

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(19) ES	(21) NÚMERO	444689	(23) AT
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN	28-1-76		

PATENTE DE INVENCION

(10) PRIORIDADES (11) NÚMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
1123/75	30-1-75	Suiza
(42) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 13-ETINIL-ESTEROIDES		
(71) SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Michel Biollaz, Dr. Jaroslav Kalvoda		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MGET		

PATENTE DE INVENCION

Case 4-9768.

Memoria Descriptiva

sobre:

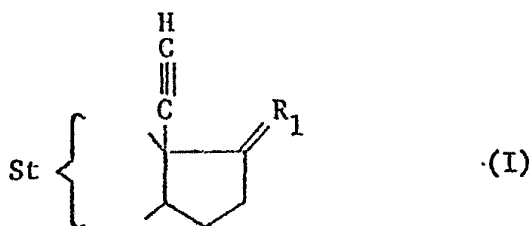
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 13-ETINIL-ESTEROIDES.

- - - - -

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

- - - - -

El objeto de la presente invención es un grupo de compuestos, hasta ahora desconocidos, de los 13-etinil-esteroides, así como procedimientos para su obtención. En especial, se refiere la invención a los compuestos de fórmula general I



5 donde St significa la parte restante, en caso dado sustituida y/o modificada en cualquier otra forma, del armazón esteroide, y R₁ significa un grupo oxo, en caso dado cetalizado, o un grupo hidroxilo o éter, preferentemente, β-orientado, en caso dado eterado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado halogenado, así como procedimientos para la obtención de estos compuestos.

10 Los compuestos de la presente invención pertenecen, en primera línea, a los derivados de la serie D, que se presentan en la naturaleza, pero asimismo se pueden presentar como derivados de la serie L obtenible por vía totalmente sintética o como mezclas racémicas de ambos antípodas.

15 La expresión "inferior", siempre que se presente en relación con un resto orgánico, designa un resto correspondiente con un máximo de 7, preferentemente, sin embargo, con 1 a 4 átomos de carbono.

20 El resto St se compone de los anillos A y B (átomos de carbono C-1 a C-10) y los restantes átomos de carbono del anillo C (C-11 y C-12) y puede llevar también el grupo metilo angular (C-19) en la posición 10. También puede estar modificado ulteriormente, por ejemplo, presentar una estructura con anillos ampliados o estrechados, tales como estructura
25 A-Nor, o A-Nor-B-homo, y/o un puente del anillo, por ejemplo, el enlace 3α,5-ciclo. Los anillos A, B y C pueden asumir dis-

tintas configuraciones con respecto entre sí, tales como, por ejemplo, la configuración $5\alpha, 9\beta, 10\alpha$ ó $5\beta, 9\beta, 10\alpha$, ante todo, sin embargo, la configuración $5\alpha, 9\alpha, 10\beta$ ó $5\beta, 9\alpha, 10\beta$. El resto St puede llevar uno, dos o varios enlaces dobles, tal como en las posiciones 1,2; 2,3; 3,4; 5,10; 6,7; 9,10; 9,11; 11,12; ante todo, sin embargo, en las posiciones 4,5 ó 5,6, pudiendo, al estar ausente un sustituyente en la posición 10, formar tres enlaces dobles de éstos un sistema aromático, especialmente en el anillo A. El resto St puede estar también sustituido por grupos hidroxilo libres, eterados y especialmente esterificados, por ejemplo, en las posiciones 3 y/o 19, ante todo, en la posición 3β , por grupos oxo libres o catalizados, especialmente en la posición 3 y/o 11, por restos alquilo inferior, por ejemplo, en la posición 7α o, especialmente, 6α , o por átomos de halógeno, tales como átomos de bromo, especialmente cloro o flúor, especialmente en la posición 2 ó 6.

Un resto alquilo inferior es, por ejemplo, un resto n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec.butilo, terc.butilo, un resto pentilo, hexilo o heptilo ramificado o, preferentemente de cadena recta, ante todo, sin embargo, un resto etilo o metilo. Como resto hidrocarburo alifático inferior se ha de considerar un resto alquilo inferior, por ejemplo, uno de los ya mencionados, que, en caso dado, lleva uno o dos enlaces múltiples, es decir, enlaces dobles o enlaces acetileno, tal como, por ejemplo, un resto alquenilo inferior, alquinilo inferior y alenilo, por ejemplo, un resto vinilo, alilo, metalilo, propargilo, hexadinilo y, ante todo, etinilo.

El resto hidrocarburo alifático inferior anterior-

5 mente mencionado puede estar sustituido por uno o varios átomos de halógeno, iguales o diferentes, que se encuentran, ante todo, en la posición α y/o β (correspondiente a la posición 20 ó bien 21 de la numeración esteroide). Como átomos de halógeno entran especialmente en consideración cloro y flúor.

10 Un grupo oxo cetalizado se deriva especialmente de alcanoles inferiores, por ejemplo, de metanol o etanol, o preferentemente de α - o β -alcandioles inferiores, por ejemplo, 1,2- ó 1,3-propandiol, o, ante todo, etilenglicol; se puede derivar, sin embargo, también de los correspondientes análogos de azufre de los alcoholes mencionados y en lugar de uno o ambos átomos de oxígeno, llevar átomos de azufre.

15 Un grupo hidroxilo eterado se deriva especialmente de un alcanol inferior, preferentemente de uno de cadena recta, por ejemplo, metanol, etanol, propanol y butanol, de un arilalcanol inferior, preferentemente de un fenilalcanol inferior, por ejemplo, alcohol bencílico o trifenilmetilcarbinol, o de un alcohol heterocíclico oxigenoso, por ejemplo, 20 2-tetrahidropiranol ó 2-tetrahidrofuranol. Formalmente, se puede haber derivado también de un l-alcoxi inferior-alcanol inferior, por ejemplo, 1-butoxietanol; como ejemplo de un grupo hidroxilo eterado de éstos sea de mencionar el grupo 1-butoxietoxi. Un grupo hidroxilo eterado se puede encontrar 25 aquí también en un átomo de carbono, que lleve un enlace doble partiendo de él hacia un átomo de carbono adyacente, presentándose así una agrupación enoléter. Esta agrupación representa entonces, simultáneamente, un grupo oxo protegido; como ejemplo especialmente importante es de mencionar la 30 agrupación $\Delta^{3,5}$ -enoléter, que se deriva formalmente de la

forma enólica de la agrupación Δ^4 -3-oxo.

5 Un grupo hidroxilo-eterado es, sin embargo, también un grupo sililoxi, que en el átomo de silicio está sustituido por tres restos hidrocarburo iguales o diferentes, especialmente restos de alquilo inferior, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, un grupo trialquilo inferior-sililoxi, ante todo, el grupo trimetil- o dimetil-terc.-butilsililoxi.

10 Un grupo hidroxilo esterificado se deriva especialmente de un ácido inorgánico oxigenoso, por ejemplo, de uno de los ácidos de azufre o fósforo, o preferentemente de un ácido orgánico, por ejemplo, de un ácido sulfónico, por ejemplo, de un ácido sulfónico aromático, tal como ácido benceno-, tolueno- o p-bromobencenosulfónico, o de un ácido alcanosulfónico, tal como el ácido metanosulfónico, o, especialmente, 15 de un ácido carboxílico.

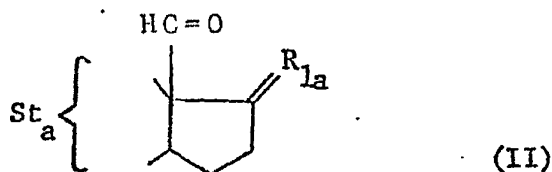
Como componente ácido carboxílico de un grupo hidroxilo esterificado entran, en primer lugar, en consideración los ácidos carboxílicos usuales en la química de los esteroides, por ejemplo, los ácidos monocarboxílicos con un 20 máximo de 18 átomos de carbono, tales como los ácidos carboxílicos alifáticos, especialmente el ácido fórmico o un ácido alcano inferior-carboxílico, cuyo resto alquilo inferior es uno de los arriba mencionados, especialmente el ácido propiónico, butírico, isobutírico, valeriánico, isovaleriánico, 25 oenántico y dietilacético y, ante todo, el ácido caprónico, trimetilacético y acético; pero también los correspondientes ácidos alcano inferior-carboxílicos halogenados, tales como el ácido cloroacético, tricloro- o trifluor-acético; así como también el ácido caprónico, pelargónico, caprónico, 30 laurínico, miristínico, palmitínico y estearínico,

los ácidos undecílicos y undecilénicos, los ácidos elaidí-
nicos y oléicos; los ácidos monocarboxílicos cicloalifáti-
cos o cicloalifático-alifáticos, por ejemplo, el ácido ci-
clopropan-, ciclobutan-, ciclopentan- y ciclohexan-carboxí-
5 licos, o bien el ácido ciclopropil- o ciclobutil-metacarboxí-
xílicos y un ácido ciclopentil- o ciclohexil-etancarboxílicos;
los ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, los ácidos
benzóicos, en caso dado sustituidos por grupos flúor, cloro,
bromo, hidroxí, alcoxi inferior, alquilo inferior o nitro;
10 los ácidos aril- o ariloxi-alcano inferior-carboxílicos y
sus análogos insaturados en la cadena, por ejemplo, los áci-
dos fenilacético o bien fenoxiacético, en caso dado sustitui-
dos, como más arriba indicado para los ácidos benzóicos, los
ácidos fenilpropiónicos y ácidos cinamónicos; y los ácidos
15 heterocíclicos, tales como, por ejemplo, ácido furan-2-car-
boxílico, ácido 5-terc.butilfuran-2-carboxílico, ácido 5-
bromofuran-2-carboxílico, ácido tiofen-2-carboxílico, ácido
nicotínico o ácido isonicotínico, ácido 3-(4-piridil)-pro-
piónico, y los ácidos pirrol-2- ó -3-carboxílicos, en caso
20 dado sustituidos por restos de alquilo inferior, pero tam-
bién los correspondientes ácidos dicarboxílicos con un máxi-
mo de 12 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido succínico,
ácido glutárico, ácido adípico y ácido ftálico, así como los
correspondientes α -aminoácidos, especialmente los ácidos
25 α -aminoalcano inferior-carboxílicos, preferentemente aquéllos
de la configuración que se presenta en la naturaleza, por
ejemplo, glicina, prolina, leucina, valina, tirosina, histi-
dina, asparagina, así como el ácido glutamínico y asparagí-
nico.

