



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	457405	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			- 4 ABR. 1977		

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	4299/76		6.4.76		Suiza.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 6 β , 7-METILEN-3-OXO-4-EN-ESTEROIDES.

71	SOLICITANTE (S)
	CIBA-GEIGY AG.

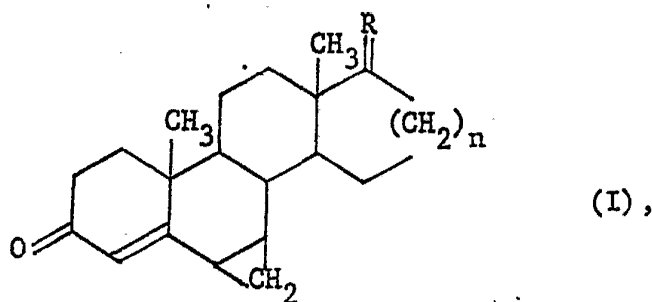
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Peter Wieland.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de esteroides de 6 β ,7-metilen-3-oxo-4-eno, especialmente de aquéllos de fórmula general



5 donde n representa el número 1 ó 2 y R significa un grupo oxo, en caso dado cetalizado, un grupo hidroxilo, en caso dado eterado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno, o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido, o un átomo de hidrógeno junto con un resto alquilo inferior, en caso
10 dado sustituido.

La expresión "inferior", siempre que se presente en relación con un resto orgánico, significa un resto correspondiente con un máximo de 7, preferentemente con un máximo de 4 átomos de carbono.

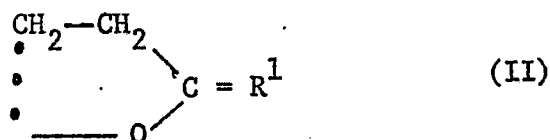
15 Preferentemente significa el símbolo n el número 1.

Un resto alquilo inferior es, por ejemplo, un resto n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec.butilo, terc.butilo, un resto pentilo ramificado o, preferentemente, recto, hexilo o heptilo, ante todo, sin embargo, un resto etilo o metilo.
20 Como un resto hidrocarburo alifático inferior se ha de considerar un resto alquilo inferior, por ejemplo, uno de los ya mencionados, que en caso dado presenta además uno ó dos enlaces múltiples, es decir, enlaces dobles o enlaces acetileno, tales

como, por ejemplo, un resto alquenilo inferior, alquinilo inferior y alenilo, por ejemplo, un resto vinilo, alilo, metalilo, propargilo, hexadiinilo y, ante todo, etinilo.

5 El resto hidrocarburo alifático inferior ya caracteri-
zado, o bien el resto alquilo inferior, puede estar sustituido
por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, que se en-
cuentran, ante todo, en la posición α y/o β (correspondien-
tes a la posición 20 o bien 21 de la numeración del esteroide).
Como sustituyentes entran en consideración grupos hidroxilo, en
10 caso dado eterados y esterificados, grupos oxo, en caso dado
acetilados o bien cetalizados, tales como, por ejemplo, un
resto acetilo o hidroxiacetilo, y grupos carboxilo, en caso dado
esterificados, pudiéndose presentar los grupos carboxilo tam-
bién en forma de sus sales, especialmente sales de metal alcali-
15 lino. Como grupo carboxilo no sólo se ha de entender un grupo
carboxilo, que se presente en forma de sus ésteres, especialmen-
te de uno con alcoholes inferiores, sino también aquéllos que
con un grupo hidroxilo retirado adecuado, que se presente como
sustituyente, forme un anillo lactona de 6 ó, especialmente,
20 de 5 miembros. En especial se forma un anillo de lactona de és-
tos bajo incorporación del grupo 17β -hidroxilo, y, en forma
correspondiente, quedan incluidos en el significado de los res-
tos hidrocarburo en caso dado sustituidos, discutidos, los ace-
tales cíclicos análogos y éteres (donde en lugar del grupo car-
25 boxilo esterificado se presenta un grupo formilo acetalizado o
bien un grupo hidroximetilo eterado).

Por lo tanto, una forma especialmente a destacar del
resto R mencionado está representada por la fórmula parcial



donde R^1 significa dos átomos de hidrógeno, un grupo oxo, un grupo alcoxi inferior junto con un átomo de hidrógeno.

5 El resto hidrocarburo alifático inferior puede estar también sustituido por un grupo amino disustituido, por ejemplo, un grupo dialquilo inferior-amino, tal como el grupo dimetilamino o dietilamino. Un significado especialmente a destacar del símbolo R es aquél donde R significa un grupo hidroxilo β -orientado junto con un resto γ -dialquilo inferior-aminopropilo, especialmente el resto γ -dimetilaminopropilo o γ -dietilaminopropilo.

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, de etilenglicol; sin embargo, también se puede derivar de los correspondientes análogos de azufre de los alcoholes mencionados, y llevar en lugar de uno ó dos átomos de oxígeno átomos de azufre.

15 Un grupo hidroxilo eterado puede ser un grupo alcoxi inferior, especialmente un grupo alcoxi inferior de cadena recta, por ejemplo, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, y butoxi; ante todo es, sin embargo, un grupo hidroxilo eterado por un grupo protector fácilmente dissociable. Como grupo protector éterico entran especialmente los siguientes en consideración: un resto alquilo inferior sustituido por arilo, especialmente fenilo, en la posición 1, tal como, por ejemplo, un resto bencilo o trifenilmetilo; un resto alquilo inferior sustituido por grupos

20

25

alcoxi inferior, tales como los arriba mencionados, en la posición 1, por ejemplo, el resto 1-butoxietilo ó 1-metoxietilo; además, restos heterocíclicos del tipo del resto 2-tetrahidrofurilo y, especialmente, 2-tetrahidropiraniilo; y, finalmente, también un grupo sililo trisustituído por restos hidrocarburo iguales o diferentes, especialmente un grupo trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, el grupo trimetilsililo y dimetil-terci-butilsililo. Como caso especial de grupos hidroxilo eterados es también de mencionar la agrupación 17 α ,20; 20,21-bis-metilendioxi.

Un grupo hidroxilo esterificado es especialmente uno que está esterificado por un ácido carboxílico, pero puede ser también, como arriba se ha indicado, un grupo hidroxilo lactonizado.

Como componente ácido carboxílico de un grupo hidroxilo entran, en primer lugar, en consideración los ácidos carboxílicos usuales en la química de los esteroides, por ejemplo, los ácidos monocarboxílicos con un 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, en primer lugar el ácido propiónico, butírico, isobutírico, valeriánico, isovaleriánico, oenántico y dietilacético, y, ante todo, el ácido caprónico, trimetilacético y acético; pero también los ácidos alcano inferior-carboxílicos halogenados correspondientes, tales como el ácido cloroacético, ácido tricloro- o trifluor-acético; así como los ácidos carboxílicos cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos y aromáticos, por ejemplo, los ácidos benzóicos en caso dado sustituidos por halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior

y/o nitro, o los correspondientes ácidos aril- o ariloxialcano inferior-carboxílicos, pero también los correspondientes ácidos dicarboxílicos con un máximo de 12 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido succínico, glutárico, adípico y ftálico.

