



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>486325</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			<b>26 NOV. 1979</b>		

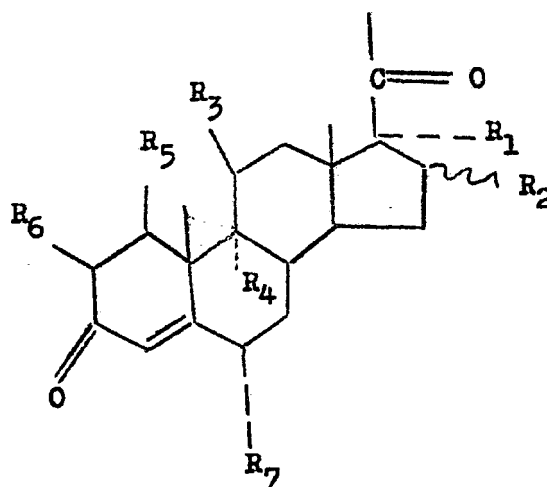
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
<b>78 33959</b>	<b>1 DICIEMBRE 1.978</b>	<b>FRANCIA</b>
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<b>C07J 7/00</b>	
54 TITULO DE LA INVENCION		
<b>"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ESTEROIDE".</b>		
71 SOLICITANTE (S)		
<b>SIPSY</b>		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
<b>AVRILLE (Francia), Route de Beaucausé.</b>		
72 INVENTOR (ES)		
<b>Don Diéran Robert TOROSSIAN, y Don Gilbert Gustave AUBARD.</b>		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
<b>JULIO DE PABLOS ARRIBAS.</b>		
<b>(P. 3.813, A-B). (Réf.: 36 203).</b>		

La presente invención se refiere a los esteroides y, más particularmente, a los procedimientos de preparación industriales de esteroides intermedios, preciosos para la preparación de compuestos farmacológicamente activos.

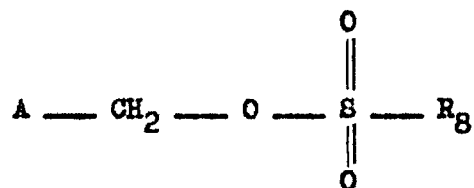
- 5.- Se sabe preparar un esteroide de fórmula:  $A - CH_2 - S - CO - R$  en la cual R es alcoholo, cicloalcoholo, arilo, aralcoholo o alcoholarilo y A es el radical esteróidico monovalente de fórmula:

10.-



15.-

- 20.- sulfonando un alcohol de fórmula  $A - CH_2 - OH$  por un agente de sulfonación de fórmula  $(R_8 SO_2)_n - Y$  en la cual  $R_8$  es un radical hidrocarbonado saturado monovalente e Y es oxígeno cuando n es igual a 2, pero es un halógeno cuando n es igual a 1, en un medio de puesta en solución o en suspensión en presencia de un exceso estequiométrico de una amina para obtener un sulfonato fórmula:



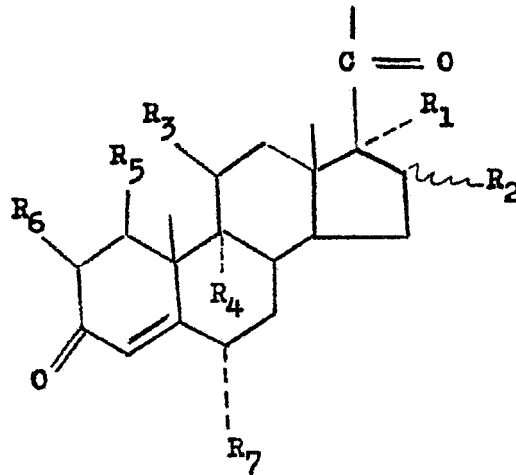
- que se aísla, luego se tiocarboxila por reacción en un disolvente, tal como acetona, sobre un S-tiocarboxilato de fórmula: M-S-CO-R en la cual M es un metal alcalino o un radical monovalente de trialcoholamina inferior.
- Los rendimientos son a menudo mediocres. Las duraciones de síntesis, que comprenden las de reacción y de aislamiento del sulfonato intermedio y del tioéster producido, son de al menos 30 horas.
- El invento remedia estos inconvenientes permitiendo obtener rendimientos superiores a 80% y que alcanzan normalmente el 90% en duraciones totales de síntesis del orden, a veces, de 5 horas y de 3 a 4 horas solamente.
- La solicitante, en efecto, ha tenido la idea de suprimir el paso del aislamiento del sulfonato intermedio ejecutando las dos reacciones de sulfonación y de tiocarboxilación en el mismo medio o disolvente. Pero ha tropezado con dificultades inesperadas tanto en la elección del disolvente como en las condiciones de reacción. Parece, en efecto, que no se obtienen resultados interesantes dando un rendimiento y una pureza satisfactorios del producto más que si el disolvente es acetona o dimetilformamida. Los disolventes de naturaleza muy próxima, tales como la metiletilcetona, por ejemplo, no dan resultados convenientes. Y éstos, además, son tributarios de condiciones inesperadas en relación con el agente sulfonante y el fijador del ácido. El agente sulfonante debe ser alifático y el fijador de ácido debe ser una trialcoholamina inferior. Por razones que no se han aclarado, el empleo de compuestos heterocí-