30 Los nuevos 13-etinilesteroides de la presente in-

vención se pueden utilizar como productos intermedios para la síntesis de valiosas sustancias activas para la medicina humana y veterinaria, especialmente para la terapia hormonal, y para el control de la fertilidad. Varios de ellos, por ejemplo, los compuestos especialmente destacados más abajo, presentan, al mismo tiempo, una eficacia biológica y, por lo tanto, se pueden emplear directamente como sustancias activas en el terreno de aplicación arriba mencionado.

Los 13-etinil esteroides de la presente invención se obtienen según un nuevo procedimiento químicamente peculiar, que se caracteriza porque un compuesto 13-formilo correspondiente de fórmula general



donde St_a significa un resto correspondiente al resto St arriba caracterizado, donde no se presentan grupos oxo libres, con excepción del grupo 11-oxo, y R_{1a} es un resto correspondiente al resto R_1 arriba caracterizado, donde los grupos oxo se presentan en forma cetalizada, se hace reaccionar con un compuesto de halógenometileno fosforano según Wittig y un compuesto 13-(2-halógenovinilo) obtenido se deshidrohalogena y, si se desea, a continuación a la primera y/o segunda etapa de reacción los restos St y R_1 , o bien St_a y R_{1a} , se transforman dentro del margen de su definición, en forma en sí conocida, liberando, por ejemplo, en primer lugar, los grupos oxo protegidos y/o los grupos hidroxilo esterificados o eterados, pero también efectuando ulteriores

transformaciones usuales en la química de los esteroides, especialmente esterificando o eterando grupos hidroxilo u oxidando a grupos oxo, cetalizando los grupos oxo, o bien transformándolos en enoléteres o enolésteres, o reduciendo a grupos hidroxilo, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo, y/o introduciendo ulteriores enlaces dobles, en caso dado bajo aromatización. Estas transformaciones ulteriores se pueden efectuar cada vez en forma individual o en combinaciones convenientes.

En los productos de partida de fórmula II se encuentran, como ya se ha indicado, los grupos oxo, en caso dado existentes, en una forma cetalizada o protegidos como enoléteres o enolésteres; queda exceptuado el grupo 13-formilo a transformar, que naturalmente ha de quedar, así como el grupo 11-oxo, cuya reactividad se puede reducir por su posición estérica, de manera que se mantenga intacta también sin protección bajo las condiciones de reacción empleadas.

Las demás características estructurales generales y preferentes, o bien los sustituyentes, son iguales a aquéllos de los productos finales de fórmula I, siendo especialmente ventajoso en la posición 17 un sustituyente con la menor necesidad de espacio, tal como un grupo etilendioxi o un grupo alcanóiloxi inferior. Para el desarrollo de la deshidrohalogenación es ventajoso, si los grupos hidroxilo, en caso dado presentes en los compuestos 13-(2-clorovinilo), que se presentan como productos intermedios, y, ante todo, el grupo 17 β -hidroxilo, están protegidos por eteración. Especialmente adecuados para esta finalidad son los sililéteres, tales como, por ejemplo, triálquilo inferior-silil-, especialmente trimetilsilil- o dimetil-terc.butilsilil-éter.

Los compuestos de halógenometilfosforano empleados según Wittig para la reacción son los compuestos de cloro- o bromo-metilfosforano, que en el átomo de fósforo 3 llevan restos hidrocarburo. Estos restos hidrocarburo pueden ser iguales o diferentes, acíclicos o carbocíclicos; en especial, son restos de alquilo inferior, por ejemplo, los arriba mencionados, o restos arilo, ante todo, restos fenilo. Como reactivos especialmente preferentes son de mencionar el bromometilentrifenilfosforano y clorometilentrifenilfosforano, que se preparan directamente antes de la reacción en la mezcla de reacción a partir de bromometil-trifenil-fósforo-bromuro o bien clorometil-trifenil-fósforo-cloruro con butyllitio. La reacción se realiza en forma conocida, usual para la reacción según Wittig. Como disolventes preferentes se emplean los éteres de cadena abierta o cíclicos, tales como dietiléter, diisopropiléter, etilenglicoldimetiléter o -dietiléter, tetrahidropirano y, especialmente, tetrahidrofurano, o también hidrocarburos alifáticos o carbocíclicos, por ejemplo, hidrocarburos carbocíclicos saturados, tales como ciclopentano o ciclohexano, hidrocarburos carbocíclicos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xilenos, y especialmente los hidrocarburos saturados alifáticos, preferentemente aquéllos que son líquidos a presión atmosférica y temperatura ambiente, tales como pentanos, hexanos, heptanos y octanos. También se pueden combinar entre sí varios de los disolventes mencionados. Preferentemente se realiza la reacción bajo exclusión de humedad y en una atmósfera inerte, tal como bajo nitrógeno o, especialmente, argón. A pesar del impedimento estérico en el C-18 y el voluminoso reactivo, transcurre la reacción sorprendentemente bajo condiciones relativamente benignas, generalmente a temperatura ambiente.

Si es necesario o ventajoso, se puede trabajar también a temperaturas desde -20° hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. De la reacción resulta generalmente una mezcla de los correspondientes cis- y trans-isómeros de los compuestos 1,3-(2-halógenovinilo), que se puede separar en sus componentes individuales por métodos físicos, especialmente cromatografía. Para la ulterior elaboración por deshidrohalogenación son los dos isómeros así como su mezcla prácticamente igual de adecuados.

La deshidrohalogenación se efectúa mediante bases extremadamente fuertes en forma en sí conocida. Como base extremadamente fuerte se emplea, por ejemplo, terc.butilato de potasio en un disolvente polar, tal como terc.butanol o sulfóxido dimetílico, o un amida de metal alcalino, tal como amida de litio, sodio o potasio, preferentemente en amoníaco líquido. Bases extremadamente fuertes preferentes son, sin embargo, los compuestos organometálicos, especialmente aquéllos que se derivan de los metales alcalinos, tales como potasio, sodio y, en primer lugar, litio. Como restos hidrocarburo de estos compuestos organometálicos entran en consideración los restos carbocíclicos aromáticos, tales como los restos fenilo, preferentemente, sin embargo, los restos alquilo inferior, por ejemplo, los ya mencionados, y de entre éstos, ante todo, el resto butilo. Como reactivo de deshidrohalogenación especialmente preferente se emplea butillitio. La deshidrohalogenación mediante compuestos organometálicos se efectúa convenientemente en presencia de disolventes inertes, que, bajo las condiciones de reacción empleadas, no reaccionen ni con los reactantes ni con los productos. Como tales se emplean preferentemente los hidrocarburos

carbocíclicos, por ejemplo, los hidrocarburos carbocíclicos saturados, tales como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, decahidronaftalina, o los hidrocarburos carboxílicos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xilenos, y, en especial, los hidrocarburos alifáticos saturados, preferentemente aquéllos que son líquidos a presión atmosférica y temperatura ambiente, tales como los pentanos, hexanos, heptanos u octanos, así como las mezclas de estos disolventes. La temperatura de reacción depende de las propiedades específicas de cada mezcla de reacción, por lo general, oscilan entre 0° y 100°, preferentemente entre 30° y 70°.

La liberación ulterior de los grupos de función que contienen oxígeno protegidos en los productos del procedimiento se efectúa en forma en sí conocida, preferentemente por hidrólisis. Los grupos oxo cetalizados y los grupos hidroxilo eterados (inclusive los sililéteres) se hidrolizan preferentemente bajo las condiciones de la catálisis de ácido en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido sulfúrico, o de un hidrácido halogenado, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, o de un ácido orgánico, por ejemplo, de un ácido sulfónico, tal como el ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfosalicílico, o de un ácido carboxílico más fuerte, tal como el ácido oxálico o el ácido fórmico. En forma análoga, se hidrolizan también los enoléteres a los correspondientes derivados oxo. Los grupos hidroxilo esterificados y los grupos oxo enolacilados se pueden hidrolizar bajo condiciones ácidas; preferentemente se hidrolizan, sin embargo, bajo catálisis de bases. Como catalizadores básicos se emplean preferentemente los hidróxidos, carbonatos o hidrógenocarbonatos de los metales alcalinos,

especialmente del sodio o potasio. Los grupos hidroxilo esterificados se pueden liberar también reductivamente, por ejemplo, por la reacción de un agente de reducción éster, tal como de un hidruro complejo o del diborano.

5 La ulterior esterificación o eterización de los grupos hidroxilo en los compuestos obtenidos se efectúa, asimismo, en forma conocida. Para la esterificación se trata, por ejemplo, el compuesto a esterificar con ácido en exceso, por ejemplo, con ácido fórmico, o con un derivado reactivo del mismo, por ejemplo, con un derivado de uno de los ácidos arriba mencionados, especialmente con un anhídrido o un haluro de ácido, ventajosamente en presencia de una base terciaria, tal como piridina, quinolina o N-etil-piperidina.

15 Para la eterización se tratan, por ejemplo, los compuestos a eterizar con derivados reactivos de alcoholes, por ejemplo, con sus ésteres con ácidos fuertes, tales como haluros, sulfatos o sulfonésteres, entrando en consideración como componente alcohol especialmente uno de los alcoholes arriba mencionados. Preferentemente se efectúa la reacción en presencia de medios básicos. Para la formación de tetrahidropiranyléteres y éteres análogos se emplea como reactivo preferentemente un derivado insaturado correspondiente, tal como 2,3-dihidropirano o bien un vinil-alquilo inferior-éter, por ejemplo, vinil-butyl-éter, y la reacción se realiza bajo las condiciones de una catálisis de ácido, preferentemente en presencia de un ácido sulfónico orgánico.