5 Los 6 β ,7-metilen-3-oxo-4-en-esteroides, obtenibles según la presente invención, se pueden utilizar como productos intermedios para la síntesis de valiosas sustancias farmacéuticamente activas, especialmente para la terapia de las hormonas, así como aditivo a los piensos. Algunos de ellos, por ejemplo,
10 como más adelante se destaca especialmente, presentan simultáneamente un efecto biológico y, por lo tanto, se pueden emplear directamente como sustancias activas en los márgenes de aplicación arriba mencionados.

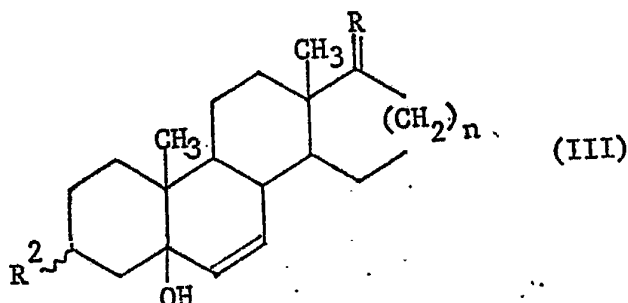
Los compuestos esteroide con la agrupación 6 β ,7-metilen-3-oxo-4-eno se obtenían hasta ahora por la adición del grupo metilénico al enlace doble 6,7 de un correspondiente 3-oxo-4,6-dieno; como agente de reacción se empleaba metilida de dimetiloxosulfonium. La adición, sin embargo, no transcurre en forma estereoespecífica y da siempre mezclas de 6 α ,7- y 6 β ,7-epímeros, predominando más o menos en la mayoría de los casos el α -epímero, véase, por ejemplo, N.H. Dyson, J.A. Edwards y J.H. Fried: Tetrahedron Letters, 1966, 1841 - 1844. Este defecto específico de esteroide se observó también en la introducción del grupo dicloro- o difluor-metileno análogo por adición de dicloro- o bien difluorcarbano al doble enlace 6,7, véase, por
25 ejemplo, C. Beard, B. Berkoz et al., Tetrahedron 1969, 25, 1219. Como los epímeros resultantes son sólo muy poco diferentes en sus propiedades físicas, son muy difíciles de separar entre sí, y esto sólo bajo grandes pérdidas y frecuentemente sólo en forma
30 incompleta. Aquí resultan totalmente inadecuados los métodos de

separación empleados para la obtención técnica, por ejemplo, la cromatografía de capa delgada, la cristalización fraccionada repetida, etc., debido a sus altos gastos. Por esta razón consistía el problema, primeramente, en lograr una síntesis lo más estereoespecífica posible de esta agrupación.

Como ahora se ha podido comprobar sorprendentemente se efectúa la adición del grupo metileno al doble enlace 6,7 en forma extraordinariamente estereoespecífica, prácticamente bajo formación exclusiva del $6\beta,7$ -metilen-epímero, si un compuesto esteroide, que contiene la agrupación 6-en- $3\xi,5\beta$ -diol, o un 3-éter ó 3-éster del mismo, con un reactivo de zinc/cobre-ioduro metilénico. En la agrupación $6\beta,7$ -metilen- $3\xi,5\beta$ -dihidroxi así formada se puede, en caso dado después de la liberación previa de la forma eterada o esterificada, deshidrogenar el grupo 3-hidroxilo con agentes de oxidación usuales y deshidratar la agrupación $6\beta,7$ -metilen- 5β -hidroxi-3-oxo bajo condiciones benignas en forma sorprendentemente llana a la agrupación $6\beta,7$ -metilen-3-oxo-3-eno deseada.

Estas 3 ó bien 4 etapas de reacción (adición de metileno, liberación del grupo hidroxilo, en caso dado a realizar, deshidrogenación y deshidratación) no se han de realizar en secuencia ininterrumpida y consecutiva, sino que facultativamente se pueden intercalar entre las distintas etapas de la presente invención convenientemente operaciones, tales como, por ejemplo, para la transformación del sustituyente en la posición 17.

Preferentemente se realiza el procedimiento de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



donde n y R tienen los significados generales y especialmente destacados arriba mencionados, y R² significa un grupo hidroxilo α - o, especialmente, β -orientado, que puede estar eterado por un grupo protector fácilmente dissociable o por un ácido carboxílico, consecutivamente

- a) con un reactivo de zinc/cobre-ioduro metilénico,
- b) un 3-éter o bien 3-éster existente se transforma al correspondiente compuesto 3-hidroxi,
- 10 c) el correspondiente 6 β ,7-metilen-3 ξ ,5 β -diol se trata con un agente de oxidación para la deshidrogenación del grupo 3-hidroxilo y
- d) el compuesto 6 β ,7-metilen-5 β -hidroxi-3-oxo obtenido se deshidrata. En caso deseado, se pueden intercalar entre las mencionadas etapas de reacción a) - d) ulteriores reacciones facultativas para la transformación del grupo R dentro del margen del significado arriba indicado.
- 15

El reactivo organometálico para la etapa de reacción a) según la presente invención, es decir, el reactivo de zinc/cobre-ioduro metilénico, se prepara in situ, dejando reaccionar ioduro metilénico (diiodometano, CH₂I₂) sobre aleación de zinc/cobre finamente repartida. La mencionada aleación de zinc/cobre se obtiene por tratamiento de zinc finamente repartido preferentemente en forma de polvo de zinc, con una sal de cobre,

especialmente una sal de cobre(II), tal como sulfato de cobre. Generalmente se efectúa la preparación de la aleación de zinc/cobre en medio acuoso; al final se separa el agua por decantación y mediante decantación repetida se sustituye por un disolvente orgánico adecuado. Como ejemplo de una variante ventajosa de la preparación de la aleación pueden servir las instrucciones de E. Le Goff: J. Org. Chem. 1964, 29, 2048. La reacción de la aleación zinc/cobre con ioduro metilénico se efectúa bajo exclusión de agua y alcoholes en un éter o poliéter saturado, de cadena abierta o cíclico, o en una mezcla de 2 o varios de estos disolventes, a temperaturas que se extienden desde unos 10°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. En caso deseado, se puede iniciar la reacción mediante activación con una pequeña cantidad de iodo. De los éteres o bien poliéteres ya mencionados entran especialmente en consideración los dialquilo inferior-éteres simétricos, tales como dietil- o diisopropiléter, los poliéteres derivados de glicoles, tales como etilenglicol-dimetil- o dietiléter y dietilenglicol-dimetiléter; además, también tetrahidrofurano, tetrahidropirano y dioxano. Especialmente ventajoso el tetrahidrofurano y, ante todo, el dietiléter, y, en primer lugar, el etilenglicoldimetiléter (1,2-dimetoxietano). Con estos éteres pueden estar mezclados también disolventes o bien diluyentes apróticos, tal como, por ejemplo, hidrocarburos inertes alifáticos o aromáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno.

