

Case X65/67a



331.808

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

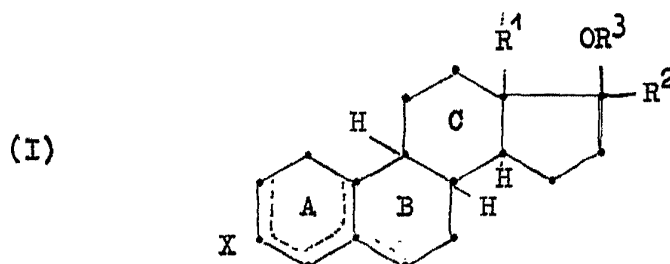
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN TIOCETAL", a favor de Don HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica, residente en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware County, Pennsylvania (EE.UU.).

= . =

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





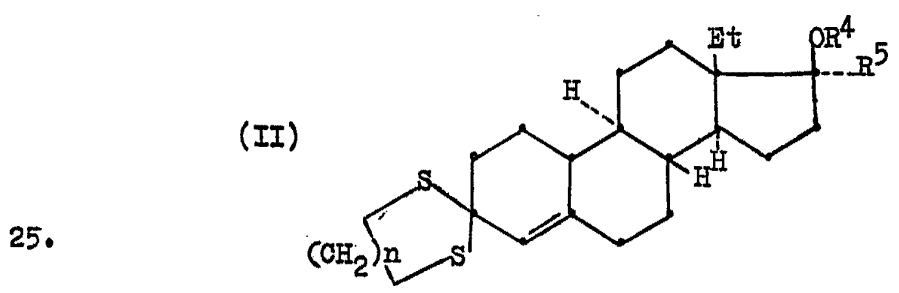
- en la que R^1 es un grupo alquílico; R^2 es un grupo alquílico, alquénfilico o alquínfilico sustituido o insustituido; R^3 es hidrógeno o un grupo acílico; R^2 es trans a R^1 , los átomos de hidrógeno H y el grupo R^1 en las uniones en el anillo C están en la configuración trans-anti-trans; y X es 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,
- 5.
10. son intermediarios útiles para la preparación de las Δ^4 o $\Delta^5(10)_3$ -cetonas correspondientes. Varias de estas 3-cetonas poseen propiedades valiosas farmacéuticamente.

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

15.

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

20



en la que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo acílico, R^5



es un grupo metílico, etílico, etínfilico o cloroetínfilico, y \underline{n} es 2 o 3.

De preferencia, R^5 es un grupo etínfilico o cloroetínfilico.

5. Los 3-etilen-ditiocetales son preferidos, es decir los compuestos en los que \underline{n} es 2.

- 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 alquímica de un grupo acílico puede ser un grupo de cadena recta o ramificada o un grupo que tenga un anillo alifático, con o sin 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, miristoílico, palmítico, oleoílico, ciclopentilformílico, ciclopentil-acético, beta-ciclopentilpropionílico, ciclohexilformílico, ciclohexil-acético, beta-(2-metilciclopentil)-acetílico, beta-(2-metilciclopentil)-propionílico, fenilacetílico, alfa-fenilpropionílico, beta-fenilpropionílico, difenil-acético, y n-butílico (u otro alquilo) trans-hexahidrotereftaloílico.

25. Grupos 17-acílicos preferidos son: acetílicos, heptanoílicos, decanoílicos, undec-11-enoílicos, ciclopentilpropionílicos y beta-fenilpropionílicos.

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 los que R^5 y n son como los que acaban de indicarse y el grupo éster es un grupo acetoxi.

5. Agentes progestativos particularmente valiosos de la invención son:

el 3,3-etilen-ditio-13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-gon-4-eno,

10. el 3,3-etilen-ditio-13beta-etil-17alfa-cloro-etinil-17beta-hidroxi-gon-4-eno

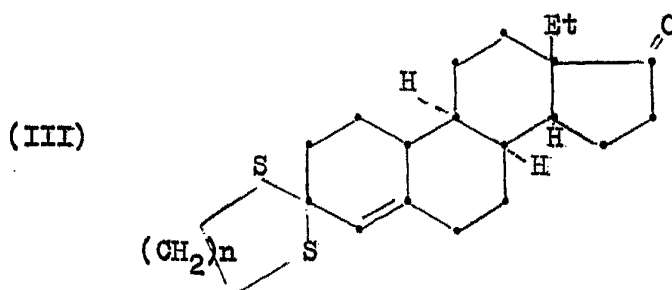
y sus ésteres de acetato.