25 Los sililéteres, por ejemplo, los que llevan grupos trialquilo inferior-sililo, tales como grupos trimetil- o dimetil-terc.butilsililo, los compuestos hidroxil eterados

30

5 se pueden obtener por tratamiento de los correspondientes
compuestos hidroxí con un agente de sililización correspon-
diente, tal como trimetilclorosilano, dimetil-terc.butil-
clorosilano, hexametil-disilazano, trimetilsililamina, tri-
metilsilildietilamina, dimetil-terc.butilsililimidazol,
N-trimetilsililacetamida o también bis-(trimetilsilil)-ace-
tamida, en un disolvente anhidro, tal como dimetilformami-
da, sulfóxido dimetílico o acetonitrilo, en caso dado en
presencia de una base anhidro, tal como trietilamina, pipe-
10 ridina, piridina o imidazol.

15 La cetalización en caso dado a realizar, especial-
mente para la protección de los grupos oxo, la enol-acilación
y la formación de enoléteres se realiza, asimismo, en forma
en sí conocida, especialmente bajo las condiciones de la ca-
tálisis de ácido y, en caso dado, empleando agentes deshi-
dratantes, o bien la destilación azeotrópica. Para la ceta-
lización se emplean, por ejemplo, alcoholes inferiores,
tales como metanol o etanol, y, especialmente, α - y β -glico-
les, tales como 1,2- ó 1,3-propandiol y 1,2- ó 2,3-butan-
20 diol y, ante todo, etilenglicol, o derivados reactivos de
estos alcoholes, tales como acetales o cetales, especialmen-
te aquéllos, en los cuales el componente carbonilo es fácil-
mente volátil, tales como, por ejemplo, 2,2-dimetil-1,3-
dioxolano. En forma análoga, pero partiendo de los análogos
25 del azufre de los alcoholes arriba mencionados, ante todo,
de 1,2-etanditiol o de sus derivados reactivos, se obtienen
tiocetales análogos.

30 Para la formación de los enoléteres se emplea co-
mo reactivo, preferentemente, un ortoéster de un alcohol in-
ferior, especialmente del metanol o etanol, con un ácido

carboxílico alifático inferior, especialmente del ácido fórmico; reactivos especialmente preferentes son metilortoformiato y, ante todo, etilortoformiato. La enolacilación se efectúa ventajosamente por reacción con un derivado reactivo del ácido carboxílico deseado bajo catálisis ácida; preferentemente se emplea un anhídrido, tal como anhídrido acético, como reactivo, y un ácido orgánico, tal como ácido benzeno-, p-tolueno-, salicil- o canfersulfónico, como catalizador. Como derivados de ácido carboxílico reactivos se pueden emplear también cetenos, especialmente el ceteno insustituído. En el caso de un grupo oxo conjugado con un enlace doble, se puede acompañar la formación del cetal, enoléter o bien enoléster de un desplazamiento de los enlaces dobles, por ejemplo, en el caso de la agrupación 3-oxo- Δ^4 se traslada el enlace doble 4,5 a la posición 5,6.

En los productos de procedimiento obtenidos se pueden oxidar también los grupos hidroxilo libres, especialmente los grupos hidroxilo secundarios, en forma en sí conocida a grupos oxo. Como agentes de oxidación preferentes valen aquí los compuestos del cromo 6-valente, tales como trióxido de cromo, ácido de cromo y sus sales de metal alcalino, empleándose como medio de reacción ventajosamente los ácidos alcano inferior-carboxílicos, tales como ácido acético o propiónico, o piridina o acetona, en caso dado diluyendo con un alcano inferior halogenado, tal como diclorometano o cloroformo y/o en presencia de ácido sulfúrico acuoso. Otra alternativa preferente de la oxidación del grupo hidroxilo es la oxidación según Oppenauer, es decir, la oxidación con una cetona, tal como acetona o ciclohexanona, bajo la influencia catalítica de un alcóxido inferior de aluminio,

tal como isopropilato de aluminio; ésta se emplea ventajosamente en los grupos hidroxilo en la posición 17 y, en especial, en la posición 3, en este último caso especialmente porque un enlace doble, en caso dado existente en la posición 5,6 se traslada espontáneamente a la posición 4,5. La oxidación de Oppenauer se logra también con grupos hidroxilo esterificados, que se derivan de ácidos fácilmente dissociables, por ejemplo, del ácido fórmico.

En los productos de procedimiento obtenidos se pueden reducir los grupos oxo, especialmente los grupos 3-oxo y, ante todo, el grupo 17-oxo, a grupos hidroxilo. La reducción se efectúa en forma en sí conocida, ventajosamente empleándose para ello hidruros complejos, especialmente aquéllos del aluminio o del boro con un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio-aluminio, hidruro de calcio-boro, hidruro de litio-boro, en especial, sin embargo, hidruro de litio-aluminio y, ante todo, hidruro de sodio-boro, o de sus derivados, donde uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos por restos alcoxi inferior, tales como hidruro de metoxisodio-boro y, en especial, hidruro de tri-terc.butoxilitio-aluminio. La selección del disolvente y de las condiciones de reacción depende del agente de reducción empleado y corresponde a los fundamentos en general conocidos. En una reducción selectiva, por ejemplo, aquélla del grupo 17-oxo, se protegen los demás grupos oxo como cetales o bien enolésteres o enoléteres en forma pasajera, en el caso de la presencia de una agrupación 3-oxo- Δ^4 se puede proceder también reduciendo simultáneamente ésta y, después, deshidrogenando selectivamente, por ejemplo, con dióxido de manganeso, de nuevo a la agrupa-

ción 3-oxo- Δ^4 .

La reducción de los grupos oxo, ante todo, del grupo 17-oxo, se puede realizar también en forma en sí conocida bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo, haciendo reaccionar un compuesto oxo correspondiente con un compuesto organometálico correspondiente. Cuando el resto hidrocarburo a introducir es un resto alquilo inferior, se da preferencia como compuesto organometálico a un compuesto Grignard, por ejemplo a un haluro de alquilo inferior-magnesio, tal como bromuro de metil-magnesio o o ioduro de metil-magnesio, o alquilo inferior-litio, tal como metillitio; cuando se ha de introducir un resto 1-alquinilo, especialmente el resto etinilo, se emplea ventajosamente un compuesto de metal alcalino correspondiente, tal como, por ejemplo, acetilido de sodio o de potasio o, especialmente, acetilido de litio. En este último de los casos, es especialmente ventajoso emplear el acetilido de litio en forma de su complejo con etilendiamina.

Los demás grupos oxo se han de proteger en estas reacciones en forma análoga a como descrito arriba para la reducción selectiva. Cuando el grupo oxo a reaccionar está combinado con uno o dos enlaces dobles consecutivos a un sistema conjugado, tal y como es especialmente el caso en la agrupación 3-oxo-4,6-dieno, se puede conducir la reacción en forma conocida, especialmente en presencia de una sal de cobre (I) con un compuesto de Grignard, especialmente un haluro de metilo-magnesio, de manera que el resto hidrocarburo a introducir no sea introducido en el átomo de carbono que lleva el grupo oxo, sino en el átomo de carbono que se encuentra en el final del sistema conjugado, lo que corres-

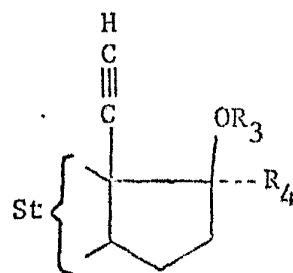
ponde formalmente a una adición 1,4 ó bien 1,6. El grupo oxo se transforma así en el grupo hidroxilo, que entonces se encuentra, sin embargo, en una agrupación enólica y en la elaboración se transpone a un grupo oxo bajo saturación formal del enlace doble. El sistema conjugado arriba indicado en forma de ejemplo resulta entonces, por ejemplo, la agrupación 7 -metil-3-oxo-4-eno.

En los compuestos finales obtenidos se pueden introducir asimismo enlaces dobles en forma conocida. Se pueden, por ejemplo, los compuestos Δ^4 -3-oxo hacer reaccionar, en caso dado en forma de sus 3-enolacilatos ó 3-enoléteres, con quinonas, tal como cloranilo o, especialmente, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, con lo que, según la selección de las condiciones de reacción en sí conocidas se forma el doble enlace 6,7 y/o 1,2, o, en el caso de un compuesto 19-Nor, por la transposición de la agrupación 3-oxo-1,4-dieno, primariamente formada, la aromatización del anillo A bajo formación de la agrupación 3-hidroxi-1,3,5(10)-trieno en la misma etapa. La 1,2-deshidrogenación de Δ^4 -3-cetonas se puede lograr también en forma en sí conocida mediante tratamiento con dióxido de selenio o microbiológicamente, por ejemplo, mediante los microorganismos *Corynebacterium simplex* o *Septomyxa affinis*; la 6,7-deshidrogenación se logra también haciendo reaccionar un enoléter de una Δ^4 -3-cetona con dióxido de manganeso. También se pueden introducir enlaces dobles en forma en sí conocida disociando en un compuesto halógeno el halógeno en forma de hidrógeno halogenado; por ejemplo, se obtiene de una 6-halógeno- Δ^4 -3-cetona, de esta manera, una $\Delta^{4,6}$ -3-cetona. Para esta finalidad es especialmente adecuada la reacción con carbonato de litio

o carbonato de calcio, en caso dado en presencia de un haluro de litio, tal como cloruro de litio o bromuro de litio, en dimetilformamida o hexametilfósforotriamida.