La reacción del esteroide con el reactivo se efectúa por lo general directamente a continuación de la preparación del reactivo mediante la adición del compuesto esteroide a reaccionar, preferentemente disuelto en uno de los disolventes mencionados. Usualmente se realiza la reacción a temperatura más elevada,

preferentemente bajo presión atmosférica a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. También se puede trabajar con volumen constante, separando por destilación el disolvente durante la adición del esteroide, o hacer reaccionar con reactivo organometálico nascente agregando a la aleación de zinc/cobre en exceso y una pequeña cantidad del reactivo organometálico terminado en el medio mencionado simultáneamente el esteroide a reaccionar y yoduro metilénico en porciones. Generalmente se efectúa la reacción a presión atmosférica, pero también se puede trabajar bajo presión más elevada. Terminada la reacción se descompone hidrolíticamente la mezcla de reacción; las condiciones de la elaboración hidrolítica son aquéllas que se emplean en la química de los compuestos organometálicos, especialmente de los compuestos orgánicos de zinc, generalmente para esta finalidad. Como ejemplo de la reacción arriba descrita, inclusive la preparación del reactivo organometálico y la elaboración, se hace referencia al modo de trabajo según H.E. Simmons et al., J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5323 y 1964, 86, 1347.

La liberación mencionada bajo la etapa de procedimiento b) de la presente invención del grupo 3-hidroxilo se efectúa en forma correspondiente sólo al emplear los productos de partida de fórmula III, donde R^2 significa un grupo hidroxilo, que está protegido por esterificación o eterización, como indicado más arriba en la fórmula III; cuando R^2 es un grupo hidroxilo libre, se suprime naturalmente esta etapa de reacción. La liberación según la etapa b) se efectúa en forma en sí conocida, preferentemente por hidrólisis. Los grupos hidroxilo eterados por grupos protectores fácilmente dissociables (inclusive de los grupos sililoxi) se hidrolizan preferentemente bajo catálisis ácida, donde en todos los casos se recomiendan condiciones lo

más benignas posible. La hidrólisis se efectúa en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, del ácido sulfúrico o de un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, o de un ácido sulfónico orgánico, tal como el ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfosalicílico, o, preferentemente, en un ácido carboxílico medio fuerte, tal como el ácido oxálico, ácido acético o ácido fórmico. De los grupos benciloxi y trifetilmetoxi se pueden liberar los grupos hidroxilo también hidrogenolíticamente, por ejemplo, por hidrogenación en catalizador de paladio. Los grupos hidroxilo esterificados por ácidos carboxílicos se pueden hidrolizar también bajo condiciones ácidas; preferentemente se hidrolizan, sin embargo, bajo catálisis de bases. Como catalizadores básicos se emplean preferentemente 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 reacción de un agente de reducción éster, tal como de un hidruro complejo o del diborano. En los compuestos que además del grupo 3-hidroxilo eterado o esterificado mencionado también posean grupos hidroxilo de igual clase en la posición 17 y/o 21, se liberan generalmente junto con los primeros simultáneamente también los últimos.

La deshidrogenación del grupo 3-hidroxilo al grupo 3-oxo según la etapa de reacción c) se efectúa asimismo en forma conocida. Como agentes de oxidación preferentes valen aquí los compuestos del cromo hexa-valentes, tales como trióxido de cromo, ácido crómico y sus sales de metal alcalino, empleándose como medio de reacción ventajosamente los ácidos alcano inferior-carboxílicos, tales como el ácido acético o propiónico, o la piridina o, en especial, la acetona, en caso dado en combinación

con un alcano inferior halogenado, tal como diclorometano o cloroformo, y/o en presencia de ácido sulfúrico acuoso. Otra alternativa para 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; bajo circunstancias se efectúa bajo las condiciones de la oxidación o bien de la elaboración de la mezcla de reacción como mínimo parcialmente una deshidratación espontánea según la etapa de reacción d).

La deshidratación indicada bajo la etapa de reacción d) según la presente invención se efectúa asimismo en forma en sí conocida por disociación de los elementos del agua. La disociación de agua se puede catalizar mediante bases, pero especialmente mediante ácidos; una realización especialmente ventajosa consiste en el calentamiento del correspondiente compuesto 6 β ,7-metilen-5 β -hidroxi-3-oxo en ácido acético. En el caso mencionado en último lugar se efectúa este tratamiento preferentemente después de una deshidratación previa sin purificación del producto intermedio.

A las reacciones realizables facultativamente, que en caso dado se pueden intercalar entre las etapas de reacción a) - d) de la presente invención, pertenecen especialmente las siguientes transformaciones usuales en la química de los esteroides: la hidrólisis catalizada por ácido de un grupo 17-oxo cetalizado, transformación del grupo 17-oxo en el grupo 17 β -hidroxi, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido; hidrogenación de un resto hidrocarburo acetilenizado; esterificación o bien eterización de un grupo hidroxilo; y cierre de un anillo

de lactona en un ácido hidroxicarboxílico. Las tres primeras transformaciones se hacen ventajosamente a continuación de la etapa a) de la presente invención, la transformación antepenúltima se efectúa preferentemente, especialmente en los grupos
5 hidroxilo terciarios, a continuación de la etapa del procedimiento c). La lactonización se puede efectuar espontáneamente bajo circunstancias simultáneamente con la etapa de procedimiento d), especialmente al calentar en ácido acético.

La hidrólisis catalizada por ácido facultativa del
10 grupo 17-oxo se efectúa en forma en sí conocida, ventajosamente bajo condiciones análogas como indicado más arriba para la hidrólisis de los grupos protectores eterosos fácilmente disociables.

La transformación facultativa del grupo 17-oxo en el
15 grupo 17 β -hidroxilo se efectúa, en primer lugar, por reducción. La reducción se realiza en forma en sí conocida; ventajosamente se emplea para ello diborano o hidruros complejos, especialmente los del aluminio o boro con un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio-aluminio, hidruro de calcio-boro, hidruro de litio-boro, especialmente, 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 de alcoxi inferior, tal como
20 hidruro de metoxisodio-boro y, especialmente, 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. Como más
25 arriba se ha indicado, se puede efectuar, sin embargo, la transformación del grupo 17-oxo en el grupo 17-hidroxilo, también
30 bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo alifático

inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, uno de los mencionados al principio, haciendo reaccionar en forma en sí conocida 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 de Grignard, por ejemplo, un haluro de alquilo inferior-magnesio, tal como bromuro o ioduro de metil-magnesio o alquilo inferior-litio, tal como metil-litio; cuando se ha de introducir un resto 1-alquinilo, por ejemplo, el resto 3-(2-tetrahidropirani-oxi)-propinilo, 3,3-etilendioxi-propinilo, 3-hidroxi-propinilo y, en especial, el resto etinilo, se emplea ventajosamente un compuesto de metal alcalino correspondiente, por ejemplo, acetilido de sodio o de potasio o en especial acetilido de litio. En este último de los casos es especialmente ventajoso emplear el acetilido de litio en forma de su complejo con etilendiamina. El resto etinilo introducido se puede entonces seguir transformando intercambiando en él, por ejemplo, el átomo de hidrógeno en posición final por un grupo carboxilo. Esto se realiza mediante tratamiento con un compuesto de Grignard y ulterior reacción del ω' -magnesio-haluro formado con dióxido de carbono (directamente a continuación de la introducción de un resto acetilénico, o bien a la carboxilación, se puede saturar el enlace 20(21) acetilénico como aún se describe más detalladamente a continuación). En forma análoga se efectúa también la introducción de un resto alquilo inferior sustituido por un grupo amino disustituido, por ejemplo, de un resto γ -dialquilo inferior-aminopropilo, especialmente de uno de los arriba mencionados como preferentes; como reactivo organometálico adecuado se ha de mencionar, ante todo, el correspondiente γ -dialquilo inferior-amino-propil-litio.

