átomo de hidrógeno en la posición 9 se halla en situación trans respecto al átomo de hidrógeno de la posición 8, se reduce con adición de un átomo de hidrógeno en cada uno de los átomos de carbono de las posiciones 1 y 4 y saturación de toda ligadura etilénica en el anillo C; y, cuando se requiera, se oxida el producto para convertir Q de un grupo hidroximetilénico en un grupo carbonílico y el producto de la oxidación, cuando se requiera, se alquila para convertir Q en un grupo alquilhidroximetilénico; y, cuando se requiera, el compuesto de estructura (I) resultante se hidroliza y, si es necesario, se isomeriza a un compuesto de la estructura (II).

308112



2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por tener un anillo C saturado el material de partida.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o
5. la 2, que se caracteriza por efectuarse la reducción por acción de un metal alcalino en amoniaco líquido, en presencia de un alcohol de menos de 6 átomos de carbono.
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza por ser  $R^1$  un grupo metílico o etílico.
- 10.
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza por ser Q un grupo metilénico.
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza por ser R un grupo metílico.
- 15.
7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza por ser Y, en el material de partida, un grupo carbonílico o hidroximetilénico, por oxidarse el producto de la reducción, para convertir Y en un grupo carbonílico, por etinilarse o cloroetinilarse el producto de la oxidación y por hidrolizarse e isomerizarse el producto de la alquilación.
- 20.
8. Un procedimiento para preparar un compuesto esteroide heterocíclico.
- 25.



308112

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de Enero 1965

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

v.f.