5 Los compuestos de halógeno para ello empleados se pueden obtener en forma en sí conocida, adicionando, por ejemplo, a un enlace doble o a un sistema de dos o más enlaces dobles conjugados halógeno elemental, tal como cloro o bromo, o un ácido subhalogenado, tal como ácido subbromico o, especialmente, subclórico. Por ejemplo, en el caso de la
10 introducción de un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro o de bromo, en la posición 6, se procede ventajosamente dejando actuar sobre un 3-enoléter o -éster, especialmente un 3-alcoxi inferior- ó 3-alcanoiilo inferior-3,5-dieno, halógeno elemental, tal como cloro o bromo, o, especialmente,
15 te, uno de los ácidos subhalogenados arriba mencionados; durante la reacción, o a más tardar en la elaboración de la mezcla de reacción, se libera el grupo 3-oxo, resultando una 6 -halógeno- Δ^4 -3-cetona.

20 De entre los 13-etinilesteroides, obtenibles según el presente procedimiento, son de especial interés los compuestos de fórmula general

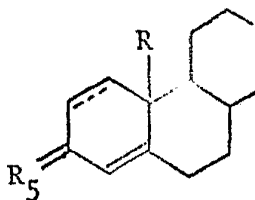


(Ia)

25 donde St tiene el significado arriba indicado, R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o alcanoiilo inferior, y R₄ significa un átomo de hidrógeno o un res-

to hidrocarburo alifático inferior, especialmente un resto alquilo inferior, ante todo, el resto metilo y etilo, o el resto etinilo.

De los compuestos de fórmula Ia mencionados en último lugar son de destacar, debido a sus ventajosas propiedades biológicas, aquéllos en los cuales St significa un resto de la fórmula parcial St₁



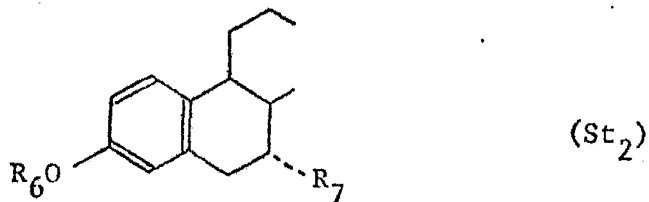
(St₁)

donde R₅ significa el grupo oxo, un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo esterificado o, especialmente, un grupo hidroxilo libre, o dos átomos de hidrógeno, y R significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, donde en los compuestos, donde R significa el grupo metilo, también puede estar presente un enlace doble 1,2 adicional. Estos compuestos se caracterizan como hormonas sexuales de alta eficacia. Son, por una parte, de eficacia central, ya que bloquean la segregación de las gonadotropinas hipofisarias; por otra parte, actúan también periféricamente sobre las funciones sexuales masculinas así como femeninas, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales.

Debido a estas propiedades biológicas favorables se pueden utilizar en la medicina humana así como veterinaria, en todas las indicaciones que están previstas para hormonas sexuales, especialmente, sin embargo, como preparados para la inhibición de la secreción de gonadotropina y/o para el control de la fertilidad. Es de destacar especialmen-

te la 13-etinil-17 -hidroxi-10-metil-gon-4-en-3-ona, que presenta una actividad andrógena marcante en una dosis de 0,01 mg/animal (capón, ensayo de cresta, aplicación local), así como la 13,17 -dietinil-17 -hidroxi-gon-4-en-3-ona, que
5 presenta una clara actividad gestágena en la zona de dosificación de 0,1 a 0,3 mg/kg y 0,3 mg/kg (conejo, ensayo de Clauberg, subcutánea o bien peroralmente) e inhibición de la ovulación en el margen de dosificación de 0,1 a 0,3 mg/kg (rata, ensayo de ovulación, peroralmente).

10 Debido a sus ventajosas propiedades biológicas son de mencionar también aquéllos de los compuestos de fórmula Ia, arriba caracterizados, en los cuales St significa un resto de la fórmula parcial St₂

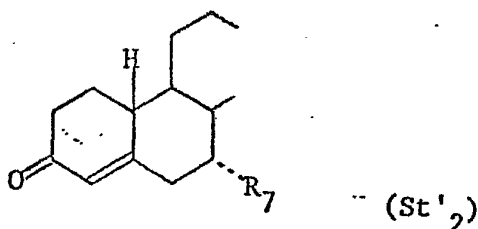


15 donde R₆ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, especialmente el grupo metilo, y R₇ significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo. Estos compuestos se caracterizan tanto por una alta eficacia estrógena, así como por una fuerte inhibición de la secreción de gonadotropinas hipofisiáticas. Debido a esta propiedad biológica se pueden emplear como preparados terapéuticos en la medicina humana y veterinaria en todas las indicaciones usuales oestrógenas, especialmente, sin embargo, para la inhibición de la
20 secreción de gonadotropina y/o para el control de la fertilidad. Es de destacar especialmente el 13,17 -dietinil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trien-17-ol, que en el ensayo según
25 Allen-Doisy en un margen de dosificación de 0,3 a 1,0 mg/kg

(peroralmente) y en el ensayo de Bullbring-Burn en el margen de dosificación de 0,01 a 0,03 mg/kg (peroralmente) han demostrado ser oestrógenamente eficaces.

5 Los compuestos de la fórmula general Ia, donde St corresponde al resto St_a caracterizado al principio, se obtienen directamente por el procedimiento de la presente invención inicialmente descrito sin ninguna ulterior transformación. De esta manera, se pueden obtener, por ejemplo, los
10 compuestos de fórmula Ia, donde St tiene los significados de St_2 .

Los compuestos mencionados en último lugar se pueden obtener, sin embargo, también en forma en sí conocida, por ejemplo, como arriba descrito, aromatizando los correspondientes compuestos de fórmula Ia, donde St significa un
15 resto de la fórmula parcial St'_2



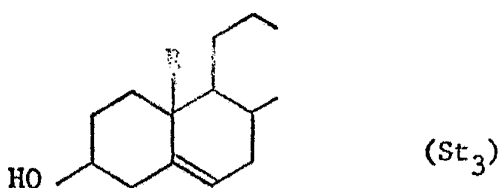
donde R_7 tiene el significado arriba indicado, y, si se desea, eterizando en el grupo 3-hidroxilo con un resto alquilo inferior.

20 Aquéllos de los compuestos de fórmula Ia, que en el resto St contienen un grupo 3-oxo libre, es decir, en los compuestos de la fórmula parcial St'_2 o de la fórmula St_1 , donde R_5 significa un grupo oxo, no se obtienen directamente sólo por el procedimiento de la presente invención; en este caso se ha de proteger el grupo 3-oxo pasajeramente en
25 forma en sí conocida, por ejemplo, como más arriba descrito,

para la catalización o formación de enoléter, y volver a retirar los grupos protectores después de la reacción principal.

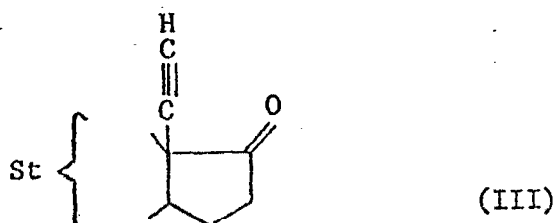
Alternativamente, se puede proceder también partiendo de los correspondientes productos intermedios de fórmula Ia, donde St significa un resto de la fórmula parcial

St₃



donde R tiene el significado arriba indicado. Convenientemente se oxida en estos productos intermedios en forma conocida, por ejemplo, como más arriba descrito, especialmente por la oxidación según Oppenauer, el grupo 3-hidroxilo al grupo 3-oxo bajo desplazamiento simultáneo del enlace doble a la posición 4,5. Si se desea, se puede reducir en los compuestos obtenidos el grupo 3-oxo a un grupo 3-hidroxilo en la forma arriba indicada y, en caso dado, esterificar éstos o, cuando R significa el grupo metilo, introducir el enlace doble 1,2 en la forma anteriormente descrita.

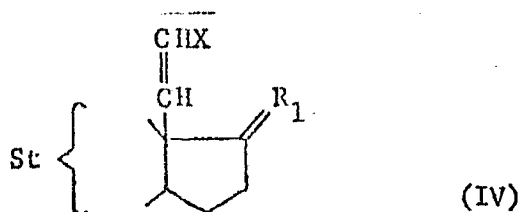
Alternativamente, se pueden obtener también los compuestos de la fórmula Ia arriba caracterizada, donde St significa St₁, St₂, St'₂ o St₃, reduciendo en una 17-cetona correspondiente, de la fórmula general III



donde St tiene los significados indicados para St₁, St₂,
St'₂ y St₃, el grupo 17-oxo, en caso dado bajo protección
selectiva pasajera del grupo 3-oxo, y eventualmente bajo
5 introducción de un resto hidrocarburo alifático inferior en
la posición 17α, en la forma arriba descrita al grupo hidro-
xilo y, en caso deseado, esterificar o eterar los grupos hi-
droxilo existentes en la forma arriba descrita y/o transfor-
mar los restos St₁ - St₃ entre sí en la forma arriba descri-
ta.

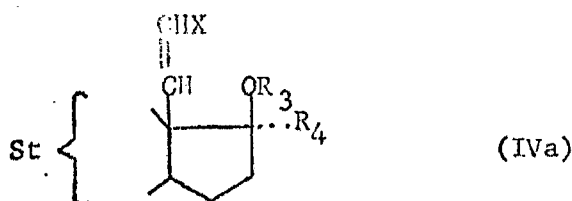
Los compuestos de las fórmulas generales Ia y III
se obtienen también hidrolizando los compuestos correspon-
dientes, donde uno o varios grupos oxo se presentan en for-
ma de un cetol, enoléter o enolacilato y/o uno o varios gru-
15 pos hidroxilo en forma de un éter, especialmente en forma de
un sililéter, en forma en sí conocida, especialmente como
arriba descrito.

