

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

229817

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 16ALFA,17ALFA-OXI-
DO-5ALFA- Y -5BETA-PREGNANO-3,11,20-TRIONA", a favor de FRAN-
CISCO VISMARA S.p.A. y Don ALBERTO ERCOLI, ambos de naciona-
lidad italiana, y de DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A., ("DRO-
VYSSA"), de nacionalidad española, domiciliados los dos pri-
meros en CASATENОВО BRIANZA (Como), Italia, y la última en
BARCELONA, España, Via Layetana, 9.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención describe un procedimiento para
convertir la 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona (16al-
fa,17alfa-oxido-progesterona) en los dos isómeros posibles,
en posición 5 que son las correspondientes 16alfa,17alfa-epo-
xi-pregnano-3,11,20-trionas.

La 16alfa,17alfa-oxido-5alfa-pregnan-3,11,20-triona
(fórmula IV del cuadro anexo) y el correspondiente isómero-
-5beta (fórmula VI) que se obtienen según el procedimiento de
la invención, difieren de la substancia de partida en que no
contienen el doble enlace en posición 4-5 y tienen, en cam-

2298 17¹³



bio, un nuevo átomo de oxígeno en posición 11 en forma de función cetónica.

5. Estos dos productos representan nuevos 16alfa,17alfa-epóxidos todavía no descritos en la literatura química y constituyen puntos de partida particularmente útiles y convenientes para la síntesis de sustancias esteroidales de interés fisiológico.

10. El procedimiento que constituye el objeto de la presente invención toma como producto de partida la 16alfa,17alfa-oxido-progesterona, que antes de ahora no se había tomado nunca en consideración como material apto para dar lugar a la serie de transformaciones que se representan mediante el esquema del cuadro anexo.

15. Estas transformaciones, que no provocan ninguna alteración del puente óxido entre los átomos de carbono 16,17, permiten obtener las deseadas 16alfa,17alfa-oxido-5alfa- y -5beta-pregnano-3,11,20-trionas, pasando a través de los nuevos 16alfa,17alfa-epóxidos intermedios.

20. Estos nuevos productos intermedios son: la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona (de fórmula II) y los correspondientes derivados acílicos (fórmula VII donde R = acilo), la 11-ceto-16alfa,17alfa-oxido-progesterona (de fórmula III), la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona (de fórmula V) y los correspondientes derivados acílicos (fórmula VIII, donde R = acilo).

25. Estos 16alfa,17alfa-epóxidos intermedios, saturados y no saturados, caracterizados por contener en posición 11 un nuevo átomo de oxígeno, sea en forma de un grupo alcohólico secundario libre o esterificado, sea en forma de un grupo carbonílico, constituyen nuevas sustancias esteroidales to-

30.



2298 17

davía no descritas en la literatura química (exceptuando la 11alfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona).

El procedimiento de esta invención consiste en una primera introducción de una función oxigenada en la posición

5. 11 de la 16alfa,17alfa-oxido-progesterona, mediante transformación selectiva del grupo metilénico en posición 11, en un grupo alcohólico secundario orientado en alfa. La 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona, que se obtiene así como
10. producto intermedio, después se somete a sucesivos tratamientos de oxidación e hidrogenación con objeto de convertir en grupo cetónico el grupo alcohólico en posición 11 y de saturar, mediante adición de hidrógeno, el doble enlace presente en posición 4-5.

- Según el orden con que se lleven a cabo estas operaciones de oxidación e hidrogenación es posible obtener preferentemente la 16alfa,17alfa-oxido-5alfa-pregnan-3,11,20-triona o bien el correspondiente isómero-5beta.
- 15.

- En efecto, efectuando primero la oxidación a grupo cetónico del grupo carbinólico en posición 11, y sometiendo sucesivamente a hidrogenación el derivado 11-ceto así preparado, se obtiene principalmente la 16alfa,17alfa-oxido-5alfa-pregnan-3,11,20-triona.
- 20.

- En cambio, si la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona, sea en estado libre, sea esterificada, se hidrogena primero el doble enlace y después se oxida el grupo oxhidrúlico (eventualmente previa saponificación del grupo correspondiente), se obtiene el isómero 5-beta o sea la 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-triona.
- 25.

