

AÑO _____

Expediente núm. _____



244871

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE _____ **INVENCION.** _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por **20** años, en España

a favor de

Prof. Dr. **TADEUS REICHSTEIN,** _____, de nacionalidad

suiza domiciliado en **Basilea, Suiza.**

calle de _____ núm. _____

por:

« **Procedimiento para la isomerización de esteroides 18-oxigenados** ».

Nº 10757

Agente Sr. **Gómez-Acebo y Modet.**

PATENTE DE INVENCION

CASE 3897/E.

24
244871



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la isomerización de
"esteroides 18-oxigenados".

Solicitante:

Prof.Dr.TADEUS REICHSTEIN, de nacionalidad suiza,
domiciliado en BASILEA, Suiza.

- Entre los esteroides 18-oxigenados posee una importancia destacada la hormona aldosterona aislada de la cápsula suprarrenal, debido a su efecto específico sobre el metabolismo mineral. Pero, como, por una parte, las cantidades que se presentan en los órganos animales son demasiado reducidas para la obtención económica de la hormona, y, por otra parte, hasta ahora no se logró preparar por síntesis parcial la aldosterona de otros esteroides naturales, posee
5. actualmente solo la obtención por síntesis total
- 10.



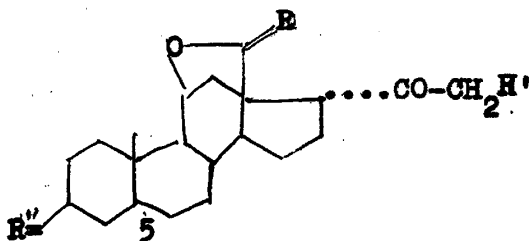
un interés técnico.

244871

En el transcurso de la síntesis total se demostró ahora que, bajo la influencia de álcalis en aquellas etapas del procedimiento en las cuales en el átomo de carbono 20 se encuentra un grupo oxo, se forman productos secundarios en cantidades mayores o menores, que durante la ulterior síntesis dan un compuesto isomero a la aldosterona. Se ha descubierto, que en estos productos secundarios se trata de compuestos 17-iso, es decir, de materias en las cuales la cadena lateral al átomo de carbono 17 se encuentra en la posición α contrariamente a la aldosterona natural, en la cual la cadena lateral tiene la configuración β .

El objeto de la presente invención es un procedimiento que permite transformar estos productos secundarios, hasta ahora no aprovechables, en productos aprovechables para la síntesis de aldosterona o en caso dado en la misma aldosterona. El procedimiento consiste en que los compuestos 17-iso de la fórmula

20.



25. donde R significa un grupo oxo o hidrógeno y un grupo hidroxílico libre, esterificado o eterificado, R' hidrógeno o un grupo hidroxílico libre o esterificado y R'' un



grupo oxo libre o cetalizado, y que, además pueden contener una doble unión que parte del átomo de carbono 5, se tratan con agentes alcalinos y se separan los compuestos obtenidos con cadena lateral 17 β .

5.

Para la isomerización según el procedimiento que nos ocupa, son adecuados distintos agentes básicos, así, como por ejemplo, metal alcalino, bicarbonatos alcalinos, carbonatos alcalinos o hidróxidos alcalinos, pero son asimismo adecuados los alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo metilato o etilato sódico, butilato terc. o amilato potásico, óxido de aluminio, así como también las bases orgánicas fuertes, tales como pirrolidina, piperidina, hidróxido de trimetilbenciloamonio o alcóxidos.

10.

15.

Con bases fuertes, tales como, por ejemplo, hidróxidos o alcoholatos de metal alcalino, se presenta la isomerización ya a temperaturas alrededor de los 20 $^{\circ}$, mientras que con bases más débiles, tales como, por ejemplo, las bases orgánicas o en los bicarbonatos de metal alcalino, para obtener velocidades de reacción más elevadas, es necesario emplear temperaturas más altas. Se trabaja aquí en agentes acuosos o agentes libres de agua (especialmente en bases orgánicas), por ejemplo, en alcoholes bajos, tales como metanol, etanol, etc. o en dioxano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Al emplearse bases orgánicas son también adecuados los hidrocarburos, tales como benzol,

20.