La invención se refiere también a los correspon-
dientes 13-(2-halógenovinil)-esteroides que se presentan co-
20 mo productos intermedios, de la fórmula general



donde St y R₁ tienen los significados arriba indicados y X

significa bromo o cloro y donde los átomos de hidrógeno del grupo halógenovinilo se encuentran en la posición cis o trans con respecto al enlace doble. Estos compuestos tienen, por lo general, una aplicación análoga como los productos finales correspondientes a la presente invención. Como compuestos preferentes de la fórmula general IV son de considerar aquéllos que también valen como preferentes en la serie 13-etinilo, especialmente los compuestos de fórmula general



10 donde X significa bromo y, ante todo, cloro, donde los átomos de hidrógeno del grupo halógenovinilo se encuentran en la posición cis o trans con respecto al doble enlace, St tiene los significados de St₁, St₂, St'₂ y St₃ arriba indicados y R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados.

15 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden presentar según la selección del modo de trabajo y de los productos de partida como mezclas de isómeros o bien racematos. Esto se presenta especialmente en los compuestos que se han obtenido por vía totalmente sintética. Tales mezclas de isómeros, en caso dado obtenidas, se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma en sí conocida, en sus componentes individuales, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los racematos, en caso dado obtenidos, se combinan, primeramente, en forma en sí conocida con un compuesto ópticamente activo, por ejemplo, se esterifican con un ácido

20

25

ópticamente activo y la mezcla de isómero, así obtenida, se separa como arriba indicado. De los componentes individuales así obtenidos se liberan los antípodos individuales en forma en sí conocida, por ejemplo, por hidrólisis.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento de arriba, en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio, se realizan las etapas que faltan, o en las cuales un producto se forma bajo
10 las condiciones de reacción.

Los productos de partida para los procedimientos de la presente invención son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida. Convenientemente se emplean aquellos productos de partida, que contienen los sustituyentes
15 especialmente mencionados, y, en especial, aquéllos que conducen a los productos finales especialmente descritos o destacados por fórmulas.

La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para su aplicación en la
20 medicina humana o veterinaria, así como de medios anticoncepcionales para los seres humanos y mamíferos, que contienen las nuevas sustancias farmacológicamente activas arriba descritas de la presente invención como sustancias activas junto con un material excipiente farmacéutico. Como materia-
25 les excipientes se emplean sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la aplicación enteral, por ejemplo, oral, parenteral, o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo,
30 plo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio,

talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, colesteroína y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas, o cápsulas, o en forma líquida o semilíquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado, estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y o bien contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo, pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas o biológicamente activas.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes, sin por ello limitar su alcance. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

A. Una suspensión de 5,82 g de cloruro de clorometil-trifenilfosfonio en 107 cc de tetrahydrofurano absoluto y 1,67 cc de piperidina se mezcla, a 0°, bajo argón con exclusión total de la humedad, con 8,4 cc de una solución 1,56-molar de butillitio en hexano. Después de 30 minutos se gotean, a temperatura ambiente, 1,3 g de 3,3;17,17-bis-(etilendioxo)-androst-5-en-18-al en 22,5 cc de tetrahydrofurano. Se agita después durante una hora a temperatura ambiente y después se vierte sobre agua de hielo. La mezcla se mezcla con éster acético, la fase orgánica se separa, se lava con ácido clorhídrico 1-n frío, con agua, con solución de bicarbonato sódico y con solución de sal común saturada. Después de secar sobre sulfato sódico y evaporar el disolvente se cromatografía el residuo sobre gel de sílice con una mezcla de

hexano-éster acético (9:1). De las primeras fracciones se
aisla el 3,3;17,17-bis(etilendioxi)-13-(cis-2-clorovinil)-
10-metil-gon-5-eno, que se recristaliza en cloruro metilénico-hexano; punto de fusión 172-174°, $[\alpha]_D^{25} = -81^\circ$. De las
5 ulteriores fracciones se obtiene el correspondiente trans-
isómero, que, después de recristalizar en éter de petróleo,
funde a 108-110° y presenta $[\alpha]_D^{25} = -52^\circ$.

B. Una solución de 850 mg del 3,3;17,17-bis-(etilendioxi)-
13-(2-clorovinil)-10-metil-gon-5-eno (una mezcla del cis-
10 y trans-isómero en proporción 1:2) en 85 cc de benceno abso-
luto se mezcla en atmósfera de argón bajo agitación en el
transcurso de 6 horas a 70° con 42 cc de una solución 1,5-
molar de butillitio en hexano. Después de enfriar se vierte
la mezcla de reacción sobre hielo y se recoge en éter. La
15 fase orgánica separada se lava neutro con solución saturada
de sal común, se seca, se evapora en vacío y el residuo ole-
ginoso se cromatografía sobre gel de sílice. Eluyendo con
una mezcla de hexano-éster acético (4:1) se obtiene el 13-
etinil-3,3;17,17-bis(etilendioxi)-10-metil-gon-5-eno puro,
20 que después de recristalizar en éter-hexano funde a 159 -
162°.

C. Una solución de 327 mg del 13-etinil-3,3;17,17-bis(etilen-
dioxo)-10-metil-gon-5-eno en 15 cc de acetona y 0,5 cc de
agua se mezcla con 20 mg de ácido p-toluenosulfónico y se
25 calienta bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción
se concentra a unos 5 cc, se diluye con éster acético, se
lava con agua y solución saturada de sal común, se seca y
se evapora. Mediante cromatografía sobre gel de sílice con
una mezcla de hexano-éster acético (3:1) como eluyente se
30 obtiene el 13-etinil-10-metil-gon-4-en-3,17-dion unitario,
que se recristaliza en éter-hexano; p.f. 148-150°.

$$[\alpha]_D^{25} = +63^{\circ}.$$

Ejemplo 2

5 A. A una solución de un reactivo según Wittig preparado de 7,83 g de cloruro clorometiltrifenilfosfónico, 144 cc de tetrahidrofurano, 2,23 cc de piperidina y 11,25 cc de una solución 1,56-molar de butillitio en hexano, se agrega, gota a gota, una solución de 2,92 g de 3,17-diacetoxi-androst-5-en-18-al en 30 cc de tetrahidrofurano, se deja reaccionar durante 40 minutos a temperatura ambiente y se elabora como
10 indicado en el ejemplo 1. En la purificación cromatográfica se obtiene, asimismo como indicado en el ejemplo 1 A, los isómeros cis y trans del 3 β ,17 β -diacetoxi-13-(2-clorovinil)-10-metil-gon-5-eno en una proporción de 1 : 3. El cis-isómero cristaliza de cloruro metilénico-hexano y funde, entonces, a 161-162 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = -70^{\circ}$ (en cloroformo); el trans-isómero cristaliza en cloruro metilénico-hexano, p.f. 155-156 $^{\circ}$,
15 $[\alpha]_D^{25} = -42^{\circ}$ (en cloroformo).

B. Una solución de 1,68 g del 3 β ,17 β -diacetoxi-13-(2-clorovinil)-10-metil-gon-5-eno (una mezcla de los isómeros cis y trans en proporción 1:3) en 132 cc de metanol se agita después de agregar 66 cc de una lejía potásica acuosa al 10 % durante 90 minutos a 45 $^{\circ}$ conduciendo nitrógeno a través.
20 La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío a la trompa de agua hasta unos 40 cc y se recoge en éster acético. La fase orgánica separada se lava neutro con ácido clorhídrico 1-n y agua, se seca y evapora. Mediante cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-éster acético (2:1) como eluyente se obtiene el 13-(2-clorovinil)-10-metil-gon-5-en-3 β ,17 β -diol (una mezcla correspondiente de
25 los isómeros cis y trans) en forma amorfa.
30

C. Una solución de 1,5 g de esta mezcla de isómeros en 50 cc de dimetilformamida se mezcla con 1,57 g de imidazol, se calienta a 35°, se mezcla con 1,67 g de cloruro dimetil-
5 terc.butil-silílico y se agita durante 16 horas a la temperatura indicada. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se recoge en éster acético, se lava con solución saturada de sal común, se seca y evapora. El residuo se purifica en gel de sílice empleando una mezcla de hexano-éster acético (99:1). Se obtiene así el 13-(2-clorovinil)-3,17-bis-
10 (dimetil-terc.butilsililoxi)-10-metil-gon-5-eno (una mezcla de los isómeros cis y trans); espectro infrarrojo: 3300, 2900, 2150, 1095, 880, 812 cm⁻¹.

D. Una solución de 1,8 g de la mezcla de isómeros así obtenida en 180 cc de benceno absoluto se calienta a 40° y, a
15 esta temperatura, se mezcla, en el transcurso de 16 horas, con 45 cc de una solución 1,5-molar de butillitio en hexano. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se recoge en éter, se lava con solución saturada de sal común, se seca y evapora. El 13-etinil-3,17-bis-
20 (dimetil-terc.butilsililoxi)-10-metil-gon-5-eno en bruto obtenido se sigue elaborando sin purificación adicional.

E. El bis-sililéter en bruto, obtenido según el ejemplo 2D anterior, se agita en 94 cc de acetonitrilo y 11 cc de ácido clorhídrico 1-n durante 18 horas a temperatura ambiente.
25 La mezcla de reacción se concentra a unos 20 cc en vacío y se extrae con éster acético. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de sal común, se seca y evapora, obteniéndose el 13-etinil-10-metil-gon-5-en-3,17-diol, en
30 bruto, espectro infrarrojo: 3580, 3295, 2940, 2100, 1040, 1025 cm⁻¹.

Ejemplo 3

Una solución de 900 mg del 13-etinil-10-metil-gon-5-en-3 β ,17 β -diol en bruto, obtenido según el ejemplo 2E, y 540 mg de isopropilato de aluminio en 135 cc de tolueno y 5,4 cc de ciclohexanona se hierve en el separador de agua bajo reflujo durante 60 minutos. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con éster acético, se lava con una solución de potasio-sodio-tartrato, agua y solución saturada de sal común, se seca y evapora. El residuo oleinoso se cromatografía en 80 g de gel de sílice. Con una mezcla de hexano-éster acético (3:1) se eluye la 13-etinil-10-metil-gon-4-en-3,17-diona, p.f. 148-150°, $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ$, obteniéndose por elución con una mezcla del mismo disolvente en proporción 2:1 la 13-etinil-17-hidroxi-10-metil-gon-4-en-3-ona, p.f. 147-149°, $[\alpha]_D^{25} = +154^\circ$.

