

28 OCT 1964

28 OCT 1964 271609

271609

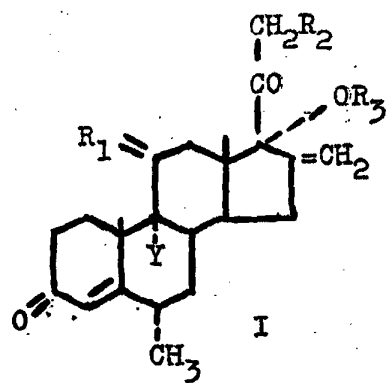
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE GAlFA-METIL-
16-METILEN-ESTEROIDES, a favor de la firma alemana E.
MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Ale-
mania) Frankfurterstrasse, 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparaci3n de Galfa-metil-
-16-metilen-esteroides de la f3rmula general I



en la que
R₁ es H, H; alfaH, betaOH ó O,
R₂ es H, OH o O-acilo,
R₃ es H o acilo, e
Y es H o F.

5.

10.

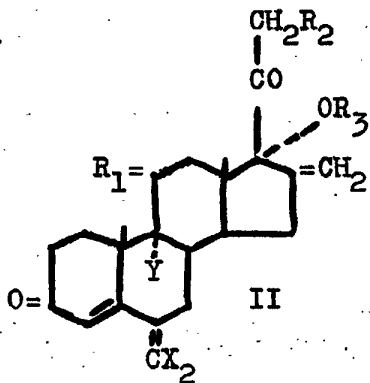


271609

28 00

El objeto de este invento es un procedimiento para la preparación de los esteroides de la fórmula general I por hidrogenación catalítica de un esteroide de la fórmula II

5.



en la que

R₁, R₂, R₃ e Y tienen el significado expresado antes, y X significa cloro o bromo.

10.

Según el invento es además posible esterificar en posición 17 y/o 21 el producto final obtenido (en el caso de que se parta de un compuesto de la fórmula II en que R₂ signifique un grupo hidroxilo y/o R₃ signifique hidrógeno) o bien saponificarlo (en el caso de que se emplee como material de partida un compuesto de la fórmula II en que R₂ signifique un grupo aciloxi y/o R₃ signifique un grupo acilo).

15.

20.

También es posible, siempre que se desee, introducir en posición 1,2 otro enlace doble más.

25.

Los compuestos obtenidos según el invento son esteroides de buena eficacia. Los derivados de la serie progestérmica poseen una destacada acción gestágena y son particularmente aptos para la administración oral. Los productos finales de la serie corticoide poseen una acción corticoide muy buena.

La hidrogenación de un compuesto de la fórmula II se lleva a cabo en condiciones ya de sí usuales. En concepto de ca

271609²⁸⁰



- talizador se emplea con ventaja un catalizador de metal noble, como por ejemplo el paladio o el platino, eventualmente sobre una substancia portadora como el carbonato de calcio, el carbón, el carbonato de estroncio o el sulfato de bario. La hidrogenación se efectúa con ventaja en solución.
5. En concepto de disolventes cabe considerar los empleados de ordinario para tales hidrogenaciones, como por ejemplo el éster acético, el dioxano, el éter monometílico del etilenglicol o alcoholes como el metanol o el etanol.
10. También se ha revelado ventajoso operar en presencia de un aceptor de protones, pues en efecto el halógeno se elimina en esta reacción en forma de ácido halogenhídrico. Como aceptor de protones pueden emplearse bases orgánicas, en particular aminas terciarias como la trimetilamina, la trietilamina o la N-metil-piperidina. La reacción se realiza ventajosamente a presión normal y a temperatura ambiente.
- 15.

- El buen curso del procedimiento de este invento no era fácilmente previsible ni aún para los expertos. Como precisamente el material de partida contiene en posición 16 un grupo metileno, debía suponerse que en las condiciones de una hidrogenación catalítica el grupo 16-metileno se transformaría en un grupo 16-metilo; tanto más, cuanto que en la patente belga 579.417 se describe la transformación de los 16-metilen-17alfa-hidroxi- o -17alfa-aciloxi-esteroides en 16-metil-17alfa-hidroxi- o -17alfa-aciloxi-esteroides por hidrogenación catalítica. Las condiciones reaccionales allí indicadas corresponden a las condiciones reaccionales empleadas para el procedimiento que aquí se expone. En particular se utilizan también allí
- 20.
- 25.
- 30.