25.



toluol o xilol. La reacción conduce a una mezcla en equilibrio de ambos isómeros, de la cual se puede obtener el compuesto 17 deseado en la forma usual, por ejemplo, por cromatografía en absorbentes adecuados, por ejemplo silicagel o por distribución en papel o celulosa. En forma especialmente sencilla y con elevado rendimiento se logra la transposición según la presente invención, si el compuesto 17 se puede separar del material inicial, debido a una solubilidad más reducida o mayor velocidad de cristalización, por inyección directamente de la mezcla de equilibrio.

5.

10.

En el tratamiento alcalino, especialmente en agentes acuosos, se pueden saponificar simultáneamente con la isomerización los grupos éster existentes en la posición 18 y/o 21.

15.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos 17-iso-18-oxigenados empleados como material inicial para el procedimiento descrito, especialmente la (18→11)-lactona del ácido Δ^4 -3,20-dioxo-11 β -hidroxi-17-iso-pregneno-18, la (18→11)-lactona del ácido Δ^4 -3,20-dioxo-11 β , 21-dihidroxi-17-iso-pregneno-18 y sus 21-acilatos, así como los 3-cetales derivados de estos compuestos, y 17-iso-aldoesterona y sus 18,21-diacilatos y 21-monoacilatos. Los acilatos mencionados se obtienen de los correspondientes compuestos 21-hidroxi-17-isopregneno libres, por ejemplo, por los efectos de derivados reaccionables de ácidos carbónicos aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos insaturados alifáticos o cicloalifáticos; son para esto adecuados, por ejemplo, aquellos del ácido fórmico, ácido acético,

20.

25.

30.



- ácido trifluoroacético, ácido propiónico, de los ácidos
butíricos, ácidos valeriánicos, tal como ácido n-valeriá-
nico o ácido trimetiloacético, de los ácidos caprónicos,
tal como ácido β -trimetilopropiónico, de los ácidos
5. oenántico, caprílico, pelargónico, caprínico, undecílico,
por ejemplo del ácido undecilénico, de los ácidos laurí-
nico, miristinico, palmitinico o estearínico, por
ejemplo, del ácido oléico, de los ácidos ciclopentilo-,
ciclohexilo o fenilacético o propiónicos, del ácido
10. benzóico, del ácido hexahidrobencóico, del ácido furano-
2-carbónico, de los ácidos nicotínico, además de los
ácidos dicarbónicos, tales como ácidos oxálicos, succínico
o glutárico, de ácidos carbónicos sustituidos, tales como
ácidos β -cetocarbónicos, por ejemplo, del ácido aceto-
15. acético, ácido propiónil acético, ácido butiriloacético
o caprinoilacético o de ácidos amínicos.

- Los materiales iniciales se forman por
tratamiento alcalino de los correspondientes compuestos
17/3, que, a su vez, se obtienen por vía totalmente
20. sintética o por reducción o transformación de aldosterona
o de sus derivados. Representan racematos o las
correspondientes formas enantiomeras.

- El procedimiento se describe en los siguientes
ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados
25. Celsio.

- EJEMPLO 1 - En una solución de 200 mg. de
(18 \rightarrow 11)-lactona del ácido d, Δ^5 -3-etilenodioxo-11/3-
25. hidroxio-20-oxo-17-iso-pregneno-18 en 5,0 cm³ de dioxano,
25 cm³ de metanol y 1,0 cm³ de agua se introducen 550 mg.
30. de hidróxido potásico y la mezcla se agita durante 24

