

383692



PATENTE DE INVENCION

Case 6855/1-5/E

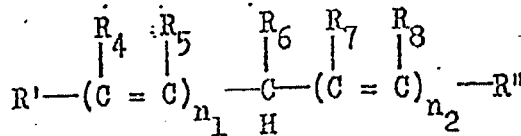
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS
DICARBONILICOS.

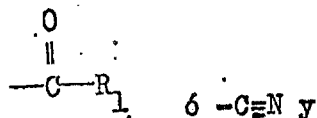
=====
Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====
El objeto de la presente invención es un procedi-
miento para la obtención de compuestos dicarbonílicos
o sus derivados, de fórmula general

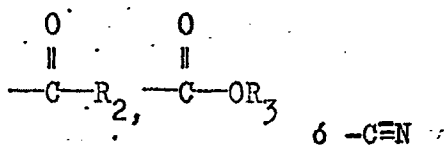




en la que R' significa un grupo=



R'' significa un grupo



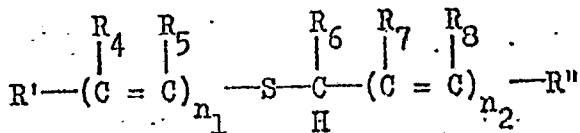
5. y donde R₁, R₂ y R₄ -R₈ significan, en cada caso, hidrógeno o un resto orgánico, pudiendo también dos o más de los restos orgánicos en los símbolos R₁, R₂, R₄ -R₈ estar enlazados entre sí a anillos de 4 miembros como mínimo y n₁ y n₂ representan los números 1 ó 2 y especialmente 0.

10.

Ya se conocen muchos procedimientos para la obtención de compuestos dicarbonílicos; aquí sin embargo, es frecuentemente muy difícil controlar la estructura de los compuestos a obtener y lograr buenos rendimientos.

15.

Se ha descubierto ahora que se pueden obtener en forma sencilla compuestos dicarbonílicos, o sus derivados, si un sulfuro de fórmula general



en la que los símbolos n₁, n₂, R', R'' y R₄ - R₈ tienen



los significados arriba indicados, o sus tautómeros, se hacen reaccionar con bases que son suficientemente fuertes para desprotonizar el grupo metilénico que lleva S, y en caso dado en presencia de un compuesto tiófilo.

5. Como bases que son suficientemente fuertes para desprotonizar los productos de partida en el grupo metileno que lleva S, se emplean especialmente las bases inorgánicas fuertes, tales como, en primer lugar, los alcoholatos alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo, el terc.-O-amilato o butilato potásico. Aquí se emplea convenientemente por mol de sulfuro de 0,2 a 1 mol-equivalentes de estas bases.

10. Pero también se pueden emplear bases orgánicas, en primer lugar, las aminas alifáticas, por ejemplo, las trialquilo inferior-amina, tal como la trietilamina, en presencia de sales de litio de ácidos inorgánicos fuertes, tal como haluros del litio o especialmente también el perclorato de litio. En estos casos se trabaja preferentemente con un exceso de base, por ejemplo, con unos 8 mol-equivalentes de amina por mol de sulfuro y, por ejemplo, unos 3 mol-equivalentes de una de las sales de litio mencionadas. Compuestos tiófilos son especialmente los derivados orgánicos del fósforo trivalente, en primer lugar, las fosfinas, tales como la di- o tri-aryl- o -alquil-fosfinas, por ejemplo, la tri-fenil-fosfina o la tri-n-butyl-fosfina e los fosfitos, tales como el tri-etil-fosfito. También se puede emplear una tris-di-alquilo inferior-amino-fosfina, especialmente la tris-dimetil-amino-fosfina, pudiendo éstas asumir simultáneamente la función de la base. La reacción se efectúa a tem-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

16 SEP 1964



peratura ambiente o temperatura más elevada, en la mayoría de los casos en disolvente orgánico, especialmente en un hidrocarburo aromático, tal como benceno o xileno, en un éter, tal como anisol, fenetol o sulfóxido dimetílico o formamida dimetílica.

5.

En esta reacción se obtiene en la mayoría de los casos las formas enólicas de los compuestos dicarbonílicos.

10.

En los productos de partida son los restos orgánicos preferentemente restos de hidrocarburo acíclico que llevan una cadena de carbono recta o ramificada, restos hidrocarburo alicíclicos, mono- o polinucleares, saturados o sin saturar, o restos aralquilo o aralquenilo, mono- o poli-nucleares, o restos heterocíclicos, especialmente aromáticos, mono- o poli-nucleares. Si los restos R_1 - R_8 están enlazados entre sí, entonces representan juntos restos hidrocarburo saturados o sin saturar, como mínimo de 2 miembros, tales como restos de alquilenos o alquenilenos que, en caso dado, pueden llevar condensado un resto alicíclico, aromático o heterocíclico. Estos restos pueden llevar también grupos funcionales, tales como, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos de alquilo inferior, grupos hidroxilo libres, esterificados o eterizados, por ejemplo, grupos de alcoxi inferior, grupos nitro, grupos carboxilo libres o funcionalmente modificados, por ejemplo, grupos carboxi, carbonilo, nitrilo o éster o ulteriores grupos oxo libres o preferentemente protegidos.

15.

20.

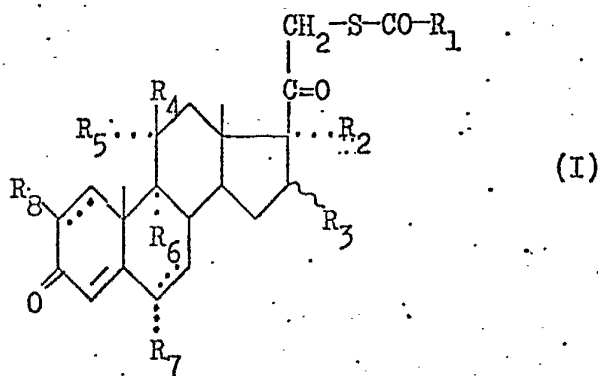
25.