La saturación facultativa de los enlaces acetilénicos se puede efectuar, por ejemplo, en forma en sí conocida por hidrogenación catalítica. Aquí puede suministrar el enlace triple en la primera etapa un doble enlace, que, en caso dado, se sigue saturando a un enlace sencillo. En la hidrogenación catalítica se trabaja con gas de hidrógeno a presión normal o más elevada, bajo las condiciones de la catálisis heterogénea u homogénea. Como catalizadores para los primeros son especialmente bien adecuados los metales finamente repartidos, por ejemplo, los metales de Raney, tal como níquel Raney, o los metales nobles, tales como paladio, platino o rodio, que en caso dado están repartidos sobre un soporte, tal como carbonato de calcio o sulfato de bario. Para la catálisis homogénea se emplean especialmente compuestos de rodio complejos, por ejemplo, cloruro de tris-(trifenilfosfin)-rodio(I). Para la hidrogenación selectiva de un enlace triple al enlace doble se emplea ventajosamente el catalizador de Lindlar, es decir, un catalizador de paladio desactivado parcialmente por plomo. Las condiciones de la hidrogenación se han de seleccionar, de manera que no se ataque el anillo ciclopropánico de la agrupación $6\beta,7$ -metileno.

La esterificación o eterización facultativa de los grupos hidroxilo en los compuestos obtenidos se realiza asimismo en forma conocida. Para la esterificación se trata, por ejemplo, el compuesto a esterificar con ácido en exceso, tal como 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 haluro de ácido, ventajosamente en presencia de una base terciaria, tal como piridina, quinolina o N-etilpiperidina. Los grupos hidroxilo de difícil esterificación, tal como, por ejemplo, un grupo 17α -hidroxilo, se puede esterificar ventajosamente bajo la acción catalítica de ácidos sulfó-

nicos orgánicos, por ejemplo, del ácido benceno-, p-tolueno-, salicil- o canfer-sulfónico, mediante un anhídrido de ácido. Para la eterización se tratan los compuestos, por ejemplo, a tratar con derivados reactivos de alcoholes, por ejemplo, con
5 ésteres con ácidos fuertes, tales como haluros, sulfatos o ésteres de ácido sulfónico, correspondiendo el componente alcohol a los significados arriba mencionados de un grupo hidroxilo eterado. Preferentemente se efectúa la reacción en presencia de medios básicos. Para la formación de tetrahidropiranyléteres y
10 1-alcoxi inferior-alquilo inferior-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 efectúa bajo las condiciones de la catálisis ácida, preferentemente
15 en presencia de un ácido sulfónico orgánico. Los sililéteres, por ejemplo, los compuestos hidroxil eterados con grupos trialquilo inferior, tal como trimetilsililo o dimetil-terc.butylsililo, se pueden obtener mediante tratamiento con un correspondiente agente de sililización, tal como trimetilclorosilano,
20 dimetil-terc.butylclorosilano, hexametildisilazano, trimetilsililamina, trimetilsilildietilamina, dimetil-terc.butylsililimidazol, N-trimetilsililacetamida, o también N,N-bis-(trimetilsilil)-acetamida, en un disolvente anhídrido, tal como dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o acetonitrilo, en caso dado en
25 presencia de una base anhídrido, tal como trietilamina, piperidina, piridina o imidazol.

El cierre facultativo de un anillo de lactona, siempre que no se efectúe espontáneamente, como más arriba se ha indicado, en la etapa del procedimiento d) según la presente
30 invención, se realiza generalmente en forma espontánea durante la liberación de un grupo carboxilo presente como sal mediante

acidificación. La lactonización se puede acelerar también por catálisis ácida y/o aplicación de agentes extractores de agua, tal como anhídrido acético, sulfato de cobre anhidro, tamices moleculares o por destilación azeotrópica.

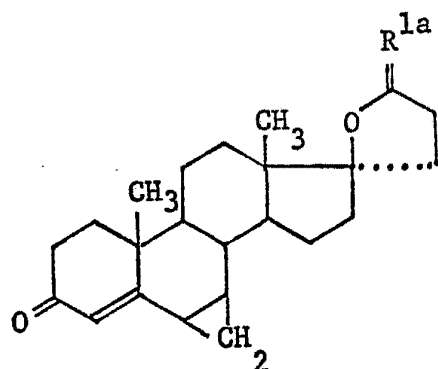
5 Productos de partida preferentes para el procedimiento de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula III, donde n representa el número 1, R² significa un grupo hidroxilo libre en posición β , y R tiene uno de los significados siguientes: un grupo oxo libre o cetalizado; un grupo acetilo
10 en posición β (= grupo α -oxoetílico) junto con un átomo de hidrógeno; o un grupo hidroxilo eterado o esterificado en la posición β junto con hidrógeno o un alquilo inferior.

 Preferentemente significa R uno de los sustituyentes indicados al principio bajo la fórmula II, ante todo uno de
15 aquéllos donde R¹ significa un grupo oxo, o también una forma de cadena abierta correspondiente del mismo, es decir, un grupo
17 β -hidroxilo libre con un resto etilo sustituido en la posición β por hidroximetilo, formilo o, especialmente, carboxilo. Como más arriba se ha indicado, el grupo carboxilo menciona-
20 do en último lugar se puede presentar también en forma de una sal.

 Formas de realización preferentes del procedimiento de la presente invención son aquéllas, que conducen a productos finales de fórmula I, donde R tiene los significados preferentes
25 mencionados, y entre éstas especialmente aquéllas, donde las etapas de síntesis a) - d) se realizan directamente en forma consecutiva. El empleo de los productos de partida preferentes con grupo β -hidroxilo libre, va, además, ligado a la ventaja de que se suprime la etapa del procedimiento b).

