



331.807

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN TIOCETAL", a favor de DON HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica, residente en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware County, Pennsylvania (EE.UU).

= . =

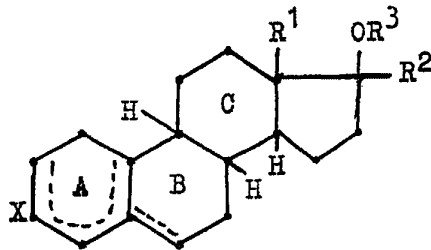
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a compuestos esteroides que son derivados de 13beta-etil-17beta-hidroxi-gon-4-enos.

Los compuestos de la fórmula

5.

(I)





5. en la que R^1 es un grupo alquílico, R^2 es un grupo alquílico alquénílico o alquínílico sustituido o insustituido, R^3 es hidrógeno o un grupo acílico, R^2 es trans a R^1 , los átomos de hidrógeno H y grupo R^1 en las uniones en el anillo C están en la configuración trans-anti-trans, y X es un grupo 3-oxo protegido ácido-hidrolizable que está acompañado por un enlace etilénico que termina en la posición 5, con o sin un segundo enlace etilénico que termina en la posición 3,

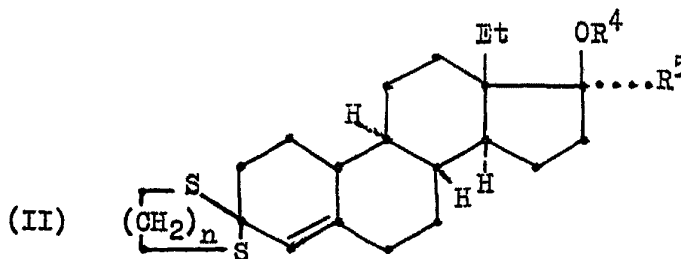
10. son intermediarios útiles para la preparación de las Δ^4 o de las $\Delta^{5(10)}$ 3-cetonas correspondientes. Diversas de estas 3-cetonas poseen propiedades valiosas farmacéuticamente.

15. Ahora se ha descubierto que ciertos compuestos dentro de la clase definida por la estructura (I) tienen propiedades valiosas farmacéuticamente. Estos compuestos, los cuales no han sido descritos anteriormente, son poderosos agentes progestativos con escasa o sin actividad anabólica o androgénica.

20.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (II)

25.





en la que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo acílico, R^5 es un grupo metílico, etílico, etilínico o cloroetilínico, y n es 2 o 3.

5. De preferencia, R^5 es un grupo etilínico o cloroetilínico.

Se prefieren los 3-etilen-ditiocetales, es decir los compuestos en los que n es 2.

10. El grupo 17-acílico (R^4 en la fórmula (I) anterior) contiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono. El grupo acílico puede ser, por ejemplo, el de un ácido alquilcarboxílico, o de un ácido aralquilcarboxílico. Una porción alquílica de un grupo acílico puede ser un grupo de cadena recta o ramificada o un grupo que tiene un anillo alifático,

15. con o sin un substituyente y puede estar insaturado. Ejemplos del grupo R^4 son los grupos acetílico, propionílico, trimetilacetílico, butirílico, isobutirílico, pentanoílico, isopentanoílico, hexanoílico, heptanoílico, octanoílico, nonanoílico, decanoílico, undecenoílico, dodecanoílico, lauroílico,

20. miristoílico, palmitoílico, oleoílico, ciclopentilformílico, ciclopentil-acetílico, beta-ciclopentilpropionílico, ciclohexilformílico, ciclohexil-acetílico, beta-(2-metilciclopentil)-acetílico, beta-(2-metilciclopentil)-propionílico, fenilacetílico, alfa-fenil-propionílico, beta-fenilpropionílico, difenil-acetílico y n -butílico (u otro alquílico) trans-hexahidrotereftaloílico.

25.

Los grupos 17-acílicos preferidos son los acetíli



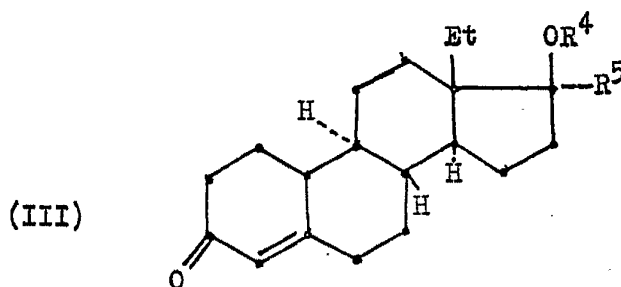
cos, heptanoílicos, decanoílicos, undec-11-enoílicos, ciclo-pentilpropionílicos y beta-fenilpropionílicos.