2406



- horas a 20-25° en atmósfera de nitrógeno. A continuación se mezcla la solución clara con 0,6 cm³ de ácido acético glacial y la mezcla se extrae, después de diluir con solución de cloruro sódico 3-m, con benzol. El
5. extracto se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se vaporiza. El residuo (205 mg) es cristalino y contiene, como muestra el ensayo papelcromatográfico de una prueba en el sistema formamida/ciclohexano-benzol- (1:1), además de productos de descomposición altamente
10. polares, aproximadamente cantidades iguales del isomero 17 β y del 17 α polar, algo más débil. Para la separación se disuelve el producto en benzol y se cromatografía en 20 g. de silicagel ("Davison THRD 200"). La mezcla de benzol-éster acético (9:1) disuelve
15. en las primeras porciones (cada una 80 cm³) solo huellas de impurezas; con la misma mezcla siguen entonces isomeros 17 α puro (fracc.6-10) , a continuación mezclas del 17 α y del 17 β -isomero (fracc.11-15) y finalmente 17 β -isomero, casi puro (fracc.16-19). Por
20. recristalización de las fracciones reunidas 6 - 10 de cloruro metilénico-éster se pueden obtener 40 mg. de material inicial puro, que, después de salir el agua de cristal entre 135 y 150° y parcial transformación, funde a 190-193°. De las fracciones 16-19 se obtiene por
25. cristalización de cloruro metilénico-éster la (18 \rightarrow 11)- lactona del ácido d,*e* - Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-20-oxo-pregnenó-18 del doble punto de fusión 194,5/207-211,5°. Absorción IR en CH₂Cl₂: 5,64 μ (γ -lactona-C=O); 5,84 μ (cetona-C=O); 9,08 μ (cetal).
30. La 17-iso-metilacetona, empleada como material

244871



inicial, se forma durante el tratamiento del correspondiente 17-compuesto con hidróxido potásico en metanol a temperatura de ambiente.

EJEMPL^o 2 - 26,0 mg. de la 17-iso-metilo-

5. cetona, descrita en el ejemplo 1, se disuelven en 1,0 cm³ de ácido acético glacial, se agregan 1,0 cm³ de agua y la solución se calienta durante 30 minutos a 100°. Después de enfriar se disuelve la mezcla de reacción con agua y se agita con cloruro metilénico.

10. Los extractos cloruro metilénicos se lavan con solución de hidrogenocarbonato n-sódico y con agua, se secan y vaporizan. El residuo dá, de cloruro metilénico-éster, 15,0 mg. de (18 → 11)-lactona del ácido d, l- Δ^4 -3,20-dioxo-11 β -hidroxi-17-isopregneno-18

15. en hojitas incoloras que, a 185-195°, se transforman en prismas que, entonces funden entre 214 y 221°. De la solución de acetona se separan directamente prismas del punto de fusión 224-227°.

20. Absorción IR en CH₂Cl₂: 5,65 μ (γ -lactona-C=O); 5,84 μ (cetona aisl.-C=O); 5,98 μ (cetona conj.-C=O); 6,17 μ (conj.C=C).

25. Por tratamiento análogo de este compuesto 17-iso, como descrito en el ejemplo 1, se obtiene una mezcla en la que papel-cromatográficamente, en el sistema formamida/ciclohexano-benzol-(1:1), además de material inicial, se puede demostrar fácilmente la (18 → 11)-lactona del ácido d, l- Δ^4 -3,20-dioxo-11 β -hidroxi-pregnano-18 de traslación más lenta.