Los compuestos de la fórmula (II) se preparan de acuerdo con esta invención por reacción de las 17-cetonas correspondientes con un reactivo organometálico capaz de proporcionar el grupo R^5 con formación consiguiente del carbinol terciario de acuerdo con los métodos conocidos como tales.

15.

Así pues, un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (II), donde R^4 es hidrógeno, comprende el hacer reaccionar juntamente un compuesto de la fórmula (III)

20.



25.

y un reactivo organometálico capaz de proporcionar el grupo R^5 como se ha definido antes con formación consiguiente de



un carbinol terciario. Los compuestos organometálicos que se prefieren son los compuestos de litio apropiados, es decir el metil-lítio, el etil-lítio, el acetiluro de litio y cloroacetiluro de litio. Otros reactivos que pueden utilizarse son los haluros metil o etinil magnésicos, preferentemente los bromuros.

5.

Los 17-ésteres de la invención pueden prepararse por esterificación del compuesto 17-hidroxi correspondiente. La esterificación puede realizarse bajo condiciones suficientemente suaves con el fin de evitar la deshidratación del grupo 17-carbinol. Así, el compuesto 17-hidroxi puede ser acilado 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 apropiado, y calentando si es necesario. La acilación puede, en general, efectuarse por reacción de un cloruro acílico, por ejemplo cloruro acetílico, con el compuesto 17-hidroxi en presencia de una base, por ejemplo piridina.

10.

15.

En el producto de una síntesis total que no ha incluido una fase de resolución adecuada, los compuestos de la invención, que tienen la configuración 13beta, se presentarán en forma de mezcla equimolecular o racemato con los 13alfa-enantiómeros correspondientes, como en el ejemplo que sigue. Los racematos se indican como compuestos (\pm)-13beta utilizando la convención Horeau-Reichstein aprobada por Fieser y Fieser, Steroids (1959), en la página 336, en la que el enantiómero de configuración 13 beta se considera con la forma d y

20.

25.



- su antípoda el enantiómero de configuración 13 alfa se designa por la forma $\underline{1}$ -13beta, de manera que el racemato es el compuesto \underline{dl} -13beta o (\pm) -13beta. Esta invención no se refiere a las 13alfa-antípodas, y en donde esta descripción se emplee una designación que indique 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 para su estado de resolución, y excluyendo el 13alfa-enantiómero descompuesto.
- 5.
- 10.

La invención se ilustra en los ejemplos siguientes, en los que las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

- (\pm)-13beta-etil-17beta-hidroxi-gon-4-en-3-ona (0,47 g) en metanol (5,0 cc) y etanditioi (0,25 cc) se tratan con eterato de trifluoruro de boro (0,25 cc) y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfria a 0 $^{\circ}$ y se filtra. Se lava el residuo con un poco de metanol frio y se seca para dar (\pm)-3,3-etilenditio-13beta-etil-gon-4-en-17beta-ol (0,38 g), de punto de fusión 167-169 $^{\circ}$. (Hallado: C, 69,1; H, 8,9. $C_{27}H_{32}OS_2$ requiere C, 69,2; H, 8,85%).
- 15.
- 20.

- El tiocetal (0,38 g) en tolueno (40 cc) y el ciclohexano (5,0 cc) conteniendo isopropóxido de aluminio (0,5 g) se refluxe durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se adiciona agua (2,0 cc) a la solución enfriada y a continuación sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora bajo presión reducida para formar un residuo gomoso bruto
- 25.



5. (0,44 g) el cual se disuelve dimetilacetamida recién destilada (15 cc) saturada con acetileno y se adiciona complejo de acetiluro de litio-etilendiamina (1,0 g). Se agita la mezcla en una atmósfera de acetileno durante 4 horas, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La solución etérea se lava, se seca, se evapora y cristaliza para dar el (+)-3,3-etilenditio-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-17-beta-ol (doble punto de fusión 154,5-156° y 173-176°).

10. El (+)-3,3-etilenditio-13beta-etil-17alfa-cloroetinil-gon-4-en-17beta-ol, de punto de fusión 202-205°, puede prepararse mediante un procedimiento similar al que acaba de ser descrito.

EJEMPLO 2.