- La presente invención ofrece por tanto la posibilidad de preparar ambos isómeros a través de una serie de reaccio-
- 30.



229817

13

nes de fácil ejecución, el 16alfa,17alfa-oxido-5alfa- y la -5beta-pregnan-3,11,20-triona.

5. Para la ejecución práctica de la invención la 16alfa, ,17alfa-oxido-progesterona, como producto de partida, se somete a la acción oxidante de una cepa seleccionada de Rhizopus nigricans. Para la oxidación microbiológica de I se utiliza una cepa dotada de acción netamente específica y selectiva para la posición 11, evitando de este modo la formación de productos secundarios de oxidación ulterior. La introducción del grupo oxhidrílico en posición 11 ocurre con orientación alfa, obteniéndose de tal modo, con elevado rendimiento, la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona (II) (punto de fusión 235-237°; $[\alpha]_D^{25} = + 146$; $c = 1.03$; CHCl_3).
10. Este nuevo producto intermedio, todavía no descrito en la literatura química, se obtiene así por biooxidación directa de la 16alfa,17alfa-oxido-progesterona, la cual resulta particularmente adecuada para actuar como substrato para este tipo de oxidación que se aplica aquí por primera vez a un 16alfa,17alfa-epóxido de un delta4-3-cetosteroide.
15. De la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona, a través de las fases de oxidación química e hidrogenación indicadas anteriormente, resulta después posible llegar a las deseadas 16alfa,17alfa-oxido-5alfa- y -5beta-pregnan-3,11,20-trionas.
20. En efecto, sometiendo la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona (II) a la acción de agentes oxidantes adecuados como por ejemplo compuestos de cromo hexavalentes, como cromatos alcalinos con ácido acético o el complejo ácido crómico-piridina se obtiene, por conversión de grupo oxi a grupo ceto, la 11-ceto-16alfa,17alfa-oxido-progesterona (III)
- 25.
- 30.



229817

13

(punto de fusión 178° $[\alpha]_D = + 241.5$; $c = 1.32$; CHCl_3).

5. Este nuevo producto intermedio, sometido a continuación a reducción catalítica en presencia, por ejemplo, de catalizadores de paladio, se convierte con un rendimiento del 70% calculado en el correspondiente dihidroderivado de la serie 5-alfa (X) y precisamente se obtiene la 16alfa-17alfa-oxido-5alfa-pregnan-3,11,20-triona (IV) (punto de fusión 160°). Durante el proceso de reducción se forma también una pequeña cantidad del isómero 5-beta, que se puede aislar como subproducto.

10. En cambio, si se deseara obtener con elevados rendimientos esta 3,11,20-tricetona isómera (16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-triona) hay que invertir el orden de las operaciones de oxidación química e hidrogenación, efectuando primero la reacción de hidrogenación.

15. Por tanto la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona sometida a reducción catalítica se convierte, con buenos rendimientos, en el correspondiente dihidroderivado de la serie 5beta. Se obtiene así como producto intermedio, el nuevo 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona (V) (punto de fusión $158-160^{\circ}$; $[\alpha]_D = + 68$; $c = 0.58$; CHCl_3).

20. La reacción de hidrogenación además de sobre la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona, se puede llevar a cabo ventajosamente también sobre los derivados acíclicos correspondientes, obtenidos sometiendo esta substancia a la acción de agentes acilantes escogidos entre los cloruros o los anhídridos de ácidos orgánicos. Por ejemplo, por tratamiento con anhídrido acético o con cloruro de acetilo, se prepara con rendimientos óptimos la 11alfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona [(VII) donde $R = \text{COCH}_3$] (punto de fusión

25.

30.



2298 17 13 JUN 1953

215-216°; $[\alpha]_D = -113$; $c = 1$; CHCl_3), producto al cual Hershberg (J. Am. Chem. Soc. 75, 5751; 1953) pudo llegar sólo a través de una laboriosa serie de pasos y con rendimientos finales bastante escasos.