30.

Como productos de partida preferentes son de mencionar aquellos que se derivan de esteroides cuya agru-

13 SEP 1970

5. pación oxo y sulfuro se encuentra en el esqueleto del anillo esteroide, es decir, en las posiciones 1-17 o que llevan una u otra, o eventualmente ambas agrupaciones mencionadas, en una cadena lateral del esteroide. Estos pertenecen especialmente a la serie de los androstanos, pregnanos, colanos, colestanos o espirostanos o a sus derivados A-nor-, homo-, B-nor- y/o B-homo-, tales como sus 19-nor-derivados, por ejemplo, oestrano y contienen el grupo sulfuro en una de las posiciones 1, 2, 3, 4, 6, 10. 7, 11, 12, 15, 16, 17, 20, ó 21. Estos esteroides pueden estar sustituidos en otras posiciones, excepto en el átomo de carbono que lleva S, en la forma usual. Productos de partida especialmente adecuados son los compuestos S-acílicos de los 21-mercapto-esteroides de fórmula general 15.



20. y sus 19-nor-derivados saturados en la posición 1,2, así como también los correspondientes $\Delta^{1,3,5(10)}$ -esteroid-trienos con un grupo hidroxilo libre, esterificados o ete-rizado en la posición 3.



En esta fórmula significa R_1 un resto hidrocarburo sustituido o sin sustituir, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado, R_3 un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterificado o un grupo metilo en la posición α ó β , R_2 y R_3 , juntos, un grupo alquilideno o cicloalquilideno-dioxi, R_4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo hidroxilo libre o esterificado, R_5 significa un átomo de hidrógeno o junto con R_4 también un grupo oxo, R_6 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R_4 junto con R_6 un enlace doble o un grupo epoxi y R_7 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halógeno, y en los cuales también en las posiciones 1,2 y/o 6,7 pueden estar presentes ulteriores enlaces dobles y R_8 significa hidrógeno o, siempre que existiera un enlace doble 1,2, hidrógeno o cloro.

El resto hidrocarburo R_1 sustituido o sin sustituir puede estar insaturado o saturado y es, especialmente, un resto alquilo, alqueno o alquino preferentemente con 1-11 o bien 2-11 átomos de carbono, o también un resto arilo monocíclico o aralquilo especialmente un resto aralquilo monocíclico, alifático inferior, o el resto de un ácido monocíclico o bicíclico hetero-aromático. El grupo $-CO-R_1$ enlazado al átomo 21-S es, por lo tanto, el resto acilo de un ácido carboxílico alifático, aralifático, alicíclico, aromático o heterocíclico, tal como, por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, los ácidos valéricos, tal como el ácido n-valérico, o el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético, los ácidos caprónicos, tal como el ácido β -trime-



5. til-propiónico o el ácido dietilacético, los ácidos oenántico, caprílico, pelargónico, caprínico, undecílico, por ejemplo, el ácido undecilénico, el ácido laurin-, ciclopropan-, -butan-, -pentan- y -hexancarboxílico, el ácido ciclopropilmetancarboxílico, el ácido ciclobutilmetancarboxílico, el ácido ciclopentiletancarboxílico, el ácido ciclohexiletancarboxílico, el ácido ciclopentil-, ciclohexil- o fenil-acético, el ácido benzoico, los ácidos fenoxialcánicos, tales como el ácido fenoxiacético, el ácido furan-2-carboxílico, el ácido 5-terc.butil-
10. -furan-2-carboxílico, el ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, el ácido nicotínico o el ácido isonicotínico.

15. De los grupos alquiliden- o cicloalquilidendioxi en caso dado existentes en la posición 16,17 son de destacar especialmente aquellos con 3-6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, el grupo isopropilidendioxi, el grupo ciclopentilidendioxi o el grupo ciclohexilidendioxi. Grupos hidroxil esterificados son preferentemente aquellos que se derivan de los ácidos arriba mencionados, pero también de los ácidos sulfónicos, tales como
20. los ácidos becenosulfónicos, o de ácidos orgánicos, tal como por ejemplo, de los ácidos fosfóricos o sulfúricos. Átomos de halógeno en la posición 6 α y/o 9 α son, por ejemplo, los átomos de cloro, fluor, bromo o yodo.

25. Es natural que en los productos de partida, que conducen a sistemas cíclicos extremadamente tensados, la reacción no transcurriría en la forma deseada.

30. El procedimiento según la presente invención se puede emplear en distintos sectores de la industria químico-orgánica. Con ayuda del nuevo procedimiento se logra,

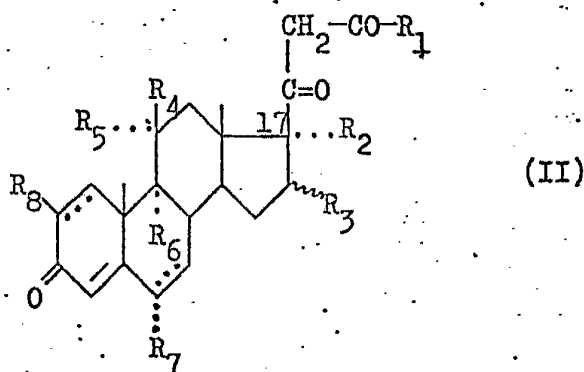


por ejemplo, la obtención de compuestos β -dicarbonílicos, especialmente las β -dicetonas o los cetonitrilos que hasta ahora eran de difícil acceso o absolutamente inaccesibles.

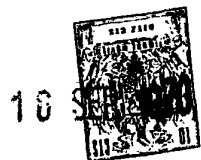
5. Los compuestos esteroides, obtenidos según el nuevo procedimiento, especialmente aquellos de la serie oestránica, androstránica, pregnánica, colánica o colestánica, son en la mayoría de los casos productos intermedios para la obtención de esteroides biológicamente eficaces.
10. En caso de que muestren las agrupaciones esenciales de los esteroides eficaces conocidos poseen también interesantes efectos farmacológicos.