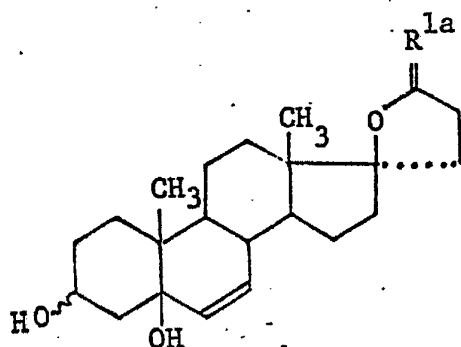
30 Una forma de ejecución especialmente preferente del

procedimiento de la presente invención se refiere a la obtención de los compuestos 20-espirox-4-eno de fórmula



IA,

5 donde R^{1a} significa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo, que se caracteriza porque partiendo de un compuesto de fórmula



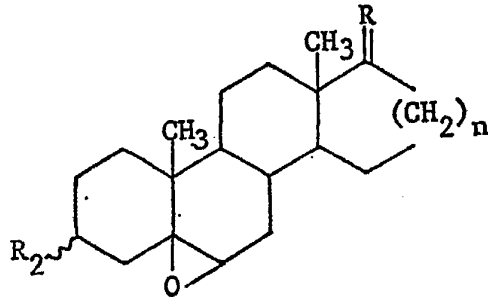
IIIA,

donde R^{1a} tiene el significado indicado, se efectúan las etapas de procedimiento a), c) y d) arriba mencionadas.

10 Como se conoce por la literatura, véase la publicación alemana DOS 1.914.507 y las patentes británicas 1.361.362 y 1.403.800, los compuestos de fórmula IA, tanto en la forma cíclica representada, como también en la forma del correspondiente ácido hidroxilo de cadena abierta o bien de sus sales de metal alcalino, son inhibidores de la aldosterona altamente eficaces.
15 Estos antagonizan la retención de sal originada por la aldosterona y los esteroides de efecto análogo y se emplean, por lo

tanto, para el alivio de enfermedades, en las cuales está incrementada la secreción de aldosterona, tal como en la insuficiencia cardíaca con fenómenos de retención, nefrosis y cirrosis renal.

5 Los esteroides de 6-en-3 ξ , 5 β -diol, empleados para el procedimiento de la presente invención, especialmente aquellos de la fórmula III arriba caracterizada, son nuevos y se obtienen también según un nuevo procedimiento de obtención tratando un 3 ξ -hidroxi-5 β ,6-epóxido correspondiente, especialmente
10 uno de fórmula



IV,

donde n, R y R² tienen los significados arriba indicados, consecutivamente con un selenol, un agente de oxidación peroxidico y una base.

15 El selenol empleado es especialmente un alcano inferior- o arenselenol, preferentemente un bencenoselenol (selenofenol) en caso dado sustituido por grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro y/o átomos de halógeno, ante todo el bencenoselenol. Debido a su sensibilidad a la oxidación se prepara
20 el selenol empleado preferentemente directamente in situ antes de la reacción reduciendo bajo exclusión de oxígeno del aire un diselenuro simétrico correspondiente en forma en sí conocida, por ejemplo, con zinc y un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido acético, o con un hidruro complejo, preferentemente

hidruro de sodio-boro. La adición del selenol al esteroide bajo formación del correspondiente 5β -hidroxi- 6α -selenido se efectúa asimismo bajo exclusión del oxígeno del aire en un disolvente orgánico, tal como un alcohol inferior o éter, por ejemplo, uno de los arriba mencionados, o en una mezcla de varios de estos disolventes, trabajándose generalmente a una temperatura más elevada, preferentemente en las proximidades del punto de ebullición de la mezcla de reacción.

El agente de oxidación peroxídico es especialmente un ácido peroxi inorgánico, tal como, por ejemplo, el ácido mono- o di-peroxisulfúrico, o una sal de metal alcalino del mismo, o especialmente un ácido peroxi orgánico, tal como el ácido peracético, perbenzónico, m-cloroperbenzónico y monoperoxiftálico, en forma libre o en forma de las sales de metal alcalino correspondientes. Como agente de oxidación peroxídico se puede emplear, sin embargo, también ventajosamente peróxido de hidrógeno, preferentemente en la forma comercial usual como solución acuosa aproximadamente al 30 %. La oxidación, en la cual se transforma el grupo 6α -selenido (-Se-) en el grupo 6α -selenonilo ($-\text{SeO}_2-$), se efectúa en forma en sí conocida, preferentemente en medio débilmente ácido o neutro empleando disolventes orgánicos, preferentemente aquéllos que son miscibles con agua, por ejemplos, de los alcoholes, éteres y poliéteres arriba mencionados. La temperatura de reacción oscila generalmente entre unos -25 hasta $+35^\circ$.

Para la disociación del grupo 6α -selenonilo en el 6α -selenonilo- $3\xi,5\beta$ -diol, especialmente un 6α -fenilselenonil- $3\xi,5\beta$ -diol, bajo formación del enlace doble 6,7 deseado del esteroide de fórmula III, especialmente adecuadas las bases orgánicas, tales como aminas terciarias, por ejemplo, trialqui-

lo inferior-aminas o aril-, especialmente fenil-dialquilo inferior-aminas, o bases heterocíclicas, especialmente aquéllas que están como mínimo parcialmente saturadas, por ejemplo, N-etilpiperidina, N-metilpirrolidina o N,N-dimetilpiperazina. Una base especialmente ventajosa es el 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno. La reacción se puede efectuar en base en exceso como disolvente, pero también se puede utilizar un disolvente orgánico inerte, preferentemente uno miscible con agua, tal como, por ejemplo, piridina y sus homólogos. Generalmente se trabaja a temperatura más elevada, especialmente entre unos 45 hasta 150°C, en caso dado también bajo presión más elevada. Es ventajoso hacer que la reacción se desarrolle bajo exclusión del dióxido de carbono y oxígeno atmosférico y bajo condiciones anhidro.

Los productos de partida necesarios para la reacción ya descrita, es decir, los esteroides 5 β ,6-epoxi-3 ξ -hidroxi, por ejemplo, los de la fórmula IV, son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, por la adición de los elementos de los ácidos sub-brómicos al enlace doble 5,6 y ulterior deshidrobromización mediante una base.

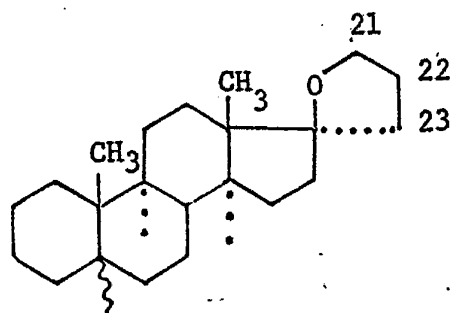
Como preferentes valen también aquí los compuestos, sustituyentes significados de los símbolos, que se han mencionado como preferentes en relación con las fórmulas I a III.

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 como producto intermedio en cualquier etapa y se realizan las etapas que faltan, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

En los ejemplos a continuación se explica la invención con más detalle, sin por ello limitar su alcance. Las temperatu-

ras se indican en grados centígrados.

La nomenclatura empleada tiene como base la estructura básica del 20-espiroxano de fórmula



5 donde se mantienen los demás fundamentos de la nomenclatura convencional de los esteroides.