15. Una solución de (+)-13beta-etil-3,3-etilenditiogon-4-en-17-ona (2,5 g) en benceno seco (70 cc) se adiciona a bromuro magnésico etérico 3-molar (30 cc) y la mezcla se refluxe durante 24 horas. La solución se vierte sobre cloruro amónico acuoso enfriado con hielo y se separa la capa orgánica, se lava y seca. Se recrystaliza el residuo en metanol para dar
20. (+)-13beta-etil-17alfa-metil-3,3-etilenditiogon-4-en-17beta-ol.

EJEMPLO 3.

25. Bromuro etílico (3,0 g) en éter (5 cc) se adiciona lentamente a una suspensión de hilos de litio (0,43 g) en éter (10 cc) a -10° en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla a 25° durante 18 horas y luego se trata con (+)-13beta-etil-3,3-etilenditiogon-4-em-17-ona (1,0 g) en benceno seco (10 cc)



y se refluje durante 8 horas. Después de agitación a 25°C durante 48 horas más, se vierte la mezcla sobre hielo machacado y cloruro amónico y se extrae con éter. La solución etérea se lava, se seca y evapora y se cromatografía

5. sobre alúmina neutra, eluyendo con benceno y benceno conteniendo porciones incrementadas de éter. Después de eluir el material de partida con benceno, el producto del último eluato se combina y recristaliza en metanol para dar (+)-13beta, 17alfa-dietil-3,3-etilenditiogon-4-en-17beta-ol.

10. EJEMPLO 4.

(+)-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 acetílico (4 cc) y la mezcla se calienta a 100°C 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. Se recristaliza el residuo en metanol para dar (+)-13beta-etil-17beta-acetoxi-17alfa-etinil-3,3-etilenditiogon-4-eno.

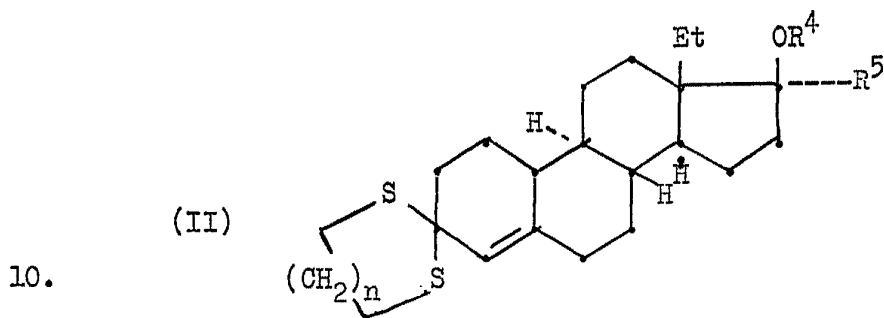
= . =



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

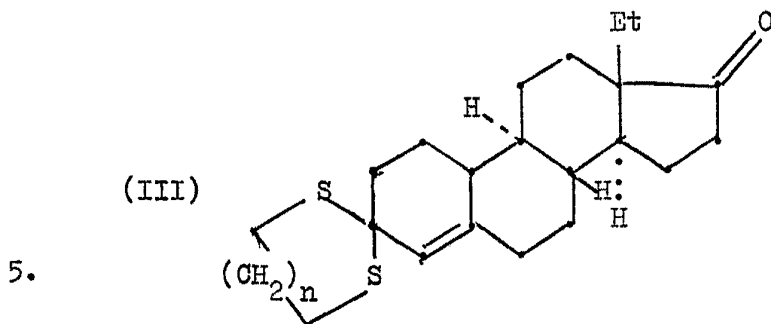
1. Un procedimiento para preparar un tiocetal
5. de la fórmula (II)



en donde

- R^5 es un grupo metílico, etílico, etínico o cloroetilínico,
15. R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo acílico y n es 2 o 3,

caracterizado porque, de acuerdo con los métodos conocidos, una 17cetona correspondiente de la fórmula (III)



en donde

n es 2 o 3,

10. se alquila por reacción con un reactivo órgano metálico que proporciona el grupo R^5 con formación consiguiente de un carbinol terciario; y opcionalmente se esterifica el grupo 17β -OH.

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R^5 es un grupo etilínico o cloroetilínico.

15. 3 Un procedimiento, según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el reactivo órgano metálico es un compuesto organolítico.

20. 4. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el reactivo órgano metálico es un haluro metilmagnético o etinilmagnético.



5. Un procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el grupo OR^4 se esterifica subsiguientemente de acuerdo con los métodos conocidos.

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

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

10. 8. 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.

JAIMÉ ISÉRN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