Ejemplo 4

Una solución de 300 mg de la 13-etinil-17 β -hidroxi-10-metil-gon-4-en-3-ona en 4 cc de acetona se mezcla a 0° con un pequeño exceso de reactivo de Jones (ácido crómico 8-n en ácido sulfúrico). La mezcla de reacción se agita a 0° aún durante 5 minutos y el reactivo en exceso se destruye mediante adición de alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se diluye con éster acético, se lava con agua, solución de hidrógenocarbonato sódico y solución saturada de sal común, se seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice; eluyendo con una mezcla de hexano-éster acético (3:1) se obtiene la 13-etinil-10-metil-gon-4-en-3,17-diona, que es idéntico al producto del ejemplo 1C y 3.

Ejemplo 5

Una mezcla de 1,2 g de 13-etinil-10-metil-gona-4-en-3,17-diona, 20 cc de dioxano, 2 cc de ortoformiato de etilo y 60 mg de ácido p-toluenosulfónico, se agita durante 3 3/4 de hora bajo exclusión de luz a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre 150 cc de agua conteniendo 5 gotas de piridina, se extrae dos veces con éster acético, la capa orgánica se lava neutro con agua y solución saturada de sal común, se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. La 13-etinil-3-etoxi-10-metil-gona-3,5-dien-17-ona en bruto cristalina obtenida se disuelve a continuación en 20 cc de dioxano y la solución se gotea en el plazo de 30 minutos bajo conducción a través simultánea de acetileno a una solución saturada con acetileno de 6 g de complejo de acetiluro de litio-etilendiamina en 60 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita seguidamente durante otros 15 minutos a temperatura ambiente, se mezcla bajo enfriamiento con solución saturada de cloruro amónico y con éster acético, la fase orgánica se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 1-n y solución saturada de sal común, se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo oleaginoso que se obtiene del correspondiente 13,17 -dietinilenol-éter se disuelve en 10 cc de tetrahidrofurano, se mezcla con 5 cc de una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y agua en proporción 3:7 y se agita durante una hora. Después de agregar éster acético se lava la capa orgánica neutro con solución de hidrógenocarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se cromatografía en 100 veces su cantidad de gel de sílice con una mezcla de hexano-éster acético (3:1) como eluyente. Se obtie-

ne así la 13,17 -dietinil-17-hidroxi-10-metil-gon-4-en-3-ona, p.f. 155-156°; $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$ (en cloroformo).

Ejemplo 6

5 A. Se prepara una solución de un reactivo de Wittig de 14,6 g de cloruro de clorometil-trifenilfosfonio, 260 cc de tetrahidrofurano, 16 cc de piperidina y 30 cc de una solución 1,56-molar de butillitio en hexano y se mezcla, gota a gota, con una solución de 3.2 g de 3,17-dioxo-estr-4-en-18-al-3, 17-bis-etilencetal en 50 cc de tetrahidrofurano y se deja
10 reaccionar durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la elaboración según las indicaciones de los ejemplos anteriores y cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-éster acético (2:1) como eluyente, se obtiene una mezcla de los isómeros cis y trans del 13-(2-clorovinil)-gon-4-en-3,17-dion-3,17-bis-etilencetal como espuma in-
15 colora.

B. A una solución de 2 g del 13-(2-clorovinil)-gon-4-en-3, 17-dion-3,17-bis-etilencetal (la mezcla arriba obtenida de los isómeros cis y trans) en 200 cc de benceno absoluto, se
20 gotean a 70°, bajo argón y bajo agitación, a 20 cc de una solución 1,56-molar de butillitio en hexano en el transcurso de 3 horas. A continuación, se enfría la mezcla de reacción a 5°, se vierte sobre agua de hielo y se extrae con éster acético. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1-n, con solución saturada de sal común y solución saturada de
25 hidrógenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El producto en bruto que queda se compone principalmente de 13-etinil-gon-4-en-3,17-dion-3,17-bis-etilencetal (una mezcla de los isómeros Δ^5 y $\Delta^{5(10)}$)
30 y se emplea sin ulterior purificación para la hidrólisis a

continuación.

5 C. El producto en bruto de la etapa anterior se calienta en 28 cc de ácido acético glacial y 14 cc de agua, primeramente, durante 2 horas a 60° y, a continuación, durante 2 horas a 85°. La mezcla de reacción se concentra entonces en vacío a la trompa de agua a unos 10 cc, se recoge en éster acético, se lava tres veces con solución de sal común, se seca y evapora. Mediante cromatografía del residuo en gel de sílice con una mezcla de hexano-éster acético (3:1) como eluyente, se obtiene la 13-etinil-gon-4-en-3,17-diona, que, recristalizada en cloruro metilénico-acetona-hexano, funde a 167-169°.

10

Ejemplo 7

15 Una mezcla de 600 mg de 13-etinil-gon-4-en-3,17-diona, 10 cc de dioxano, y 1 cc de ortoformiato de etilo y 30 mg de ácido p-toluenosulfónico se deja reposar durante 4 horas a temperatura ambiente bajo oscuridad. La mezcla de reacción se vierte entonces sobre agua de hielo (conteniendo huellas de piridina), se extrae dos veces con éster acético, se lava neutro, se seca y evapora. La 13-etinil-3-etoxi-gona-3,5-dien-17-ona cristalina en bruto se disuelve, a continuación, en 16 cc de dioxano, la solución se gotea, en el plazo de 30 minutos, bajo conducción simultánea a través de acetileno a una solución saturada con acetileno de 4 g de complejo de acetiluro de litio-etilendiamina en 40 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente, después, bajo enfriamiento, se mezcla con solución saturada de cloruro amónico y con éster acético, la fase orgánica se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 1-n y una solución satura-

20

25

30

da de sal común, se seca y se evapora en vacío. El residuo oleinoso que se obtiene del 13,17 -dietinil-3-etoxi-gona-3,5-dien-17-ol en bruto se agita en 15 cc de tetrahidrofurano y 8 cc de una mezcla 3:7 de ácido clorhídrico concentrado y agua durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de agregar éster acético se lava la capa orgánica con solución de hidrógenocarbonato sódico y agua neutro, se seca, y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se cromatografía en gel de sílice con una mezcla de hexano-éster acético (3:1) como eluyente; se obtiene así la 13,17 α -dietinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona, que, después de recrystalizar en cloruro metilénico-éster-hexano, funde a 206-208^o.

Ejemplo 8

A. Se prepara una solución de un reactivo de Wittig de 12,9 g de cloruro de clorometil-trifenil-fosfonio, 150 cc de tetrahidrofurano, 3,6 cc de piperidina y 24,6 cc de una solución 1,56-molar de butillitio en hexano y se mezcla, gota a gota, con una solución de 4,2 g de 17 β -acetoxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-18-al en 50 cc de tetrahidrofurano y se deja reaccionar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la elaboración según las indicaciones de los ejemplos anteriores y cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-éster acético (9:1) como eluyente, se obtiene una mezcla de los isómeros cis y trans del 17 β -acetoxi-13-(clorovinil)-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno.

B. Una solución de 4,0 g del 17 β -acetoxi-13-(2-clorovinil)-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno (una mezcla de los isómeros cis y trans) en 320 cc de metanol se agita después de agregar 160 cc de una lejía potásica al 2,5 % bajo conducción a través de nitrógeno durante 90 minutos a 45^o. La mezcla de

reacción se concentra entonces en vacío a la trompa de agua a unos 50 cc, se recoge en cloruro metilénico, se lava con ácido clorhídrico 1-n y agua, se seca y evapora. El residuo se purifica en gel de sílice empleando una mezcla de hexano-éster acético (3:1) como eluyente, obteniéndose el 13-(2-clorovinil)-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trien-17 β -ol amorfo (mezcla de los isómeros cis y trans).

C. Una solución de 3,0 g de esta mezcla de isómeros en 100 cc de dimetilformamida se mezcla con 1,55 g de imidazol; se calienta a 35° y se mezcla con 1,63 g de cloruro de dimetil-terc.butilsililo. Se agita durante 18 horas a esta temperatura, se vierte entonces sobre hielo, se recoge en éster acético, se lava con solución saturada de sal común, se seca y evapora. El residuo se purifica en gel de sílice empleando una mezcla de hexano-éster acético (95:5), obteniéndose el 13-(2-clorovinil)-17 β -dimetil-terc.butil-sililoxi-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno como mezcla de los isómeros cis y trans.

D. Una solución de 3,5 g de la mezcla de los isómeros cis y trans, obtenida en 350 cc de benceno absoluto, se calienta a 40° y, en el transcurso de 3 horas, se mezcla con 80 cc de una solución 1,5-molar de butillitio en hexano. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se recoge en éster acético, se lava dos veces con solución saturada de sal común, se seca y evapora. El residuo se compone principalmente del 13-etinil-17 β -dimetil-terc.butilsililoxi-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno y se emplea directamente para la disociación del grupo sililoxi sin purificación adicional.

E. Una solución del 13-etinil-17 β -dimetil-terc.butilsililoxi-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno en bruto, obtenido según

el apartado anterior, en 180 cc de acetonitrilo se mezcla con 20 cc de ácido clorhídrico 1-n y se agita durante 2 horas a 40°. La mezcla de reacción se vierte sobre hidrógeno-carbonato sódico-agua de hielo, se recoge en éster acético, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de sal común, se seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice empleando una mezcla de hexano-éster acético (9:1) como eluyente. Se obtiene así el 13-etinil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trien-17 β -ol, puro, que, después de recristalizar en cloruro metilénico-hexano, tiene el p.f. 127 - 128° y $[\alpha]_D^{25} = +89^\circ$.