Ejemplo 1

A una mezcla de 14,4 g de difenildiselenido en 240 cc de alcohol absoluto se agregan en corriente de nitrógeno en el
10 transcurso de 30 minutos, bajo agitación y enfriando con hielo-agua, en porciones, 3,68 g de hidruro de sodio-boro. Después de otros 30 minutos se trata la mezcla con 6 cc de ácido acético glacial y a continuación se mezcla con 4,76 g de 5 β ,6-epoxi-3 β -hidroxi-20-espiroxan-21-on-acetato. Después de hervir duran-
15 te 24 horas se vierte la solución de reacción enfriada sobre agua y se extrae varias veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con solución diluída de cloruro sódico, se seca y se evapora en vacío, el residuo se disuelve en tolueno y se cromatografía en 200 g de gel de sílice. Primeramente se
20 eluye el difenildiselenido con tolueno. A continuación se obtiene por elución con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (7:3) el 3 β ,5 β -dihidroxi-6 α -fenilseleno-20-espiroxan-21-on-3-acetato. Después de cristalizar en éter funde la sustancia a

243 - 247°.

El 5 β ,6-epoxi-3 β -hidroxi-20-espiroxan-21-on-acetato necesario como producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

5 a) Una solución agitada de 10 g de 3 β -hidroxi-20-espirox-5-en-21-on-acetato se mezcla consecutivamente con 7,3 cc de ácido perclórico diluido (preparado por dilución de 4,66 cc de ácido perclórico al 70 % en 20 cc de agua), 5 cc de agua y bajo enfriamiento con hielo en el transcurso de 15 minutos con 5 g
10 de N-bromoacetamida. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se enfría la mezcla de reacción nuevamente con hielo-agua, se mezcla con 60 cc de una solución al 1 % de tiosulfato sódico y a continuación con agua y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan y se
15 evapora a temperatura ambiente en vacío. Mediante cristalización del residuo en éter se obtiene el 5 α -bromo-3 β ,6 β -dihidroxi-20-espiroxan-21-on-3-acetato del p.f. 160 - 162° (descomposición). Disolviendo y precipitando en acetona-metanol se eleva el punto de fusión a 164-165° (descomposición).

20 Agitando el residuo, que queda después de evaporar las lejías madre, con aleación de zinc/cobre y ácido acético glacial se obtiene de nuevo el producto de partida (5-en-3-ol-acetato).

25 b) Una solución de 1,8 g del acetato de bromohidrina obtenido bajo a) en 25 cc de dioxano anhidro se mezcla en corriente de nitrógeno con 900 mg de 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno bajo enjuagado ulterior con 5 cc de dioxano. Después de 30 minutos se trata la mezcla de reacción con 2,25 cc de ácido acético glacial, se vierte sobre solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrae con tolueno. Los extractos orgánicos se lavan
30

con agua, se seca y se evapora en vacío. Mediante cromatografía del residuo en gel de sílice se obtiene el 5 β ,6-epoxi-3 β -hidroxi-20-espiroxan-21-on-acetato, p.f. 187 - 190 $^{\circ}$.

Ejemplo 2

5 A una mezcla de 1,16 g de acetato de sodio y 5 g de
3 β ,5 β -dihidroxi-6 α -fenilseleno-20-espiroxan-21-on-3-acetato
en 1,16 cc de ácido acético glacial, 94 cc de etanol y 47 cc
de tetrahidrofurano se gotean bajo agitación y enfriando con
10 hielo en el transcurso de 20 minutos 18,8 cc de peróxido de hidró-
geno al 30 % y se sigue agitando aún durante 2 1/4 horas a
temperatura ambiente. La mezcla se vacía sobre solución de clo-
ruro sódico diluída, se recoge en cloruro de metileno, se lava
ulteriormente con solución diluída de cloruro sódico, se seca
y evapora en vacío. El residuo se disuelve en 190 cc de piridi-
15 na y en un matraz cerrado en atmósfera de nitrógeno se calienta
con 24 cc de 1,5-diaza-biciclo[4,3,0]non-5-eno durante 20 horas
a 63 $^{\circ}$. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 24 cc de
ácido acético glacial bajo enfriamiento con hielo-metanol, se
diluye con 1,5 l de agua y se recoge en tolueno. La fase orgá-
20 nica se lava consecutivamente con solución diluída de hidrógeno-
carbonato sódico y con agua, se seca y evapora en vacío. El
residuo se filtra en solución de tolueno a través de 24 g de
florisil y el absorbente se lava ulteriormente con 1 litro de
una mezcla de tolueno-acetato de etilo (4:1). Los eluados se
25 evaporan y el residuo se cristaliza en cloruro metilénico-éter.
Se obtiene el 3 β ,5 β -dihidroxi-20-espirox-6-en-21-on-3-acetato,
que, después de ulterior cristalización, funde a 185 - 194 $^{\circ}$.

Una solución de 2 g del 3-acetato arriba obtenido
en 200 cc de metanol se mezcla bajo nitrógeno con 40 cc de solu-

ción 1-n de hidróxido sódico y se deja reposar durante 6 horas. La mezcla se acidifica con 78 cc de ácido clorhídrico 1-n, después de 6 minutos se vacía en 1,2 l de solución diluída de cloruro sódico y mediante repetidas extracciones se recoge en 5 cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas se lavan ulteriormente con solución diluída de cloruro sódico, se seca y evapora en vacío; el residuo da por cristalización en cloruro metilénico-éter la $3\beta, 5\beta$ -dihidroxi-20-espirox-6-en-21-ona, p.f. 203 - 204°.

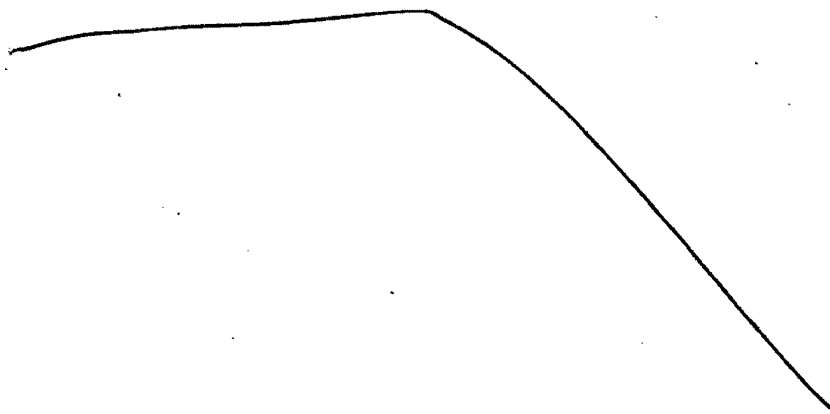
10 Ejemplo 3

Una mezcla de 30 cc de éter, 4,32 g de ioduro metilénico y 1,62 g de aleación de zinc/cobre se mezcla bajo agitación con 168 mg de iodo. Tan pronto como en el transcurso de aproximadamente 1 minuto se presente descoloreamiento, se mezcla la 15 mezcla con una solución de 150 mg de $3\beta, 5\beta$ -dihidroxi-20-espirox-6-en-21-ona en 6,8 cc de 1,2-dimetoxietano enjuagando ulteriormente con 3,6 cc de éter y se hierve durante 1 1/2 horas en corriente de nitrógeno bajo reflujo. Las partes sólidas se 20 separan por succión y se lavan consecutivamente con cloruro metilénico, agua, metanol y se lava ulteriormente con cloruro metilénico. El filtrado se diluye con solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con solución diluída de cloruro sódico, se seca y evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de capa delgada preparativa (gel de sílice; tolueno-acetona/7:3) y da la 25 $3\beta, 5\beta$ -dihidroxi- $6\beta, 7$ -metilen-20-espiroxan-21-ona en forma de un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 4