5. También estos derivados acíclicos, sometidos a hidrogenación, se convierten en los correspondientes dihidroderivados de la serie 5beta. Por ejemplo efectuando la hidrogenación sobre la 11alfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-progesterona se obtiene como producto intermedio, la nueva 11alfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona correspondiente
10. $[(\text{VIII}) \text{ donde } R = \text{COCH}_3]$ (punto de fusión 215-216°; $[\alpha]_D = +25$; $c = 1$; CHCl_3). Pero en este caso, al lado del dihidroderivado perteneciente a la serie 5beta se puede aislar además una pequeña fracción del isómero 5alfa.

15. De la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona (V), preparada por hidrogenación directa, o bien obtenida del derivado acíclico correspondiente, previa saponificación del grupo acilo $[\text{por ejemplo de la 11alfa-acetoxi (VIII donde } R = \text{COCH}_3)]$ por cuidadosa hidrólisis en medio metanólico acuoso débilmente alcalino, resulta después posible
20. obtener con elevados rendimientos la 3,11,20-tricetona correspondiente, mediante oxidación con las sales de cromo hexavalentes arriba mencionadas.

25. La 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-triona así obtenida (VI) se diferencia del correspondiente 5alfa-isómero por las constantes siguientes: punto de fusión 181°; $[\alpha]_D = +103$ ($c = 1.07$; CHCl_3).

E J E M P L O 1.

30. Para la oxidación microbiológica de la 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona se emplea un recipiente adecuado

229817



- de 12 l de capacidad, provisto de una embocadura central y de dos tubos laterales; la abertura principal está cerrada por un grueso tapón de algodón apretado, el cual está atravesado por el mango de un agitador que termina con un disco provisto de vástagos verticales. En el recipiente así equipado se añaden 8 litros de medio de cultivo que tenga la composición siguiente: 5% de glucosa comercial, 0.3% de jarabe concentrado de maíz, 0.2% de $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$, 0.05% de $\text{SO}_4\text{Mg}.7\text{H}_2\text{O}$, 0.05% de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$, 0.001% de $\text{SO}_4\text{Fe}.7\text{H}_2\text{O}$, todo disuelto en agua corriente.
5. Se esteriliza el medio de cultivo durante una hora a vapor fluente, después de enfriamiento, se siembra abundantemente con una suspensión en solución fisiológica de esporas obtenidas de un cultivo en medio sólido de una cepa de Rhizopus nigricans obtenida sometiendo a las radiaciones de una
10. lámpara germicida una cepa natural de moho y seleccionado el cultivo resultante. Se regula la temperatura del baño a 30-32° y se inicia la agitación aumentando gradualmente la intensidad hasta alcanzar la velocidad de unas 1000 revoluciones por minuto. A continuación se inyecta en el interior del
15. matraz, por medio de uno de los tubos laterales, y por encima de la superficie del líquido agitado a torbellino, una débil corriente de aire esterilizada por paso a través de un filtro adecuado. Después de 24 horas, obtenido un notable desarrollo del microorganismo, se añade esterilmente a través del segundo tubo lateral, al cultivo mantenido en agitación, una solución de 4 gramos de 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona en 100 cc de acetona, añadiendo al mismo tiempo 4 gramos de "Tween 80". Se continúa la agitación durante 24 horas más y la aireación, manteniendo la temperatura invariable, después
20. de lo cual el contenido se calienta rápidamente a 80-90°C
- 25.
- 30.



229817

y a esta temperatura se filtra rápidamente al vacío. El micelio que se recoge en el filtro se lava con agua hirviente. El filtrado junto con las aguas de lavado se extrae con cuidado varias veces con cloruro de metileno y también con el mismo solvente, se extrae el micelio previamente secado a 100°C.

5. Los solventes de extracción reunidos, lavados con solución de bicarbonato y con agua, después de secarlos bajo sulfato sódico, se concentran hasta volumen pequeño: por enfriamiento cristalizan 3,2 gramos de 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona de punto de fusión 228-230°C. Otros 10. 100 mg de la misma substancia de punto de fusión 232° se obtienen de las aguas madre cromatografiadas con alúmina.

Una muestra recristalizada para el análisis presenta un punto de fusión de 235-237°C; $[\alpha]_D^{20} = + 146$ (c = 1.03; CHCl₃).