Ejemplo 9

1,8 g del 13-etinil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 40 cc de acetona se mezcla a 0° con un pequeño exceso de reactivo de Jones (mezcla 8-n de ácido crómico-ácido sulfúrico), la mezcla se agita a 0° durante 5 minutos, el exceso del reactivo se descompone mediante adición de alcohol isopropílico, se diluye con éster acético, se lava con agua, solución de hidrógenocarbonato sódico, solución saturada de sal común, se seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice empleando una mezcla de hexano-éster acético (9:1) como eluyente, obteniéndose la 13-etinil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona pura; p.f. 177-178°; $[\alpha]_D^{25} = +86^\circ$.

Ejemplo 10

Una solución de 1,2 g de 13-etinil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona en 20 cc de dioxano se gotea, en el plazo de 30 minutos, bajo conducción simultánea a través de acetileno, a una solución saturada con acetileno de 6 g del

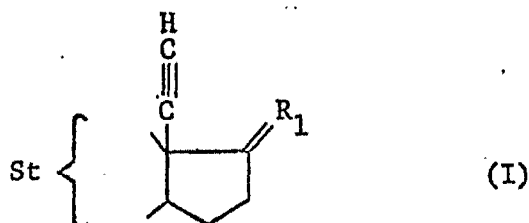
complejo acetiluro de litio-etilendiamina en 60 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante otros 60 minutos a temperatura ambiente y, bajo enfriamiento, se mezcla con solución saturada de cloruro amónico y con éster acético.

5 La fase orgánica se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 1-n y una solución saturada de sal común, se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla de hexano-éster acético (9:1) como eluyente y se obtiene así el 13,17 -
10 dietinil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trien-17 -ol, que, después de recristalizar en acetona-hexano, tiene el p.f. 177-178° y $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$.

NOTA .-

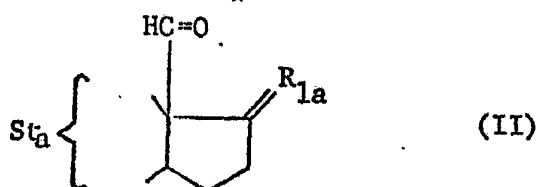
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, bajo el número 1123/75, de fecha de 30 de
20 enero de 1.975, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España,
25 sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 13-ETINIL-ESTEROIDES; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 13-etinil-esteroides de fórmula general I



5 donde St significa la parte restante, en caso dado sustituida y/o en otra forma modificada del armazón esteroide y R₁ significa un grupo oxo, en caso dado, cetalizado, o un grupo hidroxilo, en caso dado, eterado o esterificado junto con un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado halogenado, caracterizado porque un correspondiente compuesto de 13-formilo de fórmula general

II



10 donde St_a significa un resto correspondiente al resto St arriba caracterizado, donde no se encuentran grupos oxo libres con excepción del grupo 11-oxo, y R_{1a} significa un resto correspondiente al resto R₁ arriba caracterizado, en el

15 cual los grupos oxo están presentes en forma cetalizada, se hace reaccionar con un compuesto de halógenometileno fosforano según Wittig y un compuesto 13-(2-halógenovinilo) obtenido se deshidrohalogena y, si se desea, a continuación de la primera y/o de la segunda etapa de reacción los restos St y

20 R₁, o bien St_a y R_{1a}, se transforman dentro del margen de su definición en forma en sí conocida.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un 13-formilesteroides se hace reaccionar con un compuesto de bromo- o cloro-metilenfosforano, que en el átomo de fósforo lleva tres ulteriores restos hidrocarburo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se hace reaccionar con un trialquilo inferior- o triarilofósforano.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se hace reaccionar con clorometilentrifenilfosforano.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula II, donde R_{1a} significa el grupo etilendioxi.

15 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula II, donde R_{1a} significa un grupo alcanciloxi inferior en posición junto con un átomo de hidrógeno.

20 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto 13-(2-halógenovinilo) obtenido se deshidrohalogena con una base extremadamente fuerte.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se deshidrohalogena mediante un terc.butilato potásico en un disolvente polar.

25 9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se deshidrohalogena mediante una amida de metal alcalino en amoníaco.

10.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se deshidrohalogena mediante un compuesto

organometálico derivado de un metal alcalino.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se deshidrohalogena mediante butillitio.

5 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque se deshidrogena un compuesto 13-(2-clorovinilo), donde los grupos hidroxilo, en caso dado existentes, están presentes en forma eterada.

10 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se deshidrohalogena un compuesto donde los grupos hidroxilo están presentes como sililéter.

14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se deshidrohalogena un compuesto donde los grupos hidroxilo están protegidos como trialkilo interior-sililéter.

15 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se deshidrohalogena un compuesto donde los grupos hidroxilo están protegidos como dimetil-terc.-butilsililéter.

20 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque los grupos hidroxilo esterificados en los productos obtenidos se liberan por hidrólisis.

25 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se hidroliza con hidróxido, carbonato o hidrógenocarbonato de metal alcalino.

18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque los grupos hidroxilo eterados en los productos obtenidos se hidrolizan bajo las condiciones de catálisis ácida.

19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en los productos obtenidos los grupos hidroxilo libres se esterifican.

5 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en los productos obtenidos los grupos hidroxilo libres se eterizan.

10 21.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se eteriza con un vinilalquilo inferior-éter, 2,3-dihidropirano ó 2,3-dihidrofurano bajo las condiciones de la catálisis ácida.

22.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se eteriza con un cloruro o imidazol de trialquilo inferior-sililo.

15 23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en los productos obtenidos los grupos carbonilo libres se transforman en grupos cetal, enoléter o enoléster bajo las condiciones de la catálisis ácida.

20 24.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque se cetaliza con etilenglicol ó 2,2-dimetil-1,3-dioxolano.

25 25.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque mediante un alquilo inferior-ortoéster de un ácido carboxílico alifático inferior se forma un enoléter.

26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en los productos obtenidos un grupo oxo presente como cetal o enoléter se hidroliza bajo las condiciones de la catálisis ácida al grupo oxo libre.

27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en los productos obtenidos los grupos hidroxilo libres se oxidan a grupos oxo mediante un compuesto del cromo 6-valente o bajo las condiciones de una oxidación según Oppenauer.

28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en los productos obtenidos los grupos oxo libres se transforman, en caso dado, bajo introducción de un resto hidrocarburo, en grupos hidroxilo.

29.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque un grupo oxo se reduce a un grupo hidroxilo libre.

30.- Procedimiento según la reivindicación 29, caracterizado porque se reduce con un hidruro complejo o di-borano.

31.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque para la introducción simultánea de un resto hidrocarburo se hace reaccionar con un compuesto organometálico.

32.- Procedimiento según la reivindicación 31, caracterizado porque como compuesto organometálico se emplea un haluro de alquilo inferior-magnesio o alquilo inferior-lítico.

33.- Procedimiento según la reivindicación 31, caracterizado porque como compuesto organometálico se emplea un acetiluro de metal alcalino.

34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en los productos obtenidos el doble enlace 1,2 se introduce por deshidrogenación.

35.- Procedimiento según la reivindicación 34, caracterizado porque partiendo de un compuesto 3-oxo-19-nor-4-eno el anillo A se aromatiza.

5 36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 16-35; caracterizado porque se transforman los productos de la primera etapa de reacción, es decir, los compuestos 13-(2-halógenovinilo).

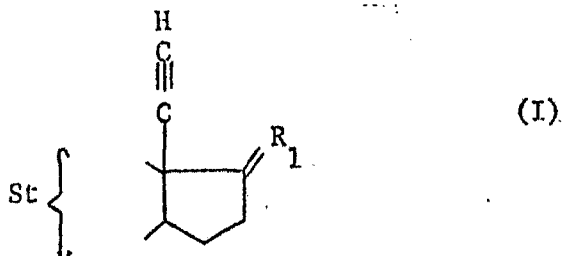
10 37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 16-35, caracterizado porque se transforman los productos de la segunda etapa de reacción, es decir, los compuestos 13-etinilo.

15 38.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizado porque las mezclas de isómeros obtenidas se separan en sus componentes individuales a base de las diferencias físico-químicas de los componentes.

39.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 38, caracterizado porque los racematos obtenidos se separan en sus antípodas ópticos.

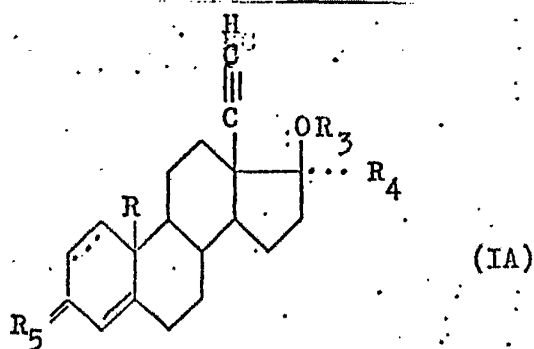
20 40.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 39, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan y/o porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

25 41.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 40, caracterizado porque se preparan los 13-etinil-esteroides de fórmula general I



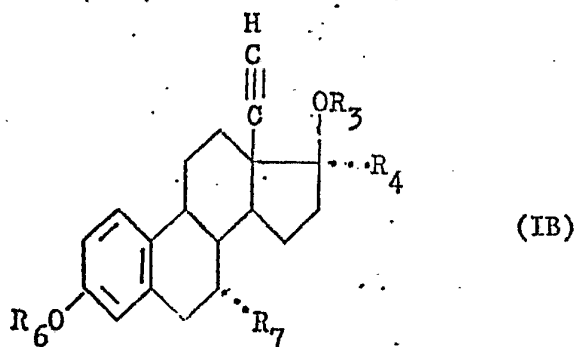
5 donde St significa la parte restante, en caso dado sustituida y/o en otra forma modificada del armazón esteroide y R₁ significa un grupo oxo, en caso dado cetilizado, o un grupo hidroxilo, en caso dado eterado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno, o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado halogenado.