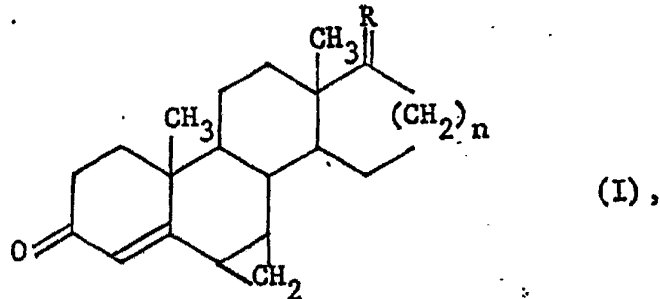
Una mezcla de 43 mg de $3\beta,5\beta$ -dihidroxi- $6\beta,7$ -metilen-20-espiroxan-21-ona y 50 mg de trióxido de cromo en 3 cc de piridina se agitan durante 16 horas a temperatura ambiente, se
5 mezcla con una solución de 200 mg de sulfito sódico en 4 cc de agua y se diluye con una cantidad adicional de agua. La mezcla se extrae con tolueno y al extracto toluénico se le agregan 1,5 cc de ácido acético glacial. La fase acuosa se mezcla con 2 cc de ácido acético glacial y se extrae aún dos veces con
10 tolueno. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con agua dos veces, se seca y se evapora en vacío. El residuo se calienta con 3 cc de ácido acético glacial en atmósfera de nitrógeno durante una hora a 80° y las partes volátiles se evaporan en vacío. El residuo se somete a la cromatografía de capa delgada
15 preparativa (gel de sílice; tolueno-acetona/4:1). La $6\beta,7$ -metilen-20-espirox-4-en-3,21,diona obtenida como producto principal se recrystaliza en éter. P.f. $178,5 - 179^{\circ}$.

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

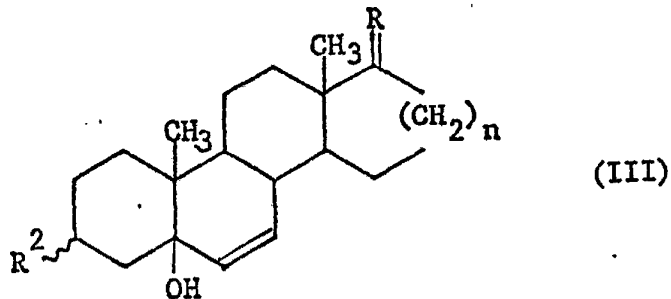


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 6 β ,7-metilen-3-oxo-4-en-esteroides de fórmula general



5 donde n representa el número 1 ó 2 y R significa un grupo oxo, en caso dado cetalizado, un grupo hidroxilo, en caso dado eterado o esterificado junto con un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido, o un átomo de hidrógeno junto con un resto alquilo inferior, en caso
10 dado sustituido, caracterizado porque un compuesto de fórmula
III



15 donde n y R tienen el significado arriba indicado y R² significa un grupo hidroxilo α - o β -orientado, que está eterado por un grupo protector fácilmente dissociable o esterificado por un ácido carboxílico, consecutivamente

a) se hace reaccionar con un reactivo de zinc/cobre-ioduro metilénico,

b) en un 6 β ,7-metilen-3 ξ ,5-diol eterado o esterificado existente en la posición 3 se libera el grupo hidroxilo,

c) el 6 β ,7-metilen-3 β ,5 ξ -diol obtenido se trata con un agente de oxidación para la deshidrogenación del grupo 3-hidroxilo

5 y

d) el compuesto 6 β ,7-metilen-5 β -hidroxi-3-oxo obtenido se deshidrata, pudiéndose, en caso deseado, introducir entre las etapas de procedimiento a) - d) una o varias ulteriores reacciones facultativas para la transformación del grupo R dentro del margen del significado arriba indicado.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el símbolo n en conexión con las fórmulas I y III está por el número 1.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el símbolo R² en los compuestos de fórmula III está β -orientado.

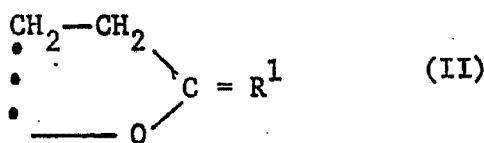
15

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula III, donde R² significa un grupo hidroxilo libre (β -orientado, se hace reaccionar según las etapas de procedimiento a), c) y d) bajo supresión de la etapa b).

20

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque el símbolo R en los compuestos de fórmula I y III significa un resto de la fórmula parcial

25



donde R^1 significa dos átomos de hidrógeno, un grupo oxo, o un grupo alcoxi inferior junto con un átomo de hidrógeno.

5 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque el símbolo R en los compuestos de fórmula I y III significa un grupo hidroxilo libre β -orientado junto con un resto etilo, que en su posición β está sustituido por un grupo hidroximetileno, en caso dado eterado o esterificado, un grupo formilo, en caso dado acetalizado o un grupo carboxilo en caso dado esterificado.

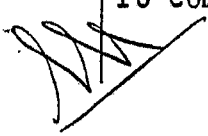
10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en caso dado, entre las etapas de procedimiento de la presente invención a) - d) se introduce una hidrólisis catalizada ácida de un grupo 17-oxo cetalizado.

15 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa a continuación de la etapa de procedimiento a).

20 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en caso deseado, entre las etapas de procedimiento de la presente invención a) - d) se introduce una transformación del grupo 17-oxo al grupo 17 β -hidroxi, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido.

25 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la transformación del grupo 17-oxo se efectúa a continuación a la etapa de procedimiento a) o bien a la liberación del grupo oxo según la reivindicación 8.

11.- Procedimiento según las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizado porque el grupo 17-oxo se reduce mediante un hidruro complejo al grupo 17 β -hidroxilo.



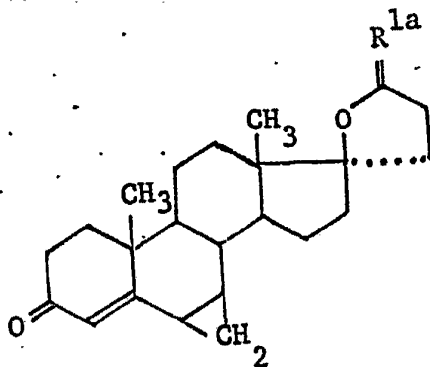
12.- Procedimiento según las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizado porque por reacción con un compuesto organometálico correspondiente el grupo 17-oxo se transforma en el grupo 17 β -hidroxilo y simultáneamente se introduce un resto hidrocarburo alifático inferior en caso dado sustituido.