30. EJEMPLO 3 - Una mezcla de 444,6 mg. de la (18 → 11)-lactona del ácido d, l- Δ^5 -etilenodioxi-11 β -

240
244871



- hidroxi-20-oxo-21-acetoxi-17-isopregneno-18, 90 cm³ de metanol y 10 cm³ de solución de hidrógeno carbonato potásico 0,5-n se hierve al reflujo durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. El material de reacción
5. se mezcla entonces con 40 cm³ de agua, se destila el metanol en vacío y el residuo acuoso se agita con cloruro metilénico y mezcla de cloruro metilénico-éter (1:3). Los extractos se lavan con solución del carbonato sódico n. y con agua, se reúnen, se seca
10. con sulfato de sodio y se vaporiza. El residuo casi totalmente cristalizado de cloruro metilénico-éter pesa, en estado seco, 384,2 mg. y se compone, como muestra la comprobación papel-cromatográfica de una prueba en el sistema formamida/ciclohexano-benzol-(1:4),
15. esencialmente de dos materias fuertemente reductoras. Para la separación preparativa se disuelve el producto en bruto en 13 cm³ de cloruro metilénico y después de aplicar sobre 130 hojas de papel Whatman N° 1 (18,5 x 45 cm.) impregnado en formamida, se cromatografía
20. durante 3 horas. Las dos zonas principales del valor R_f 4,2 y 6,6 cuya posición se puede determinar fácilmente por la reacción tetrazolonia azul, se recortan y después de secar durante 16 horas en alto vacío, por separado se eluyen con tetrahidrofurano
25. acuoso al 20%. Los extractos de las dos zonas se liberan primeramente en vacío de tetrahidrofurano y los residuos acuosos se agitan entonces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos, a su vez, se lavan con agua hasta retirar totalmente la
30. formamida, se seca con sulfato sódico y se vaporiza.

24 OCT.



244871

De la zona superior se aíslan de esta manera 47,2 mg. de 17β -cetil-lactona cristalina en bruto y de la inferior 296,5 mg. de 17α -cetol-lactona en bruto.

- La primera se disuelve en 8,5 cm³ de tetra-
5. hidrofurano, la solución se filtra a través de una capa de 95 mg. de carbón activo preparada con tetrahidrofurano y el filtrado, ahora incoloro, se vaporiza en vacío. El residuo se recristaliza de acetona empleando
10. cloruro metilénico como mediador de disolución y da 26,8 mg. de (18 \rightarrow 11)-lactona del ácido d, ρ - Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β , 21-dihidroxi-20-oxo-pregnenol¹⁸ en plaquitas brillantes del punto de fusión 209-215° (descomposición). Absorción IR en CH₂Cl₂: 2,85 μ (O-H); 5,64 μ (γ -lactona-C=O); 5,83 μ (cetona-C=O);
15. 9,07 μ (cetal).

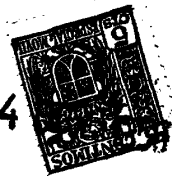
- La (18 \rightarrow 11)-lactona del ácido d, ρ - Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β , 21-dihidroxi-20-oxo-17-iso-pregnenol¹⁸ en bruto (296,5 mg.) aislada de la zona inferior, se disuelve para su limpieza en 18 cm³ de tetrahidrofurano,
20. la solución se filtra a través de una columna de 600 mg. de carbón activo, preparado con tetrahidrofurano, y el filtrado incoloro se vaporiza en vacío. El residuo se recristaliza de mezclas de acetona-éter. Se obtienen 243 mg. de hojitas pequeñas incoloras del material inicial del
25. punto de fusión 179-182°.

Absorción IR en CH₂Cl₂: 2,85 μ (O-H); 5,64 μ (γ -lactona-C=O); 5,81 μ (cetona-C=O); 9,09 μ (cetal).

- El 21-acetato, empleado como material inicial se obtiene del compuesto 21-hidroxi libre de la
30. siguiente manera:

- 10 - 244871

24



- 20,15 mg. de la (18→11)-lactona pura del ácido d, l- Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β , 21-dihidroxi-20-oxo-17-isopregнено-18 se disuelven, bajo exclusión de humedad, en 0,41 cm³ de piridina libre de agua, la solución se
5. mezcla con 0,24 cm³ de anhídrido acético y la mezcla se deja reposar durante 16 horas a 20-25°. A continuación se vaporiza la mezcla de reacción agregando toluol como agente de arrastre en la bomba de alto vacío, el residuo cristalino (22,65 mg.) se disuelve en 5,0 cm³ de benzol,
10. la solución se filtra a través de una capa de 55 mg. de carbón activo, preparado con benzol, y el filtrado incoloro se vaporiza. El producto en bruto suministra, al recrystalizar de acetona, 16,60 mg. del acetoxicetona puro en prismas finos incoloros del punto de fusión
15. 216-220°.