271609

28



- los mismos catalizadores que en el procedimiento aquí expuesto. Resultó pues sorprendente que en el procedimiento de este invento no se ataque el grupo 16-metileno. También resultó sorprendente que la hidrogenación no tenga que interrumpirse después de la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada sino que se detenga por sí misma, sin que el grupo 16-metileno sea atacado. Este asombroso curso de la reacción carece de analogía en el campo de los esteroides.
- 5.
10. Según el invento pueden emplearse también como material de partida compuestos de la fórmula II en que R_2 significa O-acilo y/o R_3 significa acilo. Pero también es posible, según el procedimiento del invento, una acilación de un grupo OH en posición 17 y/o 21, aún después de la hidrogenación.
15. Esta esterificación se desarrolla en las condiciones de reacción usuales para ello. Así, por ejemplo, puede introducirse el radical de ácido por reacción con el ácido correspondiente o uno de sus derivados apropiados para la esterificación, como por ejemplo un anhídrido de ácido o un cloruro de ácido.
20. Para la esterificación del grupo 17alfa-hidroxilo son aptos sobre todo los ácidos monocarboxílicos alifáticos que tienen hasta 12 átomos de carbono, como por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido caprónico y otros homólogos superiores. El grupo O-acilo en posición 21 contiene de preferencia los
25. radicales ácidos de los ácidos siguientes: ácidos monocarboxílicos alifáticos que tienen hasta 12 átomos de carbono, ácido succínico, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido tetrahidroftálico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico.
- 30.



Para la saponificación de los grupos de éster eventualmente presentes en la molécula en posición 17 y/o 21, se emplean de preferencia, de manera ordinaria, soluciones de hidróxido sódico, de carbonato potásico o de hidrocarbonato sódico. Para mayor conveniencia se trabaja en este caso con exclusión del oxígeno.

5.

La deshidrogenación en 1,2 de un compuesto de la fórmula II se efectúa de preferencia por vía microbiológica. Microorganismos especiales aptos son el *Bacillus sphaericus* y el *Corynebacterium simplex*. Para efectuar la reacción se añade el material de partida a un cultivo sumergido del microorganismo respectivo, que se hace crecer por los métodos usuales de la técnica de la fermentación en una solución nutritiva apropiada, a temperatura óptima y con intensa aireación. En lugar de cultivos en crecimiento, son utilizables también, empleando en lo demás la misma técnica, suspensiones de los microorganismos en solución tampón. La reacción se sigue cromatográficamente y, después de la reacción del material de partida, se extrae la solución de fermentación, por ejemplo con cloroformo.

10.

15.

20.

Como se comprende, también es posible oxidar los grupos hidroxilo eventualmente presentes en la molécula, sobre todo en posición 11, para convertirlos después de la hidrogenación de los compuestos 6,6-dibromometileno en grupos ceto. Tal oxidación se lleva a cabo convenientemente en condiciones suaves, por ejemplo mediante tratamiento de un 11-hidroxi-esteroide con una mezcla de anhídrido de ácido crómico y piridina o ácido crómico en acetona.

25.