En especial se refiere la presente invención a nuevos esteroides de fórmula general

15.

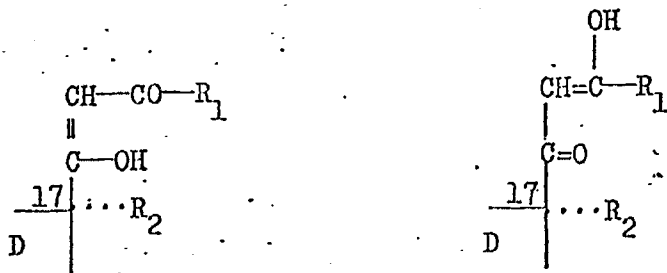


y sus derivados 19-nor saturados en la posición 1,2, así como también a los correspondientes $\Delta^{1,3,5(10)}$ -esteroides-trienos con un grupo hidroxilo libre, esterificado o ete-
rizado en la posición 3. En esta fórmula poseen los res-



tos R_1-R_8 el mismo significado como en la fórmula (I). También pueden existir enlaces dobles en las posiciones 1,2 y/o 6,7. La invención se refiere también a las correspondientes formas enólicas de las siguientes fórmulas parciales.

5.



y sus sales metálicas, especialmente sus sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas, potásicas o de litio. Sean destacadas, por ejemplo, los siguientes compuestos específicos:

10.

el 9α -fluor- 16α -metil- 11β , 17α -dihidroxi-21-acetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion, el 6α -fluor- 16α -metil- 11β , 17α -dihidroxi-21-acetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion, el $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 16α -metil- 11β 17α -dihidroxi-21-acetil-

15.

-pregna-1,4-dien-3,20-dion, el $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -trihidroxi-21-acetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonido, el 6α -fluor- 16α -metil- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-21-trimetilacetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion, el $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 16α -metil- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-21-trimetilacetil-pregna-1,4-dien-

20.

-3,20-dion, el 9α -fluor- 16α -metil- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-21-trimetil-acetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion y el $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -trihidroxi-21-trimetilacetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonido.



5. Estos nuevos esteroides poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, además de un efecto timolítico e inhibidor suprarrenal, especialmente un efecto anti-inflamatorio, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en la rata, en el ensayo de gránulo de cuerpo extraño. Además muestran una eficacia anti-leucémica.

10. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como análogos de los corticosteroides, especialmente como agentes anti-inflamatorios. Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos farmacológicamente eficaces.

15. Los productos de partida, a emplear según la presente invención, son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, por reacción del correspondiente 21-haluro, -mesilato o -tisolato con un compuesto mercapto, tal como por ejemplo con ácido tioacético o ácido trimetil--tioacético o por acilización de los correspondientes compuestos 21-mercapto libres.

20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1

25. 159 mg de sulfuro 2-(p-bromo-fenil)-2-oxo-etil-butírico, disueltos en 5 cc de benceno, se mezclan con 520 mg de trifenilfosfina y 0,10 cc de solución 0,93-N de terc. amilato potásico en benceno y, bajo nitrógeno se calienta durante 13 horas a 70°. Después se recoge en éter, se lava con solución acuosa al 3 % de ácido clorhí-

30.



drico y con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se cromatografía en gel de sílice. Se eluye con hexano-éter (50:1) y, después de evaporar, se obtiene el 1-p-bromofenil-1,3-dioxo-hexano, que funde a 48-49°. La dicetona se encuentra, según la RMN, prácticamente totalmente enolizada.

5. El producto de partida empleado se puede obtener como sigue:

3,51 g de ácido tiobutírico se mezclan en 25 cc de éter con 5,2 cc de N-etildisopropilamina. La solución clara de la sal N-etildisopropilamónica del ácido tiobutírico se agrega a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, lentamente a una solución de 7,2 g de bromuro p-bromofenacílico en 250 cc de éter, con lo que se obtiene inmediatamente un precipitado blanco. Se deja reposar durante 1,5 horas y se filtra a través de celita, el filtrado se lava con solución acuosa enfriada con hielo al 3,5 % de amoníaco y solución al 10 % de dihidrohenofosfato potásico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en el evaporador rotativo. Se obtiene así el sulfuro 2-(p-bromofenil)-2-oxo-etil-butírfilico que, después de recristalizar en hexano a -20°, suministra agujas del p.f. 37-38°.

15. El mismo producto se obtiene también si la reacción se efectúa calentando durante 46 horas en xileno y t-butilato potásico al 14 %, o calentando durante 14 horas en benceno y t-butilato potásico al 14 % o dejando reposar durante 17 horas a temperatura ambiente en benceno y terc. amilato potásico, en cada caso en presencia de

25. trifenilfosfina.

30.



EJEMPLO 2

5. 235 mg de sulfuro butiril-2-oxo-butílico se disuelven bajo nitrógeno en 2 cc de tri-n-butilfosfina y se mezclan con 1,5 cc de solución 0,94-N de terc.amilato potásico en benceno. Se calienta bajo nitrógeno durante 2 horas a 60°, el producto se recoge en éter y la dicitona se extrae con solución acuosa al 5% de hidróxido potásico, El extracto se acidifica con ácido clorhídrico y se agita con éter, la fase orgánica se destila en el tubo esférico después de lavar con agua, secar sobre sulfato sódico y evaporar el éter. Se obtiene así el 3,5-dioxo-octano que destila a 90°C en vacío a la trompa de agua. Espectro ultravioleta (EtOH): λ_{\max} 275 nm ($\log \epsilon = 3,87$) Espectro infrarrojo (CHCl_3): 1705^m, 1610^s (ancha) etc. cm^{-1} (además de bandas más débiles, más anchas en 3100-3200 cm^{-1}).