- En forma completamente análoga al ejemplo de arriba se pueden transponer la (18 → 11)-lactona del ácido d, l- Δ^4 -3, 20-dioxi-11 β , 21-dihidroxi-17-isopregнено-18 y su 21-acetato, por tratamiento con hidrógenocarbonato potásico, en los correspondientes compuestos 17 β . Los compuestos 17-iso, de arriba, se pueden obtener de la siguiente manera:
- 20.

- a) Una solución de 120 mg. de la 17-iso-acetoxicetona, arriba descrita, del punto de fusión 216-220° en
25. 4,0 cm³ de tetrahidrofurano se mezcla enfriando con hielo con 1,4 cm³ de ácido perclórico 3,8-n. La suspensión cristalina obtenida se agita entonces a 20-25° con lo que, ya después de una hora, se ha disuelto todo el material inicial. Después de otras 73 horas se vierte
30. la solución limpia sobre solución de cloruro sódico 2,5-n



y la mezcla se agita con cloroformo. Los extractos se lavan con solución de cloruro sódico 2,5-m, se recogen, se secan con sulfato sódico y se vaporizan en vacío.

El residuo dá, de acetona, 80 mg. de la (18 → 11)-lactona

5. del ácido d, ℓ - Δ^4 -3,20-dioxo-11 β ,21-dihidroxi-17-iso-pregнено-18, en plaquitas incoloras del punto de fusión 213-218°. Absorción IR en CH₂Cl₂ : 2,86 μ (O-H); 5,65 μ (γ -lactona-C=O); 5,82 μ (cetona aisl.-C=O); 5,98 μ (cetona conj.-C=O); 6,17 μ (conj.C=C).

10. b) 40,50 mg. de la 17-iso-acetoxicetona, arriba descrita, del punto de fusión 216-220° se calientan al baño Maria hirviendo con 5,0 cm³ de ácido acético al 50%, con lo que el material inicial se disuelve totalmente después de pocos minutos. Después de una duración

15. de la reacción de 30 minutos se enfría la solución y se vaporiza en la bomba de aceite, agregando toluol.

El residuo que se obtiene en forma cristalina, al recibir en éter, dá de acetona 26,0 mg. de (18 → 11)-lactona

20. pura del ácido d, ℓ - Δ^4 -3,20-dioxo-11 β -hidroxi-21-acetoxi-17isopregнено-18 en prismas incoloros del punto de

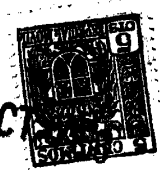
fusión 181-182°. De la lejía madre reducida, se pueden, agregando éter, obtener otros 13,2 mg. del punto de fusión 171,5-176,5°. La substancia retiene tenazmente agua de cristal al secar.

25. La (18 → 11)-lactona del ácido d, ℓ - Δ^5 -etileno-dioxi-11 β -hidroxi-20-oxo-21-acetoxi-17-iso-pregнено-18, empleada como material inicial, se obtiene como producto secundario durante la obtención del correspondiente compuesto 17 β como sigue:

30. 1,915 g. de la yodocetona en bruto, obtenida

244871

24 OCT



como parte de la lejía madre después de separar la (18 → 11)-lactona pura del ácido d, ℓ - Δ^5 -3-etileno-dioxi-11 β -hidroxi-20-oxo-21-yodo-pregнено-18, durante su obtención según la solicitud de patente nº 228.541

- 5. (Case 3418/1-3-E), se reacciona, en forma usual, con acetato potásico recién preparado de 6,25 g. de hidrogeno-carbonato potásico y 3,76 cm³ de ácido acético glacial en 75,5 cm³ de acetona y dá, después de la elaboración 1,360 g. de material casi totalmente cristalino.
- 10. tiranto a marrón. Este se disuelve, junto con los 1,225 g. de residuo de lejía madre de recristalización de la (18 → 11)-lactona en bruto del ácido d, ℓ - Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-20-oxo-21-acetoxi-pregнено-18 en 200 cm³ de benzol y se cromatografía por el método de paso en 130 g. de silicagel "(Davison, THRU 200)".
- 15. Como agente de elución sirven porciones de 800 cm³, cada una, de las siguientes mezclas de benzol-éster acético:

	Fracción 2 + 3	(95 : 5)
	" 4 - 7	(90 : 10)
20.	" 8 - 15	(85 : 15)
	" 16 - 19	(80 : 20)
	" 20 - 23	(75 : 25)
	" 24 - 27	(50 : 50)

- 25. La separación se puede seguir de acuerdo con los puntos de fusión de los residuos de vaporización. Los puntos de fusión suben a partir de la fracción 6 (160-165°) hasta la fracción 10 (214-220,5°), caen entonces hasta la fracción 14 (155-160°), vuelven a subir entonces hasta la fracción 16 (226,5-229°) y se
- 30. mantienen entonces casi constantes, a partir de la

24
244871



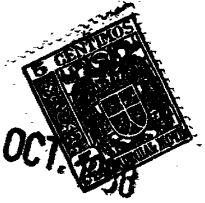
fracción 22 (225,5-230°).

5. La fracción 10 que pesa 85 mg. se recristaliza dos veces de acetona, no variándose aquí el punto de fusión. Los prismas finos incoloros obtenidos muestran en mezcla con 17 β -isómeros puros una fuerte rebaja del punto de fusión y es la (18 \rightarrow 11)-lactona pura del ácido d, ℓ - Δ^5 -3-etilenodioxo-11 β -hidroxi-20-oxo-21-acetoxi-17-iso-pregнено-18.

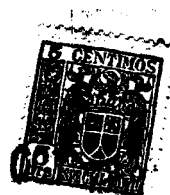
10. Absorción IR en CH₂Cl₂ : 5,66 μ (γ -lactona-C=O); escalón en 5,70 μ (éster-C=O); 5,77 μ (cetona-C=O); 8,16 μ (éster-C-O); 9,10 μ (cetal).

15. De las fracciones 16-22 se pueden obtener, por recristalización de acetona y empleando cloruro metilénico como mediador de disolvente, en total 430 mg. de 17 β -isómeros del punto de fusión 229-232°.

20. EJEMPLO 4 - Una suspensión de 36,05 mg. de d, ℓ -17-iso-aldoestero-na en 5,0 cm³ de solución 0,2 molar de carbonato potásico en metanol al 80% se agita a temperatura de ambiente hasta la disolución total del material inicial. Después de hacer efecto durante 6 horas, se diluye la mezcla de reacción con agua, el metanol se destila bajo presión reducida y a continuación se extrae el residuo acuoso con cloruro metilénico. Los extractos orgánicos se lavan con solución de 25. carbonato sódico y con agua, se secan con sulfato sódico y se vaporiza. El producto en bruto, recibido en 5,0 cm³ de cloruro metilénico, se aplica sobre 40 hojas de papel Whatman n^o 1 (18,5 x 45 cm.) lavado con metanol y cloroformo) impregnado con glicol propilénico, y se 30. cromatografía durante 20 horas en el sistema glicol