clicos, tales como la piridina, y clásicos, no obstante, en la técnica anterior, o de compuestos aromáticos, como los tosilatos, también clásicos, en medio disolvente acetónico o en dimetilformamida, impide el buen desarrollo de la síntesis e incluso

5.- so inhibe la reacción de sulfonación.

El invento, por tanto, tiene por objeto un procedimiento de preparación de un esteroide de fórmula A - CH<sub>2</sub> -S-JOR en la que R es alcoholo, cicloalcoholo, arilo, aralcoholo o alcoholarilo y A es el radical esteróidico monovalente de fórmula:

10.-



15.-

en la cual:

20.- R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo,

R<sub>2</sub> es hidrógeno o un radical alfa-metilo o beta-metilo,

R<sub>3</sub> es hidroxilo o carbonilo,

R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor,

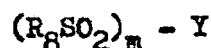
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son, cada uno, hidrógeno, o forman juntos un enlace su-

25.- plementario de valencia entre los átomos de carbono que los llevan,

R<sub>7</sub> es hidrógeno o flúor,

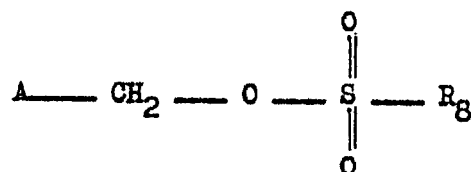
según el cual se sulfona un alcohol de fórmula A - CH<sub>2</sub> OH por un agente de sulfonación de fórmula:

30.-



en la cual  $R_8$  es un radical hidrocarbonado monovalente saturado, e Y es oxígeno cuando n es igual a 2, pero es un halógeno cuando n es igual a 1, en un medio de puesta en solución o en suspensión en presencia de un exceso estequiométrico de una

5.- amina para obtener un sulfonato de fórmula



10.- que se S-tiocarboxila por reacción sobre una solución en acetona o en dimetilformamida de un tiocarboxilato de fórmula



en la cual M es un metal alcalino o un radical trialcoholamina, caracterizado porque consiste en efectuar la sulfonación en el

15.- mismo medio que el utilizado para la S-tiocarboxilación, por un agente de sulfonación cuyo radical  $R_8$  es alifático y en presencia, como fijador de ácido, de una trialcoholamina inferior, y en efectuar la S-tiocarboxilación poniendo la solución o suspensión de sulfonato intermedio directamente en contacto con la  
20.- solución de S-tiocarboxilato, sin aislamiento intermedio del sulfonato.

La expresión "radical alcoholo" engloba especialmente los radicales de  $C_1$  a  $C_9$  tanto lineales como ramificados como los radicales metilo, etilo, propilo, t-butilo, pentilo, hexilo,

25.- heptilo, octilo y nonilo; la expresión "cicloalcoholo" reagrupa especialmente grupos cíclicos saturados monovalentes en  $C_3$  a  $C_7$ , como los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo; la expresión "arilo" se extiende especialmente a los radicales aromáticos carbocíclicos monocíclicos  
30.- cos que pueden estar eventualmente sustituidos por átomos de

halógeno, radicales alcohilo o radicales alcoxi inferiores ( $C_1$  a  $C_6$ ). Estos radicales aromáticos pueden ser, por ejemplo, fenilo, etoxifenilo, clorofenilo, fluorofenilo, estando los substituyentes del núcleo fenilo en posición orto, meta o para, al paso que las expresiones "alcohilarilo" y "aralcohilo" se deducen de las definiciones precedentes, dadas para las expresiones "alcohilo" y "arilo".