10 42.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 41, caracterizado porque se prepara el compuesto de fórmula general IA



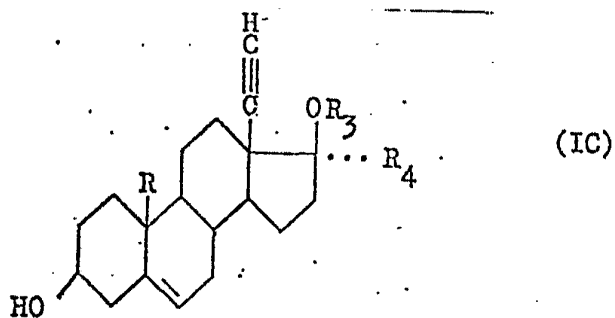
15 donde R significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o alcanóilo inferior, R₄ significa un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, y R₅ significa el grupo oxo, un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo esterificado o libre, o dos átomos de hidrógeno, pudiendo en los compuestos, donde R significa el grupo metilo, estar también presente un doble enlace 1,2 adicional.

43.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 41, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general (IB)



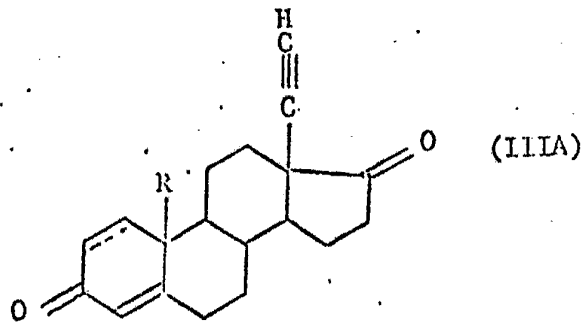
5 donde R₃ y R₄ tienen el significado indicado en la reivindicación 42, y R₆ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R₇ significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo.

10 44.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 41, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general (IC)



donde R, R₃ y R₄ tienen los significados indicados en la reivindicación 42, o un 3-éster del mismo.

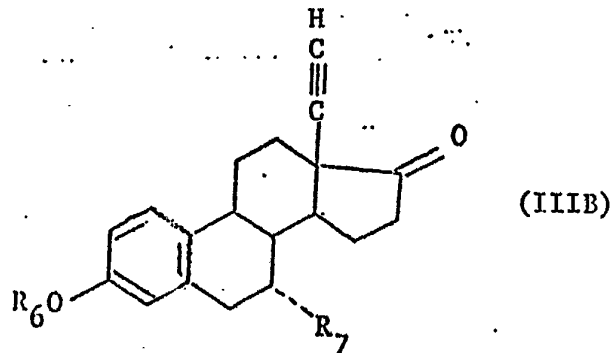
15 45.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 41, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula (IIIA)



donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 42, pudiendo en el compuesto, en el cual R significa el grupo metilo, estar presente un enlace doble 1,2.adicional.

5

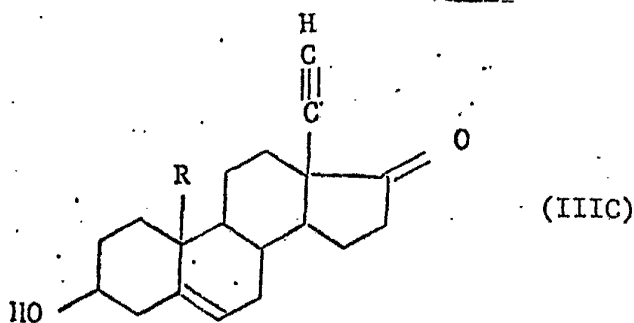
46.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 41, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula (IIIB)



10

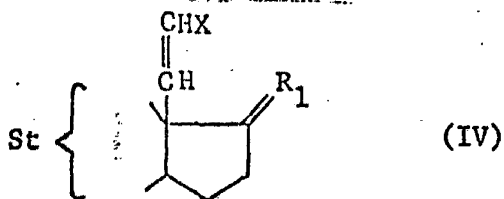
donde R₆ y R₇ tienen los significados indicados en la reivindicación 43.

47.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 41, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula (IIIC)



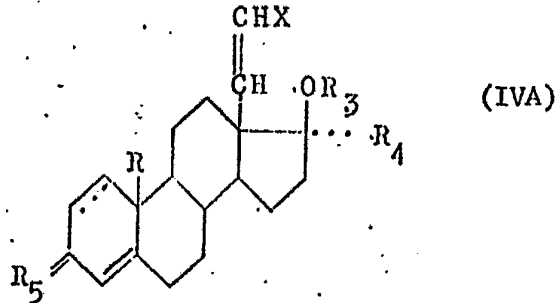
donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 42.

5 48.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 40, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general IV



10 donde X significa un átomo de cloro o de bromo, St significa la parte restante, en caso dado sustituida y/o en otra forma modificada del armazón esteroide y R₁ significa un grupo oxo, en caso dado cetilizado, o un grupo hidroxilo, en caso dado eterado o esterificado junto con un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado halogenado.

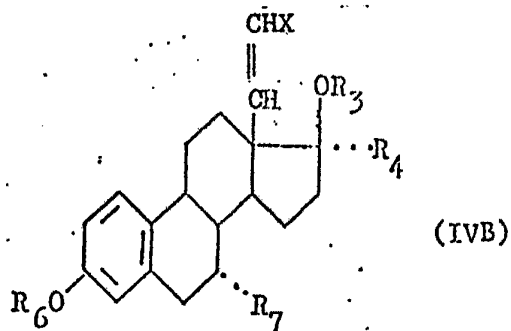
15 49.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 48, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula IVA



5 donde X significa un átomo de cloro o de bromo, R significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo trialquilo inferior-sililo o alcanóilo inferior, R_4 significa un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, y R_5 significa el grupo oxo, un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo esterificado o libre, o dos átomos de hidrógeno, donde en los compuestos, donde R significa el grupo metilo, también puede estar presente un enlace doble 1,2 adicional.

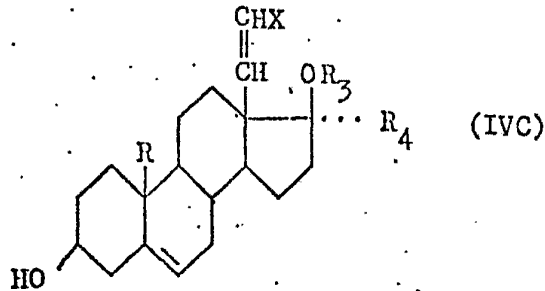
10

50.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 48, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general IVB



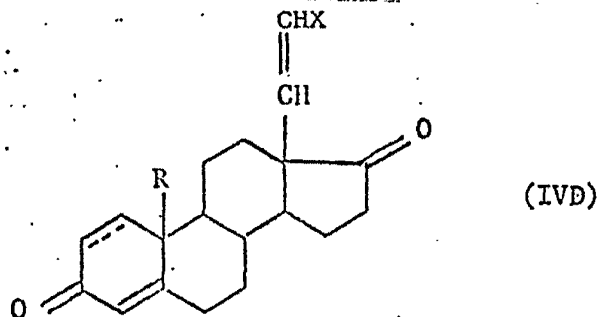
15 donde X, R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la reivindicación 49, y R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R_7 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo.

51.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 48, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general IVC



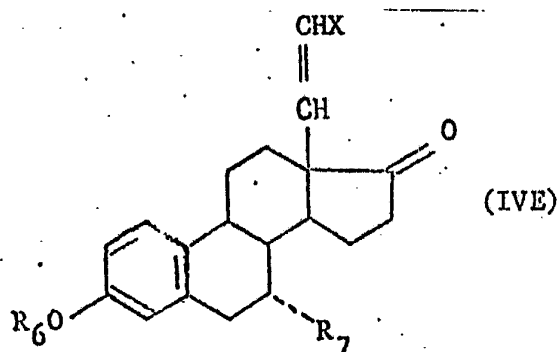
5 donde X, R, R₃ y R₄ tienen los significados indicados en la reivindicación 49, o un 3-éster ó 3-trialquilo inferior-sililéter del mismo.

10 52.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 48, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula IVD



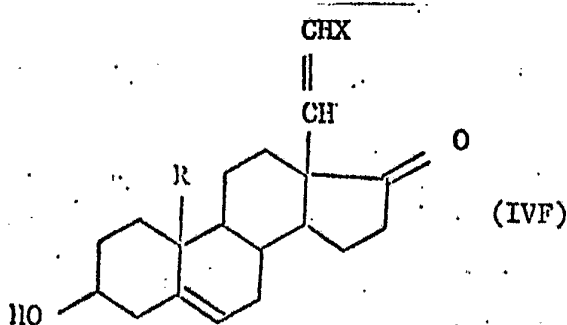
15 donde X y R tienen los significados indicados en la reivindicación 49, donde en el compuesto, donde R significa el grupo metilo, puede estar presente un enlace doble 1,2 adicional, o un mono- o dicetal del mismo.

53.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 48, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula IVE



donde X significa un átomo de cloro o de bromo, y R_6 y R_7 tienen los significados indicados en la reivindicación 50, o un cetal del mismo.

5 54.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 48, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula IVF



10 donde X y R tienen los significados indicados en la reivindicación 49, un 3-éster ó 3-trialquilo inferior-sililéter del mismo, o un cetal de estos compuestos.

55.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 48-54, caracterizado porque los átomos de hidrógeno del grupo 13-(2-halógenovinilo) se encuentran en posición cis.

15 56.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 48-54, caracterizado porque los átomos de hidrógeno del grupo 13-(2-halógenovinilo) se encuentran en posición trans.

57.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 48-56, caracterizado porque X es un átomo de cloro.

5 58.- Procedimiento para la obtención de 13-etinil-esteroides, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 51 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 Mayo 1976

CIBA-GEIGY A.G.

GÓMEZ ACEBO Y RODRÍGUEZ

Por el Firmante: L. García Fernández