15. Análisis: encontrado 73.46% de C; H = 8.20; para C₂₁H₂₈O₄.
calculado 73.22% de C; H = 8.19.

De la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona se prepara el 11-ceto derivado correspondiente tratando con 3.5 gramos de cromato sódico tetrahidratado, disuelto en 7 cc de ácido acético, una solución que contenga en 25 cc de ácido acético 2.5 g de 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona. Se calienta la mezcla a 37° durante unas 6 horas, después se diluye abundantemente con agua y se

25. deja durante algún tiempo en la nevera. El precipitado pardo formado, filtrado al vacío, lavado con agua y secado, se extrae varias veces cuidadosamente con cloruro de metileno. Por evaporación se obtiene un residuo cristalino amarillento que se decolora completamente mediante una corta digestión en caliente con éter. Se obtienen de este modo 1.9 g de 16alfa,17al-
- 30.



2298 17 13

fa-oxido-pregn-4-en-3,11,20-triona de punto de fusión 176-178°.

Una muestra recristalizada para el análisis presenta un punto de fusión de 177-178°; $[\alpha]_D^{20} = -241.5$ ($c = 1.32$; CHCl_3).

Análisis: encontrado 73.39% de C; 7.79 de H; para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$

5. calculado 73.66% de C; 7.66 de H.

A idéntico producto se llega añadiendo a una suspensión de 2 g de ácido crómico en 20 cc de piridina una solución de 2 g de 16alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona, dejando la mezcla durante una noche a temperatura ambiente y operando a continuación tal como se ha descrito anteriormente. Se obtienen 1.5 g de producto de punto de fusión 176-177°C, inalterado aún a la prueba de la mezcla con una muestra preparada por oxidación con cromato sódico.

10.

Una solución de 2 g de 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,11,20-triona en 30 cc de etanol y 30 cc de dioxano se reduce en atmósfera de hidrógeno en presencia de 100 mg de carbón paladiado al 10% de paladio. Después de terminada la absorción de hidrógeno la solución se separa del catalizador por filtración y se concentra al vacío hasta volumen pequeño. Se diluye con agua, y el precipitado cristalino formado se filtra, se lava en el filtro con agua y después de secado se cristaliza en acetona diluída. Se obtienen 1.3 g de 16alfa,17alfa-oxido-5alfa-pregnan-3,11,20-triona de punto de fusión 159-160°.

15.

Análisis: encontrado 73.39% de C; 8.28 de H; para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$

20.

calculado 73.22% de C; 8.19 de H.

25.

Las aguas madre de precipitación se reúnen a las de cristalización y se concentran al vacío. Se obtiene de este modo un residuo que cristalizado en éter y en metanol diluído proporciona unos 200 mg de producto de punto de fusión 180°. El punto de fusión no sufre descenso en la prueba de la mezcla con

30.



2298 17 13

una muestra auténtica de 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,
,20-triona.

E J E M P L O 2.

5. Partiendo de la 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-
-diona se prepara el 11alfa-oxi-derivado correspondiente operan-
do como se describe en el ejemplo 1.

10. La sucesiva conversión en dihidroderivado se efectúa
del modo siguiente: una solución de 2 g de 11alfa-oxi-16alfa,
,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona en 50 cc de etanol y 50 cc
de dioxano, a la cual se han añadido 200 mg de KOH, se reduce
en atmósfera de hidrógeno en presencia de 200 mg de carbón pa-
ladiado al 10% de Pd. Al cabo de una hora, terminada la absor-
ción de hidrógeno, la solución se separa del catalizador por
15. filtración y se concentra al vacío. Diluyendo con agua hasta
cristalización, filtrando, y a continuación recristalizando en

éter, se obtienen 1.6 g de producto de punto de fusión 158-
-160°C. La 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-
-diona presenta $[\alpha]_D^{21} = -68$ (c = 0.585; CHCl₃).