15. Según estimación del RMN se presenta el compuesto en aproximadamente 2/3 como enol.

El producto de partida empleado en este ejemplo se obtiene como sigue:

20. 779 mg de 1-bromo-2-oxo-butano en 50 cc de éter se gotean a temperatura ambiente y bajo nitrógeno a una solución de 747 mg de ácido tiobutírico y 1,15 cc de N-etildisopropilamina en 50 cc de éter, con lo que se separa inmediatamente una precipitación blanca. Se deja reposar durante 2 horas y se filtra a través de celita. El filtrado se lava con solución acuosa al 3,5 % de amoníaco (50 cc) y solución al 10 % de dihidrogenofosfato potásico (100 cc), se seca sobre sulfato sódico y se cromatografía en gel de sílice. Con hexano-éter 50:1 se obtiene el sulfuro butiril-2-oxo-butílico líquido, incoloro.

30.



Espectro ultravioleta: (EtOH): λ_{\max} 232 nm ($\log \xi = 3,64$)
Espectro infrarrojo (CHCl₃) : 1690 cm⁻¹

5. El mismo resultado se logra si la reacción se efectúa en benceno y terc-amilato potásico en presencia de tri-n-b tilfosfina a 60-70°. La reacción se desarrolla en el transcurso de 14 horas.

EJEMPLO 3

10. Procediendo en la forma indicada en los ejemplos de arriba se obtiene, partiendo de 1,4dioxo-tetrahydro-tioperano el ciclo-penta-1,3-dion, ó de sulfuro 17-acetoxi-3-oxo- Δ^4 -andros-ten-2-il-acetífico el 2-acetil-17-acetoxi-3-oxo- Δ^4 -andros-teno, de sulfuro 3-oxo- Δ^4 -colestano-2-il-acetífico el 2-acetil-3-oxo- Δ^4 -colesteno, o de sulfuro 3-oxo-17-propioniloxi- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-2-il-acético el 2-acetil-3-oxo-17-propionil-oxi- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno del p.f. 110° (descomposición).

15.

EJEMPLO 4

20. 1,433 g (4,75 mMoles) de sulfuro 2-(p-bromo-fenil)-2-oxo-etil-butirífico se disuelven en 20 cc de benceno y se agregan los siguientes reactivos:
3,0 g (11,5 mMoles) de trifenilfosfina
1,245 g (11,7 mMoles) de perclorato de litio, anhidro
5,0 cc (36,0 mMoles) de trietilamina.

25. El recipiente de reacción se enjuaga con nitrógeno, se cierra y la mezcla heterogénea se agita durante 22 horas a temperatura ambiente (agitador magnético). Después se recoge la mezcla de reacción en una mezcla de 50 cc de éter y 20 cc de agua y se extrae con una mezcla compuesta de 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y 50 g de hielo.

30.



El extracto etérico se lava 2 veces, cada una con 50 cc de solución acuosa, saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, se filtra a través de algodón y se evapora en vacío. El residuo que queda se mezcla con 20 cc de una mezcla de benceno-hexano 1:1 y el sulfuro trifenilfosfínico precipitado se filtra en vacío. Se cromatografía entonces el residuo que se obtiene de este filtrado en 200 g de gel de sílice empleando benceno-hexano 1:1 y en cromatografía de capa delgada se comprueba la salida (empleando gel de sílice y benceno-hexano 1:1). Después de separar la trifenilfosfina en exceso en la fracción 1 se eluye el 1-p-bromo-fenil-1,3-dioxo-hexano en forma de cristales teñidos debilmente de naranja. Para su purificación se recristaliza dos veces en pentano a -30° y se obtienen así cristales blancos que se secan en vacío (0,05 mm) a temperatura ambiente. El producto funde a 49-50°.

En forma análoga se obtiene de sulfuro 2-oxobutil-butirílico el 2,4-dioxo-octano.

EJEMPLO 5

Una mezcla de 4,5 g de 9 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-mercapto-pregna-1, 4-dien-3,20-dion-21-S-acetato, 6,55 g de trifenilfosfina, 2,76 g de perclorato de litio (anhidro) y 10,7 cc de trietilamina se recubre con 100 cc de benceno. Sobre la suspensión se conduce una corriente de nitrógeno. Después de agitar durante 71 horas a 24°C se sustituye el disolvente parcialmente arrastrado por la corriente de nitrógeno, se agita durante otra media hora, se filtra en vacío y el residuo de la filtración en vacío se lava con 100 cc de benceno.



- Evaporando la solución bencénica se obtiene una mezcla de trigenilfosfina y sulfuro trifenil fosfónico, que se desecha. El residuo de filtración en vacío se introduce en un embudo separador con 50 cc de ácido clorhídrico 2-N y
5. 150 cc de hielo/agua y se extrae con cloruro metilénico. El extracto cloruro metilénico se vuelve a lavar con ácido clorhídrico y a continuación con agua. Después de evaporar la solución cloruro-metilénica en vacío a unos 35°C se obtiene un residuo cristalino que, según la comprobación en cromatograma de capa delgada, no contiene ningún
10. producto de partida. Reacción de ferricloruro: rojo-marrón. El residuo se agita entonces con 30 cc de cloruro metilénico y se filtra en vacío. El polvo cristalino incoloro se disuelve fácilmente en metanol. Para su recristalización se disuelve en poco metanol, se agrega mucho cloruro metilénico y se evapora bajo desplazamiento del metanol hasta
15. cristalizar. El 9 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-acetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion contiene 1 mol de cristal de cloruro metilénico y funde a 159-161°C bajo
20. cesión de cloruro metilénico.