- propilénico/toluol. Después de secar al aire se corta la zona correspondiente y se extrae con tetrahidrofurano acuoso al 20%. El extracto se libera, bajo presión reducida, del tetrahidrofurano y el concentrado acuoso se
5. agita entonces varias veces con cloruro metilénico. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se vaporizan. Mediante recristalización del residuo de metanol acuoso se obtiene la d,*l*-aldosterona en plaquitas incoloras del punto de
10. fusión 182-185°.
- En lugar de la d*l*-17-iso-aldosterona libre se puede emplear, como material inicial, el éster de este compuesto preparado de la siguiente manera; donde bajo saponificación simultánea se forma asimismo d,*l*-aldosterona libre:
15. 18,21-diacetato: Se disuelven 18,80 mg. de d,*l*-17-iso-aldosterona en 1,05 cm³ de una mezcla preparada por separado de 14,90 cm³ de tetrahidrofurano libre de agua, 3,24 cm³ de piridina y 1,90 cm³ de
20. anhídrido acético y la mezcla se deja reposar, bajo exclusión de humedad, durante 16 horas a 20-25°. La solución se vaporiza entonces en vacío agregando toluol. El residuo amorfo pesa, después de recibir varias veces en éter y vaporizar, 23,40 mg. Para la limpieza, se
25. disuelve el producto en bruto en 1,25 cm³ de cloruro metilénico y se cromatografía sobre 12 hojas de papel Whatman n° 1 (Tamaño 18,5 x 45 cm. lavado con cloroformo y metanol) impregnado con formamida, durante 2 horas en el sistema formamida/ciclohexano-benzol-(1:1).
30. De la zona fuertemente absorbente ultravioleta del



valor Rf 0,70 se pueden eluir, con tetrahydrofurano acuoso al 20%, 20,5 mg. de d, ℓ -18,21-di-O-acetilo-17-iso-aldosterona, que no se pudieron hacer cristalizar.

- 5. @Absorción IR en CS : ningun (O-H; 5,69 μ (ester-C=O); escalón en 5,74 μ (cetona aisl.-C=O); 5,94 μ (cetona conj.-C=O); 6,17 μ (conj.C=O).

- 10. Al emplearse la correspondiente cantidad de anhídrido de ácido propiónico, cloruro de ácido trimetiloacético, cloruro de ácido ciclopentilo-propiónico, cloruro de ácido fenilpropiónico o anhídrido de ácido succínico se obtiene en forma completamente análoga el 18,21-di-propionato, -trimetiloacetato, -ciclopentilo-propionato, -fenilpropionato, o -hemisuccinato de la 17-iso-aldosterona.

- 15. 21-monoacetato: 20,5 mg. del diacetato de arriba y 1,25 cm³ de ácido acético al 90% se calientan en atmósfera de nitrógeno, durante 30 minutos, en un baño de aceite de 125°. Después de enfriar, se vaporiza la solución, agregando en total 2,5 cm³ de toluol en la bomba de alto vacío y el residuo (18,6 mg.) se separa, en forma análoga a lo arriba descrito para el diacetato en bruto mediante papel-cromatografía preparativa en el sistema formamida/benzol. La elución de la zona fuertemente UV absorbente del valor Rf 3,3 se efectúa con tetrahydrofurano acuoso al 20% y dá, después de elaboración extractiva, 10,65 mg. de un producto en bruto que cristaliza de éter. Recristalizando de cloruro metilénico-éter se pueden obtener de éste 7,95 mg. de d, ℓ -21-O-acetilo-17-iso-aldosterona en drusas pequeñas incoloras del punto de fusión 158,5-162°.
- 20.
- 25.
- 30.



Absorción IR en CHCl₃ : 2,78 μ (O-H libre),
2,95 μ (O-H asoc.); 5,71 μ (ester-C=O), 5,77 μ (cetona
aisl.-C=O); 5,99 μ (cetona conj.-C=O); 6,18 μ (conj.C=C).

5. Papercromatográficamente el compuesto 17-iso se comporta muy similar como la d,l-21-O-acetilo-aldosterona, no diferenciándose, por ejemplo, los trayectos de recorrido de los dos materiales en el sistema formamida/ciclohexano-benzol-(1:2).

10. En forma totalmente análoga se obtiene, partiendo de la d,l-18,21-di-O-propionilo-17-iso-aldosterona, por la reacción de la cantidad correspondiente de ácido propiónico acuoso al 50%, la d,l-21-O-propionilo-17-iso-aldosterona.