20. Análisis: encontrado 72.95% de C; 8.83 de H; para C₂₁H₃₀O₄
calculado 72.80% de C; 8.73 de H.

25. Para convertir la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-
-pregnan-3,20-diona en el correspondiente derivado 11-ceto se
opera del modo siguiente: a una suspensión del complejo anhí-
drido crómico-piridina, obtenido con 1.5 g de anhídrido crómico
y 15 cc de piridina, se añade 1.5 g de 11alfa-oxi-16alfa,17al-
fa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona disueltos en 15 cc de piridina.
Después de dejar reposar la mezcla durante una noche a la tem-
peratura ambiente se diluye con agua y se filtra el precipitado
constituído por 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-trio-
30. na mezclada con sales de cromo. El precipitado, después de se-



2298 17 13

cado se extrae con cloruro de metileno y así se extrae con el mismo solvente también filtrado. Los extractos reunidos, previamente secados, se evaporan al vacío hasta sequedad. El residuo cristalizado en éter y en metanol diluido proporciona

5. 1.2 g de 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-triona de punto de fusión 181°; $[\alpha]_D^{21} = + 103^\circ$ (c = 1.07; CHCl₃). Análisis: encontrado 73.30% de C; 8.20 de H; para C₂₁H₂₈O₄ calculado 73.22% de C; 8.19 de H.

10. La misma reacción se puede llevar a cabo empleando un cromato alcalino y operando del modo siguiente: a 2 g de 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona, disueltos en 20 cc de ácido acético, se añade una solución de 3 g de cromato sódico tetrahidratado en 6 cc de ácido acético. La mezcla se mantiene a 37° durante unas 6 horas, después se diluye
15. abundantemente con agua y se deja durante algún tiempo en la nevera. El precipitado formado, recogido en un filtro, se lava a fondo con agua, se seca y se extrae repetidas veces con cloruro de metileno. Este, después de los habituales lavados, deja por evaporación un residuo del cual se obtienen por cristalización en éter y en metanol diluido 1.7 g de producto de
20. punto de fusión 180-181°, inalterado en la prueba de la mezcla con una muestra de 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-triona obtenida como se ha descrito más adelante.

E J E M P L O 3.

25. Partiendo de la 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona se prepara el 11alfa-oxi-derivado correspondiente operando como se ha descrito en el ejemplo 1.
- Para obtener la 11alfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona se trata con 10 cc de anhídrido acético
30. una solución de 2 g de 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-



229817

5. -en-3,20-diona en 20 cc de piridina, se deja la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación se diluye con agua y se extrae a fondo con cloruro de metileno. El líquido de extracción, previamente lavado con solución de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad, después de secado se evapora a sequedad. Se obtiene un residuo que por cristalización en alcohol metílico proporciona 1.8 g de llalfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona de punto de fusión 215-216°C; $[\alpha]_D^{20} = + 113$ (c = 1; CHCl₃).
10. Análisis: encontrado 71.76% de C; 8.39 de H; para C₂₃H₃₀O₅ calculado 71.51% de C; 8.35 de H.

- La misma reacción se puede llevar a cabo empleando cloruro de acetilo en vez de anhídrido acético y operando del modo siguiente: a 1.5 g de llalfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona disueltos en 15 cc de piridina y enfriados externamente con hielo, se añade muy lentamente una solución de 7 cc de cloruro de acetilo en 10 cc de piridina. La mezcla conservada en nevera durante una noche se diluye a continuación con agua y se extrae con cloruro de metileno. Este, después de los habituales lavados deja por evaporación un residuo del cual se obtienen por cristalización en alcohol metílico 1.2 g. de producto de punto de fusión 214-216°, inalterado aún en la prueba de la mezcla con una muestra de llalfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona obtenida como se ha dicho antes.
- 15.
- 20.
- 25.

- La sucesiva conversión en el correspondiente dihidroderivado se efectúa así: 1.5 g de llalfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona disueltos en 75 cc de una solución a partes iguales de alcohol etílico-dioxano, y adicionados de 75 mg de KOH se reducen en atmósfera de hidrógeno en
- 30.



13

229817

presencia de carbón paladiado al 10% de Pd. Cuando ha terminado la absorción de hidrógeno, la solución separada del catalizador por filtración se diluye abundantemente con agua. Se obtiene un precipitado cristalino, que filtrado, secado y a continuación

5. recristalizado en cloruro de metileno-hexano proporciona 0.9 g de llalfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona con las constantes siguientes: punto de fusión 215-216°C; $[\alpha]_D^{19} = -25$ (c = 1.05; CHCl₃).