La desulfuración se puede efectuar también en dimetilformamida, por ejemplo, a 70°C. Análogo a las indicaciones de arriba se puede transformar el 6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-mercapto-pregna-1,4-dien-3,20-S-acetato en el 6 α , 9 α -difluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-acetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion (reacción de fericloruro: rojo de vino).

25.

EJEMPLO 6

Una mezcla de 510 mg de 6 α , 9 α -difluor-11 β , 16 α , 17 α -trihidroxi-21-mercapto-pregna-1,4-dien-3,20-dion-

30.



5. -16,17-acetonido-21-S-acetato, 655 mg de trifenilfosfina, 276 mg de perclorato de litio (anhidro), 1,07 cc de trietil amina y 10 cc de benceno se hace reaccionar según las indicaciones en el ejemplo 5 y se elabora. El producto en bruto obtenido de la parte insoluble en benceno muestra en el cromatograma de capa delgada (sistema tolueno-acetona 4:1) producto de partida aún sin variar y se separa por cromatografía de capa delgada preparativa. La zona positiva al ferricloruro (rojo de vino) suministra, después de la extracción con cloruro metilénico-metanol 95:5, el 6 α ,9 α -difluor-11 β , 16 α , 17 α -trihidroxi-21-acetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonido que, después de disolver y precipitar en cloruro metilénico-éter, funde a 288-290° bajo descomposición.

10. Si se parte de 21-S-acilatos superiores del mencionado mercapto-esteroide, por ejemplo, del pivalato, oenantato, valerianato, capromato o undecilenato, se obtienen los correspondientes compuestos 21-acílicos.

EJEMPLO 7

20. Si el procedimiento del ejemplo 6 se aplica en los esteroides de partida mencionados a continuación se obtienen los productos de procedimiento mencionados a la derecha:

<u>Productos de partida</u>	<u>Productos finales</u>
6 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 α - -dihidroxi-21-mercapto-pregna- -1,4-dion-3,20-dion-21-S-trimetil acetato	6 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-trime- tilacetil-pregna-1,4-dien- -3,20-dion
6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-mercapto-pregna-	6 α ,9 α -difluor-16 α -metil- -11 β , 17 α -dihidroxi-21-



5. -1,4-dien-3,20-dion-21-S-trimetilacetil-pregna-1,4-dien-3,20-dion
-trimetilacetato
- 9 α -fluor-16 α -metil-11 β , 9 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17 α -di-17 α -dihidroxi-21-mercap- hidroxi-21-trimetilacetil-preg-
to-pregna-1,4-dien-3,20- na-1,4-dien-3,20-dion
-dion-21-S-trimetil-aceta-
to
10. 6 α , 9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α -6 α , 9 α -difluor-11 β , 16 α ,17 α -tri-
trihidroxi-21-mercapto-preg hidroxi-21-trimetil-acetil-preg
na-1,4-dien-3,20-dion-16,17- na-1,4-dien-3,20-dion-16,17-
-acetonid-21-S-trimetilace- -acetonido
tato
- EJEMPLO 8.
15. Si el procedimiento del ejemplo 6 se aplica a los
productos de partida mencionados a continuación se obtienen
los siguientes productos finales:
- 17 α -hidroxi-21-mercapto- 17 α -hidroxi-21-acetil-pregn-4-
pregn-4-en-3,20-dion-21- -en-3,20-dion
-S-acetato
20. 9 α -fluor-16 α -metil-11 β 9 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17 α -
17 α -dihidroxi-21-mercapto- -dihidroxi-21-acetil-pregn-4-
-pregn-4-en-3,20-dion- -en-3,20-dion
21-S-acetato
25. 6 α ,9 α -difluor-16 α -metil- 6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-11 β ,
11 β ,17 α -dihidroxi-21-mer- 7 α -dihidroxi-21-acetil-pregn-
capto-pregn-4-en-3,20-dion- -4-en-3,20-dion
-21-S-acetato



- 3-metoxi-17 α -hidroxi-21-mercapto-pregna-1,3,5 (10)-trien-20-on-21-S-acetato 3-metoxi-17 α -hidroxi-21-acetil-pregna-1,3,5 (10)-trien-20-on
- 5. 17 α -hidroxi-21-mercaptopregna-4-en-3,20-dion-21-S-acetato 17 α -hidroxi-21-acetil-pregna-4-en-3,20-dion
- 10. 9 α -fluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-mercaptopregna-1,4-dion-3,11,20-trion-21-S-acetato 9 α -fluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetil-pregna-1,4-dion-3,11,30-trion

EJEMPLO 9

15. Una mezcla de 3 g de 17 α -hidroxi-21-mercaptopregna-4-en-3,20-dion-21-S-acetato, 4,8 g de trifenilfosfina, 2,07 g de perclorato de litio pulverizado (anhidro), 8,02 cc de trietilamina l 100 cc de benceno se hierve bajo corriente de nitrógeno durante 3 horas bajo reflujo y agitación. Después de enfriar se elabora según las indicaciones en el ejemplo 5. El 17 α -hidroxi-21-acetil-pregna-4-en-3,20-dion funde, después de recristalizar en acetona-cloruro metilénico, a 171-173°.

EJEMPLO 10

25. 1,9 g de sulfuro 2-etoxi-2-oxo-etil-butírfilico en 50 cc de benceno se mezclan con 2,62 g de trifenilfosfina y 21 cc de solución 0,48-molar de tec.amilato potásico en benceno y se calienta, bajo nitrógeno, durante 2 horas en el baño de aceite a 50°. La mezcla de reacción se vierte sobre 10⁰ cc de agua de hielo + 1 cc de ácido clorhídrico concentrado, se extrae con 100 cc de cloruro metilénico y la fase orgánica se lava una vez con 100 cc de solución acuosa,



saturada, de bicarbonato sódico y una vez con 100 cc de solución acuosa, saturada, de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en el evaporador rotativo (40°C).