En el procedimiento según el invento se sulfona primero un alcohol de fórmula  $A - CH_2 OH$  por un agente de sulfonación ( $R_3SO_2$ )<sub>n</sub>-Y. Es necesario que  $R_3$  sea alifático.  $R_3$  es especialmente alcohilo inferior lineal o ramificado ( $C_1 - C_{12}$ ) y en particular metilo, etilo, propilo, isorpropilo, butilo, pentilo. Cuando Y es halógeno, es con preferencia, cloro o bromo. El agente sulfonante más corriente es el metanosulfocloruro.

Se efectúa la sulfonación empleando un exceso estequiométrico del agente sulfonante con relación al alcohol, especialmente de 1,1 a 3 moles y, mejor, 1,25 a 1,75 moles de agente sulfonante por un mol del alcohol operando en un agente de puesta en suspensión o en solución. Este agente es acetona o dimetilformamida que se utiliza en exceso, por ejemplo a razón de 3 a 15 litros por mol de alcohol empleado.

Se añaden al medio de reacción en suspensión de 1 a 5 moles y, mejor, de 2,5 a 3,5 moles de una trialcoholamina inferior que sirve de fijador de ácido por mol de alcohol. Cada porción alcohólica de este amina tiene de 1 a 9 átomos de carbono, y, mejor, de 2 a 9 átomos de carbono. Puede ser especialmente trietilamina o tributilamina, recomendándose menos la trimetilamina. Se ha comprobado que las aminas cicloalcohólicas, alcohólicas normales y heterocíclicas, especialmente la piridina, no convienen en la práctica, porque los rendimientos

finales obtenidos, si la reacción tiene lugar, son limitados y no alcanzan los valores elevados que se buscan.

Se efectúa la primera fase de sulfonación de preferencia entre -5 y +10° durante unos 5 minutos a 1 hora y media apro-

- 5.- ximadamente añadiendo el agente sulfonante a la suspensión que comprende el alcohol, el fijador de ácido y la acetona o la dimetilformamida y manteniendo la agitación durante toda la duración de la reacción, incluso durante la introducción del agente sulfonante. Se obtiene, en su caso después de filtra-
- 10.- ción de un insoluble, una solución de alcohilsulfonato de esteroide en acetona o en dimetilformamida.

Para efectuar la etapa de S-tiocarboxilación se emplea directamente la solución obtenida en la etapa precedente sin aislamiento intermedio del sulfonato formado. A este efecto,

- 15.- se puede formar un S-tiocarboxilato de metal alcalino o de trialcoholamina por reacción, en medio cetónico o en medio de dimetilformamida, según que se haya elegido uno u otro de estos medios para efectuar la etapa de sulfonación precedente, de un ácido o anhídrido S-tiocarboxílico sobre un alcoholato
- 20.- de metal alcalino o de trialcoholamina, teniendo cada porción alcohólica de esta amina de 1 a 6 átomos de carbono, y, mejor, de 1 a 4 átomos de carbono.

El S-tiocarboxilato formado responde a la fórmula



- 25.- en la cual M es el metal alcalino, especialmente sodio y potasio o el radical que se derive de la trialcoholamina.

- Los S-tioácidos utilizados para preparar los S.tiocarboxilatos pueden ser ácidos alifáticos que comprendan de 2 a 10 átomos de carbono y cuya cadena puede ser recta o ramificada,
- 30.- o ácidos aromáticos.

Más particularmente, estos ácidos pueden ser los ácidos S-tioacético, S-tiopropiónico, S-tiobutírico y S-tioisobutírico, S-tiopiválico, S-dimetil 3,3 butanotioico, S-heptanotioico, S-decanotioico, así como los ácidos S-pentanotioico, S-metil-2-butanotioico, S-metil-3-butanotioico, S-hexanotioico, S-metil-4-pentanotioico, S-etil-2-butanotioico, S-octanotioico, S-etil-2-hexanotioico y S-nonanotioico. Los ácidos aromáticos son, más particularmente, el ácido S-tiobenzóico y los ácidos p-fluoro o p-cloro S-tiobenzóico.