5. Los 17-ésteres preferidos son aquellos en los que R^5 es un grupo etinílico o cloroetinílico y n es 2. Los ésteres particularmente preferidos son aquellos en que R^5 y n son como los definidos antes y el grupo éster es un grupo acetoxi.

10. Agentes progestativos particularmente valiosos de la invención son:
el 3,3-etilen-ditio-13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-gon-4-eno,
el 3,3-etilen-ditio-13beta-etil-17alfa-cloro-etinil-17beta-hidroxi-gon-4-eno
15. y sus ésteres de acetato.

Los compuestos de la fórmula (II) se preparan preferentemente mediante tiocetalización de las 3-cetonas correspondientes de la fórmula (III)

20.



utilizando el alquilenditiool apropiado.

Así pues, una 3-cetona de la fórmula (III) puede



- tiocetalizarse con ya sea etan-1,2-ditíol, ya sea propan-1,3-ditíol en presencia de un catalizador adecuado. El catalizador puede ser un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido p-toluensulfónico
5. o ácido Lewis, por ejemplo trifluoruro de boro, cloruro de aluminio o cloruro de zinc. De acuerdo con un método, la 3-cetona se refluje con el ditíol en un disolvente tal como benceno en presencia de un ácido fuerte, tal como el ácido p-toluensulfónico, con separación continua de agua.
10. Alternativamente, la 3-cetona y el ditíol en un disolvente apropiado, por ejemplo metanol o ácido acético en presencia de un ácido Lewis, se dejan en reposo^a aproximadamente temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. Puede utilizarse cloruro de hidrógeno gaseoso o ácido p-toluen-
15. sulfónico en lugar del ácido Lewis. Un catalizador preferido es el eterato de trifluoruro de boro.

- Los 17-ésteres de la invención pueden prepararse mediante esterificación del compuesto 17-hidroxi correspondiente. La esterificación puede ser realizada bajo condiciones
20. suficientemente suaves con el fin de evitar la deshidratación del grupo 17-carbinol. Así, el compuesto 17-hidroxi puede acilarse con un agente acilante apropiado, por ejemplo el ácido, anhídrido de ácido, haluro de ácido, o éster del ácido acilante con un alcohol inferior, en un medio
25. apropiado y calentando si es necesario. La acilación puede efectuarse, en general, por reacción de un cloruro acílico, por ejemplo cloruro acetílico, con el compuesto 17-hidroxi



en presencia de una base, por ejemplo piridina.

- En el producto de una síntesis total que no ha incluido una fase de resolución adecuada, los compuestos de la invención, que tengan la configuración 13beta, estarán presentes en mezcla equimolecular o en forma de racemato con los 13alfa-enantiómeros correspondientes como en los Ejemplos siguientes. Los racematos son designados como compuestos (+)-13beta utilizando la convención Horeau-Reichstein aprobada por Fieser y Fieser, Steroids (1959), en la página 336, en la que el enantiómero de configuración 13beta se considera como la forma \underline{d} y su antípoda el enantiómero de configuración 13alfa se designa bajo la forma \underline{l} -13beta, de manera que el racemato es el compuesto \underline{dl} -13beta o (+)-13beta. Esta invención no se refiere a las 13alfa antípodas y en donde en esta descripción se utiliza una designación indicando un compuesto 13beta como en la estructura (II) anterior, o como en 3,3-
-etilenditio-13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-gon-
-4-eno, sin ningún símbolo que indique un estado de resolución, se entenderá el compuesto mismo sin referencia a su estado de resolución, y excluyendo el 13alfa-enantiómero resuelto.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- La invención se ilustra mediante los ejemplos que siguen, en los que las temperaturas están indicados en grados centígrados.
- 25.



E J E M P L O 1

5. Se adiciona etanditiol (0,5 cc) y eterato de trifluoruro de boro (0,5 cc) a (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-gon-4-en-3-ona (1,0 g) en metanol (30 cc), a 20° y durante 15 minutos. Se adiciona agua para diluir la mezcla, la cual es extraída con cloroformo. La solución orgánica se lava, se seca y evapora. El residuo es cristalizado mediante adición de metanol y re-cristaliza en metanol conteniendo un poco de acetona para
10. obtener el (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-3,3-etilenditiogon-4-en-17beta-ol (0,44 g), de punto de fusión 172-174°; picos de absorción infrarroja a 2,97, 3,45 micras.
- $C_{23}H_{32}OS_2$: requiere C, 71,1; H, 8,3; S, 16,5. Hallado: C, 70,9; H, 8,0; S, 15,9.

15.

E J E M P L O 2

20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se prepara el (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-acetoxi-3,3-etilenditiogon-4-eno a partir de la (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-acetoxigon-4-en-3-ona (1,0 g).