Según el invento, se obtienen por ejemplo, los esteroides siguientes:



280

- la 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona y sus 17-acilatos,
 - la 6alfa-metil-16-metilen-11beta,17alfa-dihidroxi-progesterona y sus 17-acilatos,
 - 5. - la 9alfa-fluoro-6alfa-metil-16-metilen-11beta,17alfa-dihidroxi-progesterona y sus 17-acilatos,
 - la 9alfa-fluoro-6alfa-metil-16-metilen-11-ceto-17alfa-hidroxi-progesterona y sus 17-acilatos,
- así como los derivados 1-dehidro de estos compuestos, y
10. además
- el 6alfa-metil-16-metilen-cortisol o la 6alfa-metil-16-metilen-cortisona y sus 21-acilatos,
 - la 6alfa-metil-16-metilen-prednisolona o -prednisona y sus 21-acilatos,
15. - el 9alfa-fluoro-6alfa-metil-16-metilen-cortisol o la 9alfa-fluoro-6alfa-metil-16-metilen-cortisona y sus 21-acilatos, así como
- la 9alfa-fluoro-6alfa-metil-16-metilen-prednisolona o -prednisona y sus 21-acilatos.
20. Los compuestos de la fórmula II requeridos como material de partida pueden prepararse, por ejemplo, por el procedimiento descrito por S. Liisberg y colaboradores en "Tetrahedron", volumen 9, página 149 (1960). En él se parte ventajosamente, por ejemplo, del éter-3-enólico
25. de una Δ^4 -3-cetona; pero también se puede emplear como material de partida el correspondiente acetato 3-enólico o un 3-etilencetal.
- Los esteroides obtenidos por el procedimiento de este invento se pueden confeccionar, eventualmente con
30. ayuda de las materias auxiliares usuales, en todas las



formas de preparación farmacéutica, como pastillas, píldoras, grageas, emulsiones, soluciones, soluciones inyectables o sprays, y emplearse como medicamentos.

EJEMPLO 1.

5. a) 10,8 g de éter 3-etilenólico de la 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona (punto de fusión, 172-174°; $(\alpha)_D$ -229,3° (cloroformo)) y 21 g de tetrabromometano se calientan en 120 cc de colidina durante 2 horas en baño de vapor. Después del enfriamiento, se vierte en
10. ácido clorhídrico diluído, en exceso, y se extrae con éter. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran bajo presión reducida. El residuo oleoso cristaliza al ser malaxado con metanol. La 6,6-dibromometilen-16-metilen-17alfa-hidroxi-proges-
15. terona pura funde, después de la recristalización en metanol, a 234° (descomposición); λ_{max} 251 milimicras ($\epsilon = 10700$) y 283 milimicras ($\epsilon = 7100$); $(\alpha)_D +130,6°$ (cloroformo).
20. b) Una solución de 10,2 g de 6,6-dibromometilen-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona en 250 cc de dioxano se sacude bajo hidrógeno, en condiciones normales, después de añadir 2,8 cc de trietilamina y 12 g de cata-
25. lizador de paladio sobre carbonato cálcico al 2%. Al cabo de 80 minutos se ha absorbido la cantidad (1,48 litros) de hidrógeno calculada para 3 equivalentes y la velocidad de la hidrogenación decae considerablemen-
30. te. Se separa del catalizador la solución hidrogenada, se la trata con 25 cc de ácido clorhídrico normal y al cabo de una hora se la mezcla por agitación en cuatro litros de agua. Se aspira el precipitado cristalino,



280

27000

se le seca y se le recristaliza en acetona. La 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona pura funde a 204-206°; λ_{\max} 240,5 milimicras, $\epsilon = 16500$; $(\alpha)_D -26,6^\circ$ (cloroformo).

5. c) 4,3 g de los compuestos así obtenidos se dejan reposar a temperatura ambiente, durante 24 horas, con 4,3 g de ácido p-toluensulfónico, 80 cc de ácido acético glacial y 20 cc de anhídrido acético. La solución, de color oscuro, se vierte en agua; se aspira el precipitado, se le disuelve en unos 20 cc de metanol y se le trata con 2 cc de ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de 3 horas a 50°, se le vierte en agua, se aísla la 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona y se cristaliza en metanol. Punto de fusión, 205-207°; λ_{\max} 240 milimicras, $\epsilon = 17200$; $(\alpha)_D - 66,6^\circ$ (cloroformo).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2.