15. La d,l-17-iso-aldosterona, empleada como material inicial, se obtiene como producto secundario durante la saponificación del 21-monoacetato de la d,l-aldosterona, como sigue:

20. Una suspensión de 201,3 mg. de d,l-21-O-acetilo-aldosterona pura, finamente cristalina, en 26,25 cm³ de una solución 0,1-N de carbonato potásico en metanol acuoso al 80% se agita energicamente hasta la disolución total del material inicial. En el espacio de tiempo de 8 minutos se forma una solución totalmente limpia. Después de otros 2 minutos se agrega un trozo de hielo seco del tamaño de un guisante y la mezcla de reacción se reduce en vacío, agregando en total 1,75 cm³ de metanol al 80% y 8,75 cm³ de agua, hasta un volumen de 2,5 cm³. La suspensión cristalina que se ha formado, se filtra en vacío, el cristalizado se lava con poca agua y se seca sobre cloruro de calcio. Los 152,7 mg.

25.

30.



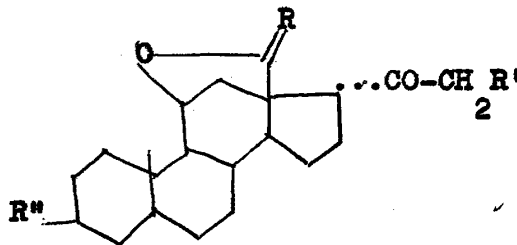
- de hojitas enmarañadas obtenidas, del punto de fusión 161,5-163,5° son, como demuestra el análisis papel-cromatográfico en el sistema glicol propilénico/toluol (24 horas) cristales mixtos de la d, *l*-aldosterona y
5. d, *l*-17-iso-aldosterona. La mezcla se separa por papelcromatografía preparativa (80 hojas). La zona del compuesto iso, asimismo reductor, reconocible de acuerdo con la absorción UV directamente sobre la zona principal, dá, después de eluir con tetrahidrofurano acuoso
10. al 20% , concentración del extracto y elaboración extractiva 31,4 mg. de producto en bruto. Para su limpieza se trata en solución de tetrahidrofurano con carbón activo y finalmente se recrystaliza de acetona. Se obtienen 13,14 mg. de la d, *l*-17-iso-aldosterona
15. pura del punto de fusión 199-201,5°.
- Absorción IR en CHCl₃ : 2,77 μ (O-H libre); 2,87 μ (O-H asoc.); 5,83³ μ (cetona aisl.-C=O); 5,99 μ (cetona conj.-C=O), 6,17 μ (conj.C=C).
- N O T A
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien
25. se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 6 de Noviembre de 1957, nº 52374, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del
30. referido invento y por lo que se solicita Patente de

244871



Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la isomerización de esteroides 18-oxigenados"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5. 1ª.- Procedimiento para la isomerización de esteroides 18-oxigenados, caracterizándose porque los compuestos 17-iso de la fórmula



10.

donde R significa un grupo oxo o un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxílico libre, esterificado o eterificado, R' hidrógeno o un grupo hidroxílico libre o esterificado y R'' un grupo oxo libre o cetalizado y que, además, pueden contener una doble unión que parte del átomo de carbono 5, se tratan con agentes alcalinos y se aíslan los compuestos obtenidos con cadena lateral 17 β .

15.

2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque como materiales iniciales se emplea la (18 \rightarrow 11)-lactona del ácido Δ^4 -3,20-dioxo-11 β -hidroxi-17-iso-pregнено-18.

20.

3ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque como materiales iniciales se emplean la (18 \rightarrow 11)-lactona del ácido Δ^4 -3,20-dioxo-11 β , 21-dihidroxi-17-iso-pregнено-18, sus ²¹ésteres o los correspondientes 3-etilenocetales.

25.

4ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado

24 OCT.



- 19 -

244871

porque como materiales iniciales se emplean 17-iso-aldosterona o sus 21-ésteres.

- 5^o.- Procedimiento para la isomerización de esteroides 18-oxigenados; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diecinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 OCT. 1958

Prof. Dr. TADEUS REICHSTEIN.

J. GÓMEZ CEBÓ Y MODET