5. El residuo verdoso, líquido-cristalino, se extrae dos veces, cada una con 50 cc de hexano, el extracto se filtra a través de un filtro de vacío de cristal y se evapora en el evaporador de rotación. El residuo se cromatografía en 30 g de gel de sílice con benceno. La fracción que contiene el 1-etoxi-1,3-dioxohexano se destila en el tubo esférico con lo que el ceto-éster obtiene a 105-110°C bajo 10 mm de presión como líquido incoloro. Después de volver a destilar en el tubo esférico bajo 10 mm de presión, hierve el éster a 100-105°C. Espectro ultravioleta (etanol) 248 nm ($\log \epsilon = 3.008$).

10. El producto de partida se puede obtener de ácido tiobutírico y bromoacetato de etilo en éter, en presencia de trietilamina, a temperatura ambiente.

EJEMPLO 11

20. 5,3 g de sulfuro 2-oxo-butil-butirílico se diluyen con 50 cc de benceno y se agregan los siguientes reactivos:

30 cc de tributilfosfina
10 g de perclorato de litio anhidro
50 cc de trietilamina

25. La mezcla se agita durante 3 días bajo nitrógeno a temperatura ambiente, después se extrae con un total de 500 cc de lejía potásica acuosa al 5 %, enfriada con hielo, en 5 porciones, el extracto se separa rápidamente por filtración del precipitado blanco a través de celita y el

- 30.



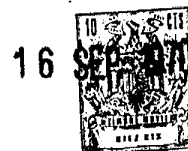
- filtrado se acidifica con ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo. Se extrae tres veces, cada una con 200 cc de éter y después de la elaboración usual (lavado con solución saturada de sal común) y cromatografía en gel de sílice con pentano-éter (1:1) se obtiene el 3,5-dioxooctano como un líquido que hierve, en vacío a la trompa de agua de 12 mm, a 63-70° (punto de ebullición a 724 mm = 199°). Espectro ultravioleta del producto purificado por cromatografía en gel de sílice con benceno-hexano (10:1) y nueva destilación en el tubo esférico: (etanol) 274 nm ($\log \xi = 4.01$).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 12

- 2,37 g de sulfuro 1-metil-2-etoxi-2-oxo-etil-butírico se vierten en 50 cc de sulfuro dimetílico secado, el recipiente de reacción se enjuaga con nitrógeno y en ello se disuelven 8 g de trifenilfosfina. Después se mezcla con 27 cc de solución 0,37 molar de terc.amilato de potasio en benceno y, bajo nitrógeno, se calienta durante 4 horas en el baño de aceite de 50°. Se vierte sobre 200 cc de agua de hielo + 0,1 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrae dos veces, cada una con 80 cc de cloruro metilénico. El extracto se lava 4 veces, cada una con 100 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca y se evapora.
- 15.
- 20.

- Se cromatografía en gel de sílice y con benceno-éter (10:1) se eluye el 1-etoxi-1,3-dioxo-2-metil-hexano que destila en el tubo esférico, bajo 12 mm de presión, a unos 85-105° (p.eb. del producto limpiado cromatográficamente en gas, a presión normal, unos 220°), espectro ultravioleta (etanol) 257 nm ($\log \xi = 2,750$)
- 25.

- El producto de partida se puede obtener de ácido
- 30.



tiobutírico y α -bromopropionato de etilo en presencia de trietilamina por calentamiento en éter.

EJEMPLO 13

5. Se sustituye en el preparado del ejemplo 11 el tioéster allí empleado por sulfuro 1-metil-2-oxo-propil-butírico y la mezcla se deja reaccionar como allí, a temperatura ambiente. La mezcla se agita, después de diluir con éter, bajo enfriamiento con ácido clorhídrico diluido (37 cc de ácido clorhídrico concentrado + 100 cc de agua).
10. Se desecha la fase acuosa y la fase etérea se extrae 10 veces, cada una con 100 cc de lejía potásica acuosa al 37 % (enfriada con hielo), se retira el precipitado blanco por filtración a través de lana de cristal y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Los extractos acuosos reunidos se extraen con 1,5 l de éter en 2 porciones, se seca y se evapora. El residuo líquido se filtra a través de 30 g de gel de sílice con penteno-éter (1:1). Después de retirar el disolvente se obtiene un líquido que en el tubo esférico destila, bajo 10 mm de presión, a unos 100°.
15. Este representa el 2,4-dioxo-3-metil-hepteno. Espectro ultravioleta del producto limpiado cromatográficamente en gas (etanol) 90 nm ($\log \epsilon = 3,40$) P.eb. a presión normal 205°.

25. El mismo producto se obtiene si 348 mg del tioéster mencionado, en 5 cc de benceno, se mezcla con 1,57 g de trifenolfosfina, se agregan 5,4 cc de una solución 0,37-molar de terc.amilato de potasio en benceno y la mezcla se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Después se diluye con éter, se agita con mezcla enfriada con hielo de 0,2 cc de ácido clorhídrico concentrado y 20 cc de agua.
- 30.

16 SEP 1974



5. Después de lavar la fase etérica con solución saturada de cloruro sódico, secar sobre sulfato sódico y evaporar queda un aceite del que se separan cristales. Se diluye con benceno, se filtra y el filtrado se cromatografía en 30 g de gel de sílice. Con benceno se eluye trifenilfosfina y sulfuro trifenilfosfínico, con benceno-éter (10:1) la dicetona deseada, que en tubo esférico destila, bajo 10 mm de presión, a 80°.

10. El producto de partida se obtiene, análogo a la forma descrita en los ejemplos anteriores, de ácido tiobutírico, 2-bromobutanona-3 y trietilamina en éter.