- a) 2,4 g de éter 3-etilenólico bruto de la 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona y 5,8 g de tetrabromometano se calientan en baño de vapor durante 2 horas en 40 cc de colidina. Después de enfriar, se vierte en exceso de ácido clorhídrico diluido y se sacude con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo oleoso se disuelve en un poco de benceno y se aplica a una columna cromatográfica de 300 g de Florisil. Con una mezcla en partes iguales de benceno y cloroformo, se eluye la 6,6-dibromometilen-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona. Esta funde, después de la cristalización en metanol, a 187-189°.
- 20.
- 25.
- 30.

271309

28



- Como material de partida para esta reacción pueden emplearse también el acetato 3-enólico de la 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona (punto de fusión, 172-175°; $(\alpha)_D - 144^\circ$ (cloroformo)) o el correspondiente 3-etilencetal (punto de fusión, 218-220°).
5. b) 2,5 g de 6,6-dibromometilen-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona se sacuden, a presión atmosférica y bajo nitrógeno, en 50 cc de dioxano que contienen 1,25 cc de trietilamina, empleando 3 g de un catalizador de paladio sobre carbonato cálcico al 2%. Después de la absorción de 340 cc de hidrógeno (correspondientes a 3 equivalentes) en el curso de 50 minutos, cesa la hidrogenación. Se separa del catalizador la solución hidrogenada, se la deja reposar durante una hora a temperatura ambiente con 5 cc de ácido clorhídrico normal y luego, con malaxación, se la trata con agua hasta la separación de la 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona cristalina. El precipitado se cristaliza, después de secar, en un poco de metanol. Punto de fusión, 205-207°; λ_{max} 240 milimicras, $\epsilon = 17200$; $(\alpha)_D - 66,6^\circ$ (cloroformo).
- 10.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 3.

- a) 5,9 g de la 6,6-dibromometilen-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona obtenida según el ejemplo 1 a) y 5,9 g de ácido p-toluensulfónico se disuelven en una mezcla de 90 cc de ácido acético glacial y 23 cc de anhídrido acético. Al cabo de 24 horas de reposo a temperatura ambiente, se vierte en agua la solución oscura. La 6,6-dibromometilen-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona bruta que se separa es aspirada, secada y recristalizada en metanol
- 25.
- 30.

271609



con adición de un poco de carbón activo. Punto de fusión, 187-189°; λ_{\max} 250 milimicras ($\epsilon = 10000$) y 284 milimicras ($\epsilon = 6100$), $(\alpha)_D + 90,6^\circ$ (cloroformo).

5. b) En forma análoga a la del ejemplo 2 b) se hidrogena la 6,6-dibromometilen-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona para convertirla en 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.

E J E M P L O 4.

10. a) En forma análoga a la del ejemplo 2 a) se prepara, a base del éter 3-etilenólico del 17-acetato de 9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona, el 17-acetato de 6,6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona.

15. b) En forma análoga a la del ejemplo 2 b) se prepara, a base de 17-acetato de 6,6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona, el 17alfa-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona. Punto de fusión, 261-262°; $(\alpha)_D - 72,6^\circ$ (cloroformo), λ_{\max} 238-239 milimicras, $\epsilon = 13500$.

20. c) 1,9 g de 17-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona se disuelven en 19 cc de piridina y se tratan a +5° con una mezcla de 1,9 g de anhídrido de ácido crómico y 19 cc de piridina.
25. Al cabo de 18 horas se vierte la mezcla reaccional en 200 cc de éster acético, se aspira el precipitado y se le lava bien con éster acético. Las soluciones de éster acético reunidas se concentran y cristaliza entonces el acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,11,20-triona.
- 30.