E J E M P L O 3

25. Se adicionan etanditiol (1,0 cc) y eterato de trifluoruro de boro (1,0 cc) a (+)-13beta-etil-17alfa-cloroetinil-17beta-hidroxi-gon-4-en-3-ona (2,0 g) en metanol (35 cc) y la mezcla se mantiene en reposo a 20° durante 15



- minutos. Después de enfriamiento a 0°, se filtra el precipitado y recristaliza en cloroformo-metanol para obtener el (+)-13beta-etil-17alfa-cloroetinil-17beta-hidroxi-3,3-etilenditiogon-4-eno (1,66 g), de punto de fusión 202-205°; picos de infracción infrarroja a 2,97; 3,44; 3,52; 4,54 micras. C₂₃H₃₁OClS requiere C, 65,3; H, 7,4; Cl, 8,4; S, 15,1. Hallado: C, 65,0; H, 7,1; Cl, 8,7; S, 15,3.
- 5.

E J E M P L O 4

10. La (+)-13beta-etil-17alfa-cloroetinil-17beta-acetoxigon-4-en-3-ona (1,0 g) en metanol se trata con etanditiol y eterato de trifluoruro de boro como se describe en el Ejemplo 1, para obtener el (+)-13beta-etil-17alfa-cloroetinil-17beta-acetoxi-3,3-etilenditiogon-4-eno.
- 15.

E J E M P L O 5

20. El (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-3,3-etilenditiogon-4-en-17beta-ol (0,5 g) se trata con piridina (0,4 cc) seguido por anhídrido acético (8 cc) y cloruro acético (4 cc), y la mezcla, calentada a 100° durante 2 horas, y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se adiciona éter al residuo y la mezcla se lava con agua, se seca y evapora. El residuo es recristalizado en metanol para dar
25. el (+)-13beta-etil-17beta-acetoxi-17alfa-etinil-3,3-etilenditiogon-4-eno.



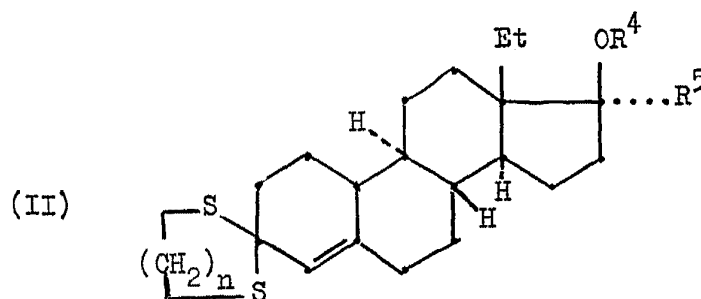
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, de declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes británicas núms. 26318/66 del 13.6.66 y 38295/66 del 26.8.66, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Un procedimiento para preparar un tiocetal de la fórmula (II)

10.



15.

en donde

R^5 es un grupo metílico, etílico, etínico o cloroetínico,

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo acílico y

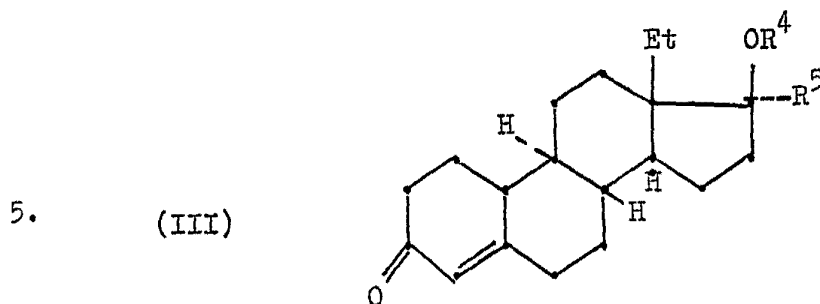
n es 2 o 3,

20.

caracterizado porque, de acuerdo con los métodos conocidos,



una 3-cetona correspondiente de la fórmula III



en donde

10. R^4 y R^5 son como se definió anteriormente, se tiocetaliza con etano o propano-ditiol en presencia de un catalizador ácido; y opcionalmente, cuando R^4 es en el producto un átomo de hidrógeno, se esterifica el grupo 17beta-OH.

x 15. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R^5 es un grupo etínilico o cloroetinílico.

3. Un procedimiento, según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^4 es en el producto un átomo de hidrógeno.

20. 4: Un procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque el grupo OR^4 se esterifica subsiguientemente, de acuerdo con los métodos conocidos.



5. Un procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque se forma éster de acetato.

6. Un procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque se forma un éster en el que R^4 tiene de 7 a 11 átomos de carbono.

7. Un procedimiento para preparar un tiocetal.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 Septiembre 1966

p.a. **JAIME ISERN**

JA

Firmado en 1966 por J. ISERN