13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en caso deseado, entre las etapas de procedimiento a) - d) de la presente invención se introduce una hidrogenación de un resto hidrocarburo acetilénico.

14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en caso dado, entre las etapas de procedimiento a) - d) de la presente invención se introduce una esterificación o bien eterización de un grupo hidroxilo.

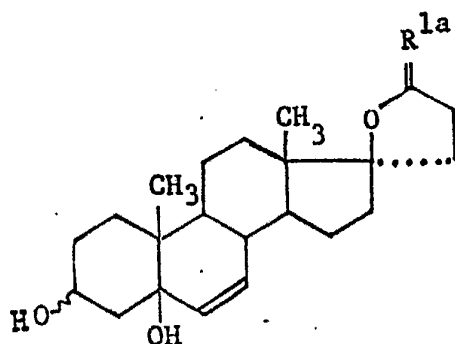
15.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en caso deseado, entre las etapas de procedimiento a) - d) de la presente invención se introduce un cierre de un anillo lactónico en un ácido hidroxicarboxílico.

16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos 20-espirox-4-eno de fórmula



IA,

donde R^{1a} significa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



(IIIa),

5 donde R^{1a} tiene el significa arriba indicado, consecutivamente con un reactivo de zinc/cobre-ioduro metilénico para la 6 β ,7-metilación, con un agente de oxidación para la deshidrogenación del grupo 3-hidroxilo al grupo oxo y con un agente de deshidratación para disociar el grupo 5 β -hidroxilo bajo formación del doble enlace 4,5.

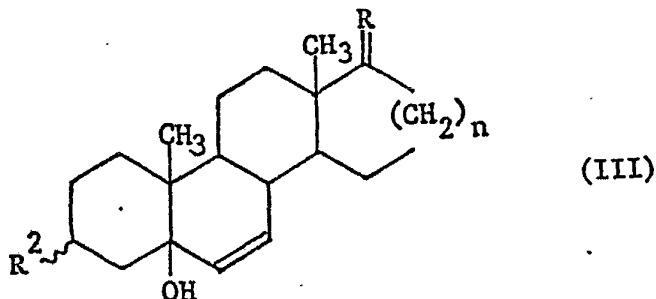
10 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IIIA, donde el grupo 3-hidroxilo está β -orientado.

18.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 16, caracterizado porque como agente de oxidación se emplea un compuesto del cromo hexavalente.

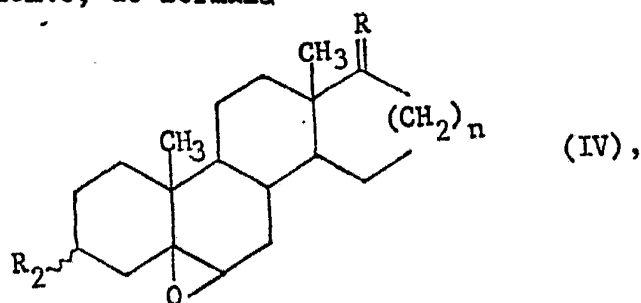
15 19.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque se emplea trióxido de cromo en piridina.

20.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque para la deshidratación el producto de oxidación se calienta en ácido acético.

20 21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 20, para la obtención de compuestos de fórmula I, caracterizado porque como material de partida de fórmula III



donde n significa el número 1 ó 2 y R significa un grupo oxo,
en caso dado cetalizado, un grupo hidroxilo en caso dado etera-
do o esterificado junto con un átomo de hidrógeno o un resto hi-
drocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido, o un
5 átomo de hidrógeno junto con un resto alquilo inferior, en caso
dado sustituido y R² significa un grupo hidroxilo α - o β -orien-
tado, que puede estar eterificado por un grupo protector fácil-
mente disociable o esterificado por un ácido carboxílico, se em-
10 plean los productos de reacción de un 3 ξ -hidroxi-5 β ,6-epóxido
correspondiente, de fórmula

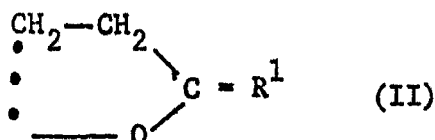


donde n, R y R² tienen el significado arriba indicado, consecu-
tivamente con un selenol, un agente de oxidación peroxídico y
15 una base.

22.- Procedimiento según la reivindicación 21, carac-
terizado porque el símbolo n en los compuestos de fórmula III
y IV significa el número 1.

23.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque el símbolo R^2 en los compuestos III y IV está β -orientado.

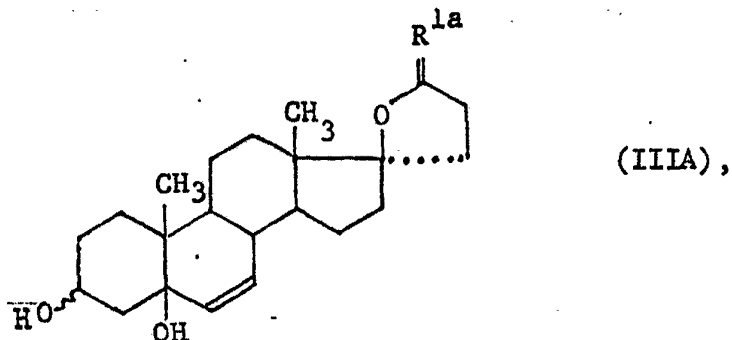
5 24.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque el símbolo R en los compuestos de fórmula III y IV significa un grupo de la fórmula parcial



donde R^1 significa dos átomos de hidrógeno, un grupo oxo o un grupo alcoxi inferior junto con un átomo de hidrógeno.

10 25.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque el símbolo R en los compuestos de fórmula III y IV significa un grupo hidroxilo libre β -orientado junto con un resto etilo sustituido en la posición β por hidroximetilo, formilo o carboxilo.

15 26.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



donde R^{1a} significa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo.

27.- Procedimiento según las reivindicaciones 21 ó 26, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula III o bien IIIA, donde en la posición 3 se encuentra un grupo hidroxilo β -orientado.

5 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 - 27, caracterizado porque se hace reaccionar con fenilsele-
nol.

10 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 - 27, caracterizado porque se oxida con peróxido de hidrógeno acuoso aproximadamente al 30 %.

30.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 - 27, caracterizado porque se trata con 1,5-diazabicyclo-
[4,3,0]non-5-eno como base.

15 31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 - 30, caracterizado porque un grupo 3-hidroxilo existente en el producto de partida en forma esterificada se libera ulterior-
mente por hidrólisis básica.

20 32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizado porque se parte de un compuesto que se ob-
tiene en cualquier etapa como producto intermedio, y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, y/o un compuesto se emplea o bien
aisla en forma de una sal.

25 33.- Procedimiento para la obtención de 6 β , 7-metil-
len-3-oxo-4-en-esteroides, tal y como queda sustancialmente des-
crito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA-GEIGY AG
JOSE MIGUEL GONZALEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado A. García Bravo