Análisis: encontrado 71.05% de C; 8.36 de H; para C₂₃H₃₂O₅

10. calculado 71.10% de C; 8.30 de H.

La llalfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona así obtenida después se hidroliza al correspondiente llalfa-oxi-derivado del modo siguiente: 2 g de llalfa-acetoxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona disueltos en 100 cc de metanol se tratan con una solución de 1.8 g de bicarbonato potásico en 50 cc de agua, se dejan a la temperatura ambiente y en atmósfera de gas inerte durante 16 horas. Después se concentra la solución al vacío y el producto cristalino resultante se filtra, se lava abundantemente con agua y

15. se seca. Por recristalización en éter se obtienen 1.5 g de producto de punto de fusión 158-160°, inalterado en la prueba de la mezcla con una muestra de llalfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona, preparado como se ha dicho en el Ejemplo 2. La llalfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona después se convierte en el correspondiente ll-ceto derivado operando como se describe en el Ejemplo 2.

20. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse

30.



229817

a la práctica con los medios, proporciones, temperaturas y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

5. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana número provisional 33.451 del 25 Octubre de 1955.

10. 1. Procedimiento para la preparación de 16alfa,17alfa-oxido-5alfa- o -5beta-pregnan-3,11,20-triona, caracterizado porque se emplea como producto de partida la 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona (16alfa,17alfa-oxido-progesterona) y se llega a la deseada 16alfa,17alfa-oxido-5alfa o 5beta-pregnan-3,11,20-triona pasando por la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona correspondiente, que se obtiene como producto intermedio sometiendo a oxidación microbiológica el material de partida.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el intermedio 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona se oxida con sales de cromo hexavalentes a 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,11,20-triona, y a continuación se hidrogena el doble enlace dando lugar a la 16alfa,17alfa-oxido-5alfa-pregnan-3,11,20-triona.

25. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el intermedio 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona primero se hidrogena el doble enlace, obteniéndose así la 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-preg-



2298 17 13

nan-3,20-diona de la cual por sucesiva oxidación con sales de cromo hexavalentes obtiene la 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-triona.

5. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque el intermedio 11alfa-oxi-16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona se somete a hidrogenación en forma de acil derivado obteniéndose así la 11alfa-aciloxi-16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,20-diona correspondiente, de la cual por sucesiva hidrólisis y oxidación con sales de cromo hexavalente se obtiene la 16alfa,17alfa-oxido-5beta-pregnan-3,11,20-triona.
10. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación microbiológica se efectúa sometiendo, en condiciones oportunas, la 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona a la acción oxidante de una cepa seleccionada de Rhizopus nigricans.
15. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque como cepa de Rhizopus nigricans se emplea una variante obtenida sometiendo a la acción de radiaciones ultravioletas una cepa nativa del moho.
20. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizado porque la biooxidación de la 16alfa,17alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona con una variante seleccionada de Rhizopus nigricans se efectúa en condiciones aerobias y con agitación.
25. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque el substrato se emulsiona en el medio acuoso mediante la adición de monooleato de polioxietilen-sorbitan.
30. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 2-4, ca-



229817

13

racterizado porque la conversión a grupo cetónico del grupo oxhidrónico en posición 11 se obtiene empleando como agentes oxidantes cromatos alcalinos o el complejo ácido crómico-piridina.

5. 10. Procedimiento según las reivindicaciones 2-4, caracterizado porque la reacción de hidrogenación se conduce en presencia de catalizadores como carbón paladiado.

10. 11. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la esterificación del grupo oxhidrónico en posición 11 se efectúa con un cloruro o un anhídrido de un ácido orgánico.

12. Procedimiento para la preparación de 16alfa,17alfa-oxido-5alfa- y -5beta-pregnano-3,11,20-triona.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciséis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de lámina de fórmulas.

Madrid, a 13 de Julio de 1956.

FRANCISCO VISMARA S.p.A.

ALBERTO ERCOLI.

DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A. "DROVYSSA".

p.a.

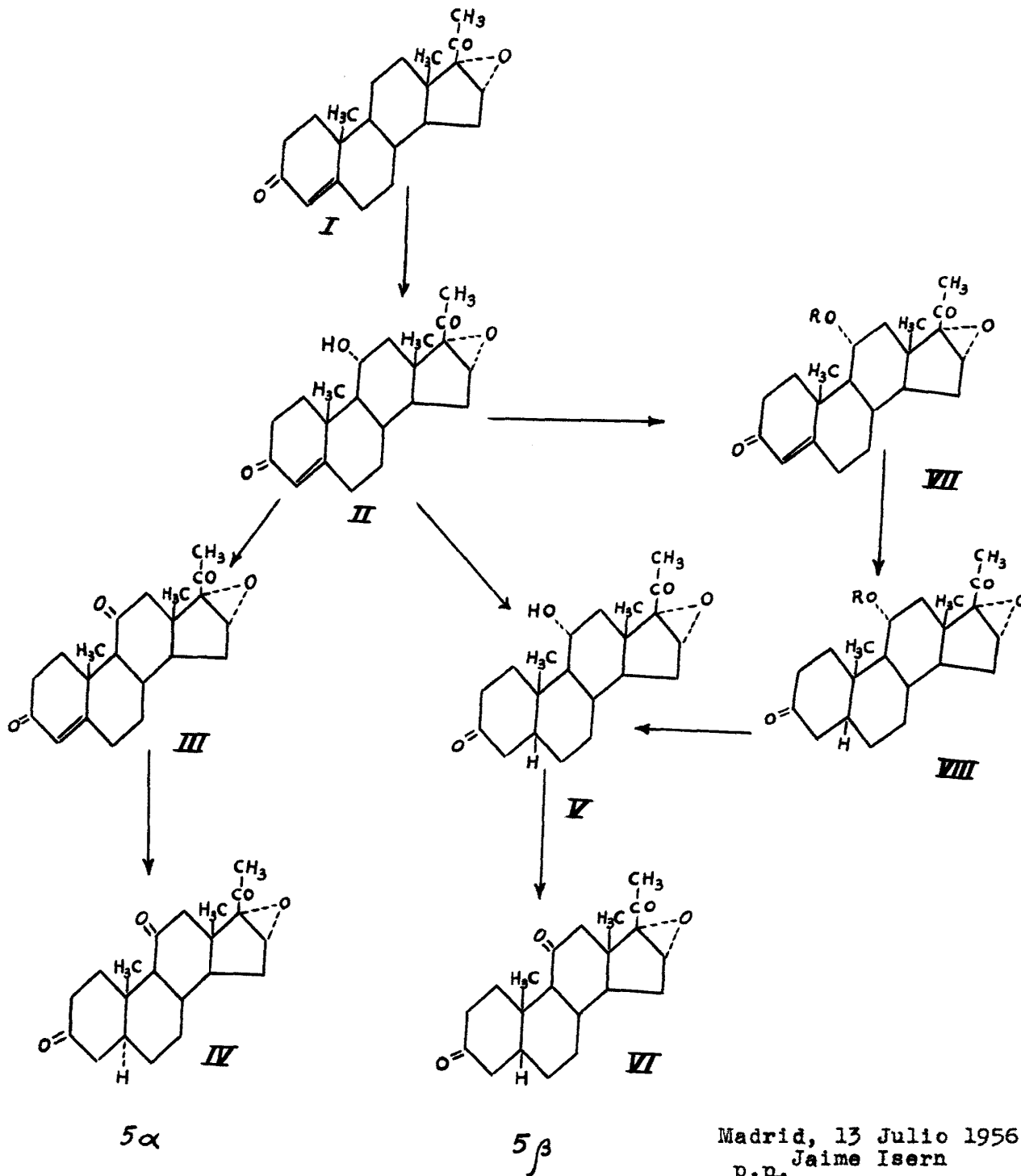
JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

tr:
mp.

FRANCISCO VISMARA S.p.A.
D. ALBERTO ERCOLI
DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A.



229817



Madrid, 13 Julio 1956
p.p. Jaime Isern