EJEMPLO 14

15. 442 g de sulfuro 2-oxobutil-butírico en 2 cc de acetonitrilo se agregan a 259 mg de bromuro de litio anhidro. Se calienta hasta que se ha formado una solución homogénea, la mezcla de reacción se enjuaga con nitrógeno y se agregan 2,2 cc de bis-(dimetilaminopropil)-fenilfosfina. La solución se calienta bajo agitación en corriente de nitrógeno durante 17 horas en el baño de aceite de 70°. Se forma un precipitado blanco, espeso. La mezcla de reacción, 20. enfriada a 0°, se mezcla con una mezcla de 10 cc de agua de hielo y 1,3 cc de ácido clorhídrico concentrado con lo que el precipitado se disuelve. La solución se extrae 4 veces, cada una con 10 cc de una mezcla de éter-cloruro 25. metilénico (5:1), se seca sobre cloruro de calcio y el disolvente se retira en el evaporador rotativo a temperatura ambiente. El residuo se destila en el tubo esférico bajo 10 mm de presión. El 3,5-dioxooctano destila a una temperatura del baño de 90-105°. Espectro ultravioleta (etanol) 276 nm (log ϵ =3,91). 30.



EJEMPLO 15

5. Cuando en el preparado del ejemplo 14 el tioéster allí empleado se sustituye por el sulfuro 1-metil-2-oxo-propil-butirílico del ejemplo 13 y la reacción se efectúa durante 7 horas a una temperatura del baño de 82°, entonces se obtiene el 2,4-dioxo-3-metil-heptano que, en el tubo esférico bajo 12 mm de presión, destila a 90-130°.

10. Al volver a destilar en el tubo esférico se obtiene el producto a 100° bajo una presión de 12 mm. Espectro ultravioleta (etanol) 212 nm ($\log \xi = 3,43$).

EJEMPLO 16

15. Se disuelven 840 mg de la sal sódica del ácido tiofórmico en 40 cc de acetona, se agregan 1,510 g de 1-bromoetil-metil-cetona y la mezcla se calienta durante 1 hora en el baño de aceite a 40°. Se filtra entonces a través de celita, el disolvente se retira en el evaporador rotativo y el sulfuro 1-metil-2-oxo-propil-formílico obtenido se desulfura directamente como sigue:

20. 1,48 g de tioéster en bruto se diluyen con 15 cc de acetonitrilo y se agregan los siguientes reactivos.

0,5 g de trifenilfosfina

1,07 g de perclorato de litio, anhidro

4 cc de trietilamina.

25. La mezcla se calienta bajo nitrógeno durante 6 horas a 50° (agitador magnético). Después se agregan 30 cc de éter, se filtra a través de celita, el residuo de filtración sólido se agita con cloruro metilénico y con ácido clorhídrico acuoso, nuevamente se extrae con cloruro metilénico y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en el evaporador rotativo. Se ob-

30.



tiene así como residuo cristalino el α -metil- β -oxo-butir-
aldehído en bruto que se limpia por sublimación en el tu-
bo esférico (10 mm de presión, temperatura del baño unos
110°). p,f, 72-73°.

5. Espectro infrarrojo 1650/1590 cm^{-1} ; espectro ultra-
violeta λ_{max} 254 nm (en etanol).

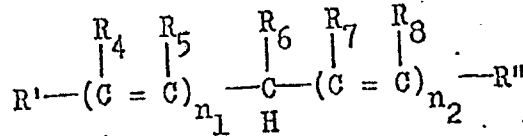
- N O T A -

10. Descrita suficientemente la naturaleza del in-
vento 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, siendo lo
que constituye la esencia del referido invento. Se ha
15. presentado en Suiza con los siguientes nos: 14117/69 de
18 de septiembre de 1969, 14957/69 de 3 de octubre de
1969, 16345/69 de 3 de noviembre de 1969, 19244/69 de
24 de diciembre de 1969, 3286/70 de 6 de marzo de 1970,
acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden
20. los Convenios Internacionales, por lo que se solicita
una Patente de Invención por 20 años, en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DICARBONI-
LICOS., caracterizándose por lo siguiente:



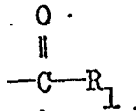
Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos dicarbonílicos, de fórmula general



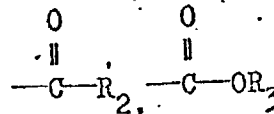
en la que R' significa un grupo

5.



o -C≡N

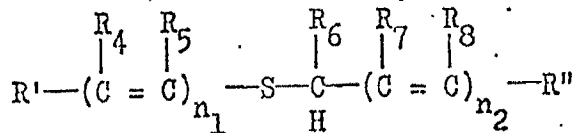
y R'' significa un grupo



o -C≡N,

y donde R₁, R₂ y R₄-R₈ significan, en cada caso, hidrógeno o un resto orgánico, pudiendo también dos o más de los restos orgánicos en los símbolos R₁, R₂, R₄-R₈ estar enlazados entre sí a anillos de 4 miembros como mínimo, y n₁ y n₂ representan los números 0, 1 ó 2, caracterizado porque un sulfuro de fórmula

10.



15.

o sus tautómeros, donde n₁, n₂, R₁-R₈ tienen el signifi-



cado arriba indicado, se hacen reaccionar con bases que son lo suficientemente fuertes para desprotonizar los grupos metilénicos que llevan S y, en caso dado en presencia de un compuesto tiófilo.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como bases se emplean bases inorgánicas fuertes.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como bases inorgánicas fuertes se emplean alcoholatos alcalinos o alcalinotérreos.
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como bases inorgánicas fuertes se emplea terc.-O-amilato o -butilato potásico.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto tiófilo se emplean derivados orgánicos de fósforo trivalente.
15. 6.-Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como derivados de fósforo trivalente se emplean fosfinas, especialmente las tri-aril- ó tri-alquil-fosfina.
20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como derivados de fósforo trivalente se emplea la tri-fenil-fosfina o la tri-n-butil-fosfina.
- 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como derivados de fósforo trivalente se emplea una tri-(di-alquilo inferior-amino)-fosfina, especialmente la tri-(dimetilamino)-fosfina.
25. 9.-Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se emplean productos de partida en los que los restos orgánicos de los símbolos R_1 - R_8 son
- 30.



uno o varios de los restos siguientes:

5. a) un resto hidrocarburo acíclico, que lleva una cadena de carbono recta o ramificada,
b) un resto hidrocarburo alicíclico, mono- o polinuclear, saturado o sin saturar,
c) un resto hidrocarburo aromático, mono- o polinuclear,
d) un resto aralquilo o aralquenilo, mono- o polinuclear,
e) un resto heterocíclico mono- o polinuclear.

10. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque se emplean productos de partida en los que dos o más de los restos orgánicos de los símbolos R_1 , R_2 , R_4 - R_8 están unidos entre sí a restos hidrocarburo saturados o insaturados, con 2 miembros como mínimo.

15. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se emplean productos de partida que se derivan de esteroides cuyo grupo oxo-o sulfuro se encuentre en el esqueleto del anillo esteroide.

20. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se emplean productos de partida que se derivan de esteroides cuyo grupo oxo y/o sulfuro se encuentran en una cadena lateral.

25. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque se emplean productos de partida en los que n_1 y n_2 significan cero.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10 y 13, caracterizado porque como producto de partida se emplea sulfuro 2-(p-bromo-fenil)-2-oxo-acetil-butirílico.

30. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones



- 1-10 y 13, caracterizado porque como producto de partida se emplea sulfuro butiril-2-oxo-butílico.
- 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10 y 13, caracterizado porque como producto de partida se emplea 1,4-dioxo-tetrahidro-tipirano.
5. 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8 y 11-12, caracterizado porque como producto de partida se emplea sulfuro 17-acetoxi-3-oxo- Δ^4 -androstano-2-il-acetílico.
10. 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8 y 11-12, caracterizado porque como producto de partida se emplea sulfuro 3-oxo- Δ^4 -colestano-2-il-acetílico.
15. 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8 y 11-12, caracterizado porque como producto de partida se emplea sulfuro 3-oxo-17-propioniloxi- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno-2-il-acetílico.
20. 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 5-18, caracterizado porque como bases se emplean bases orgánicas.
- 21.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se emplea una amina alifática.
- 22.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque se emplea una trialquilo inferior-amina.
25. 23.- Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque se emplea trietilamina.
- 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque el tratamiento con la base orgánica se efectúa en presencia de una sal de litio de

10 SEP 1970

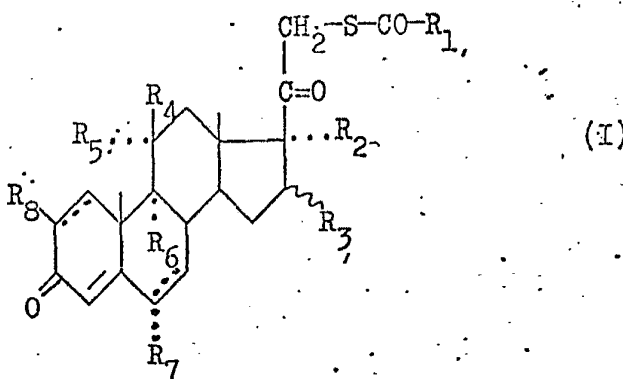
un ácido inorgánico fuerte.

25.- Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque se emplea un haluro de litio.

5. 26.- Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque se emplea perclorato de litio.

27.- Procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado porque se emplea trietilamina en presencia de perclorato de litio.

10. 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, 12, 13 y 20-27, caracterizado porque como productos de partida se emplean compuestos S-acilo de 21-mercaptoesteroides de fórmula general



15. en la que R_1 significa un resto hidrocarburo sustituido o sin sustituir, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado, R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterificado, en la posición α ó β , o un grupo metilo, R_2 y R_3 juntos significan un grupo alquilideno- o cicloalquilideno-dióxido, R_4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo hidroxilo libre o esterificado, R_5 significa un átomo de hidrógeno o junto con R_4 también un grupo oxo, R_6 significa un átomo de hidrógeno o un

20.



5. átomo de halógeno y R₄ junto con R₆ significa un enlace doble o un grupo epoxi y R₇ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halógeno, y en los cuales también en las posiciones 1,2- y/o 6,7 pueden estar presentes ulteriores enlaces dobles, y R₈ significa hidrógeno o, siempre que exista un enlace doble en las posiciones 1,2, hidrógeno o cloro.

10. 29.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como producto de partida se emplea 9 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 β -dihidroxi-21-mercapto-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-S-acetato ó -21-S-trimetilacetato.

15. 30.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como producto de partida se emplea 6 α -fluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-mercapto-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-S-acetato ó -21-S-trimetilacetato.

20. 31.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como producto de partida se emplea 6 α , 9 α -difluor-16 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-mercapto-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-S-acetato ó -21-S-trimetilacetato.

25. 32.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como producto de partida se emplea 6 α , 9 α -difluor-11 β , 16 α , 17 α -trihidroxi-21-mercapto-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-S-acetato ó -21-S-trimetilacetato.

33.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como producto de partida se emplea un com-

16 SEP 1970

puesto 19-nor, saturado en la posición 1,2, correspondiente a la fórmula I.

5. 34.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como producto de partida se emplea un Δ 1,3,5 (10)-esteroid-trieno, correspondiente a la fórmula I, con un grupo hidroxilo en la posición 3 libre, esterificado o no esterificado.

10. 35.- Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque como producto de partida se emplea 17 α -hidroxio-21-mercapto-19-nor-pregn-4-en-3,20-dion-S-acetato.

15. 36.- Procedimiento según la reivindicación 34, caracterizado porque como producto de partida se emplea 3-metoxi-17 α -hidroxio-21-mercapto-pregna-1,3,5(10)-trien-20-S-acetato.

37.-Procedimiento para la obtención de compuestos dicarbonílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 31 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 SEP. 1970

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmador F. Hernández Ruiz