5. d) La solución de 1,1 g de acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,11,20-triona en 30 cc de metanol se trata, mientras se hace pasar nitrógeno, con una solución desoxigenada de 0,11 g de hidróxido sódico en 5 cc de metanol. Después de 10 minutos de calentamiento, se neutraliza la solución con ácido sulfúrico 1-n y se la vierte en agua. La 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,11,20-triona precipitada se cristaliza en acetona.
10. EJEMPLO 5.
15. a) De manera análoga a la del ejemplo 2 b) se hidrogena el 17-acetato de 6,6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona para convertirlo en 17-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona. Punto de fusión, 261-262°.
20. b) De manera análoga a la del ejemplo 4 b) se saponifica el 17-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona por tratamiento con la cantidad molar de hidróxido sódico metanólico, para convertirlo en 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona.
25. c₁) En un fermentador, se inoculan con 0,5 litros de un cultivo suspendido de *Corynebacterium simplex* 10 litros de una solución nutritiva a base de 1% de extracto de levadura. Con aireación y agitación intensa, el cultivo recibe al cabo de 10 horas una adición de 5 g de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona en 150 cc de metanol. Después de unas 10 a
30. 12 horas, la deshidrogenación, que se sigue cromatográfi-



amente, está terminada. El caldo de fermentación se extrae repetidamente con cloroformo, los extractos reunidos se concentran y la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11beta,17alfa-diol-3,20-diona así obtenida se cristaliza en metanol.

5. c₂) En un fermentador de 15 litros, se inoculan con 0,8 litros de un cultivo suspendido de *Bacillus sphaericus* 12 litros de una solución nutritiva a base de 1% de extracto de levadura. Después de un tiempo de desarrollo de unas 10 horas, el cultivo recibe, con aireación y agitación intensas, una adición de 7,6 g de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona. Al cabo de 20 a 22 horas la deshidrogenación está terminada y la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11beta,17alfa-diol-3,20-diona se aísla del caldo de fermentación como en el ejemplo 5 c₁).

E J E M P L O 6.

20. a) De manera análoga a la del ejemplo 1 a) se prepara a base del éter etilenólico del 21-acetato de 16-metilen-hidrocortisona, con tetrabromometano, el 21-acetato de 6,6-dibromo-metilen-16-metilen-hidrocortisona.
25. b) De manera análoga a la del ejemplo 1 b) se hidrogena el 21-acetato de 6,6-dibromometilen-16-metilen-hidrocortisona para convertirlo en 21-acetato de 6alfa-metil-16-metilen-hidrocortisona.
30. c) 2 g de 21-acetato de 6alfa-metil-16-metilen-hidrocortisona se disuelven en 20 cc de metanol saturado con nitrógeno y se tratan, mientras se introduce simultáneamente nitrógeno, con 3,8 cc de solución de carbonato potásico al 10%, que



1009 280

- asimismo se ha saturado con nitrógeno. Se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 30 minutos, se la neutraliza con ácido acético glacial y se la diluye con agua. La 6alfa-metil-16-metilen-hidro cortisona se extrae con cloroformo y cristaliza después de la evaporación de los extractos.
5. d) De manera análoga al ejemplo 5 c₁) ó 5 c₂) se prepara a base de 6alfa-metil-16-metilen-hidro cortisona la 6alfa-metil-16-metilen-prednisolona.

10. EJEMPLO 7.

- a) De manera análoga a la del ejemplo 1 a) se obtiene del éter etilenólico del 21-acetato de la 16-metilen-cortisona, con tetrabromometano, el 21-acetato de 6,6-dibromometilen-16-metilen-cortisona.
15. b) De manera análoga a la del ejemplo 1 b) se hidrogena el 21-acetato de 6,6-dibromometilen-16-metilen-cortisona para convertirlo en acetato de 6alfa-metil-16-metilen-cortisona.
- c) De manera análoga a la del ejemplo 6 c) se saponifica el acetato de 6alfa-metil-16-metilen-cortisona para convertirlo en 6alfa-metil-16-metilen-cortisona.
20. d) De manera análoga a la del ejemplo 5 c₁) ó 5 c₂) se prepara a base de la 6alfa-metil-16-metilen-cortisona la 6alfa-metil-16-metilen-prednisona.

EJEMPLO 8.

25. a) De manera análoga a la del ejemplo 1 a) se prepara a base de éter etilenólico del 21-acetato de 9alfa-fluoro-16-metilen-hidro cortisona, con tetrabromometano, el 21-acetato de 6,6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-metilen-hidro cortisona.



271009

- b) De manera análoga a la del ejemplo 1 b) se hidrogena el 21-acetato de 6,6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-metilen-hidrocortisona para convertirlo en 21-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-18-metilen-hidrocortisona.
- 5. c) De manera análoga a la del ejemplo 6 c) se saponifica el 21-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-hidrocortisona para convertirlo en 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-hidrocortisona.
- d) De manera análoga a la del ejemplo 5 c₁) ó 5 c₂) se prepara a base de la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-hidrocortisona la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-prednisolona.
- 10.

EJEMPLO 9.

- a) De manera análoga a la del ejemplo 1 a) se prepara a base del éter etilenólico del 21-acetato de 9alfa-fluoro-16-metilen-cortisona el 21-acetato de 6,6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-metilen-cortisona.
- 15.
- b) De manera análoga a la del ejemplo 1 b) se hidrogena el 21-acetato de 6,6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-metilen-cortisona para convertirlo en 21-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-cortisona.
- 20.
- c) De manera análoga a la del ejemplo 6 c) se saponifica el 21-acetato de 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-hidrocortisona para convertirlo en 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-hidrocortisona.
- 25.
- d) De manera análoga a la del ejemplo 5 c₁) ó 5 c₂) se prepara a base de la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-cortisona la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-metilen-prednisona.

271609 28

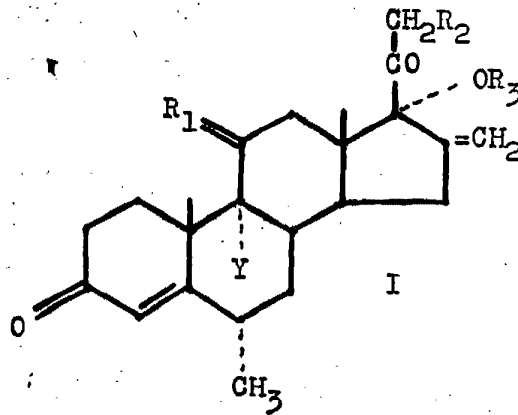


NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la patente alemana Nº M 46 980 IVb/12 o, de fecha 29 de octubre de 1.960.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de 6alfa-metil-16-metilen-esteroides, de la fórmula I

10.



15.

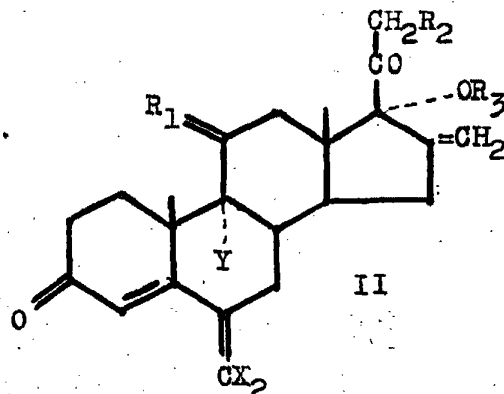
en la que

- R₁ significa H,H; alfa-H,beta-OH o O,
- R₂ significa H, OH o O-acilo.
- R₃ significa H o acilo e
- Y significa H o F,

20.

caracterizado por el hecho de que se trata con hidrógeno un esteroide de la fórmula II

25.



en la que

271609

28 00



R₁, R₂, R₃ e Y tienen el significado expresado antes y

X significa cloro o bromo,

5. en presencia de un catalizador de metal noble.
2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se introduce adicionalmente un enlace doble en posición 1,2 por tratamiento con *Corynebacterium simplex* o *Bacillus sphaericus*.
10. 3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1 ó la 2, caracterizado por el hecho de que adicionalmente se transforman grupos OH en posición 17 y/o 21, por tratamiento con un agente acilante, en grupos O-acilo.
15. 4. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que adicionalmente se transforman grupos de éster existentes en posición 17 y/o 21, por tratamiento con un agente saponificante, en grupos hidroxilo.
20. 5. Procedimiento para la preparación de 6alfa-metil-16-metilen-esteroides.

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

Madrid, a 28 de octubre de 1.961.

E. MERCK A.G.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P.P.