La cantidad de acetona o de dimetilformamida es, en general, de 1,3 a 10 litros y, mejor, de 1,5 a 5 litros y, mejor, aún, de 1,5 a 2 litros por 1 mol de S.tioácido.

En general, se disuelve el S-tioácido en el disolvente, luego se enfría la solución obtenida por debajo de 50°, especialmente a 0° aproximadamente, antes de añadir en algunos minutos, por ejemplo en 5 a 30 minutos, el alcoholato en cantidad estequiométrica. Se mantiene la solución a esta temperatura durante 1/2 hora a 2 horas. Esta preparación separada del S-tiocarboxilato puede efectuarse en el mismo tiempo en que se efectúa la sulfonación y no se aumenta por tanto la duración de la síntesis.

Se reúnen luego las soluciones o la solución y la suspensión en acetona o dimetilformamida que proceden, respectivamente, de las etapas de sulfonación y de preparación de un S-tiocarboxilato, por ejemplo, vertiendo el S-tiocarboxilato en solución en 5 a 30 minutos en el sulfonato en solución o en suspensión.

Se llevan las soluciones reunidas durante 1 a 3 horas por encima de 15°, especialmente 20-25° aproximadamente, luego se precipita por adición de agua y se aísla de manera clásica el S-tioéster así preparado.

Los productos aislados son, generalmente, de una pureza muy satisfactoria; en la mayoría de los casos una sola cristalización en un disolvente apropiado permite obtener un producto de una pureza conforme para una utilización terapéutica.

5.- Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento según el invento.

#### EJEMPLO 1

##### Etapa 1

10.- 500 gramos (1,385 moles) de trihidroxi-11 beta, 17,21 pregneno 4 diona-3,20 son puestos en suspensión en 3,75 litros de acetona; luego se añaden 421 gramos (4,150 moles) de trietilamina.

15.- La mezcla es enfriada a 0° y se añaden con agitación, a una temperatura comprendida entre 0 y 5°, en una hora, aproximadamente, 238 gramos (2,075 moles) de metanosulfocloruro en solución en 1,25 litros de acetona.

20.- Se mantiene luego la agitación durante 45 minutos y después se filtra la solución de reacción. El insoluble, lavado con 0,5 litros de acetona es eliminado; la solución acetónica amarilla clara que contiene el metanosulfonato de dihidroxi-11beta, 17 pregneno 4 diona-3,20 ilo-21 se emplea tal cual en la etapa siguiente.

##### Etapa 2

25.- Por lo demás, y paralelamente a la etapa 1, se introducen en un reactor apropiado 2,5 litros de acetona y luego 196 gramos (1,66 moles) de ácido S-tiopiválico.

La solución es enfriada a 0° y luego se introducen en unos 15 minutos aproximadamente 89,5 gramos (1,66 moles) de metilato de sodio, manteniendo una temperatura inferior a 5°.

30.- Se mantiene durante una hora a esta temperatura y luego

la solución acetónica obtenida en la etapa precedente es introducida en unos 15 minutos.

El medio de reacción es llevado luego progresivamente a 20° en 30 minutos aproximadamente y mantenido una hora a esta temperatura.

Se añade luego a la suspensión 1 litro de agua desmineralizada y el insoluble se disuelve rápidamente, luego se añaden de nuevo en 30 minutos aproximadamente 4,4 litros de agua desmineralizada para precipitar el producto bruto.

10.- La agitación es mantenida 30 minutos y el 5-tiopivalato de dihidroxi-11beta, 17 dioxo-3,20 pregnen-4 ilo-21 bruto se filtra y se lava con agua.

Después de secar al vacío a 50° se obtienen 525 gramos (rendimiento = 82,3%) de producto que se cristalizan en etanol absoluto hirviente para dar, después de secar, 490 gramos (rendimiento final = 77%) F = 225°, de producto cuyas normas analíticas corresponden a las exigencias de la utilización terapéutica. La síntesis ha durado 5 a 6 horas.

#### EJEMPLO 2

20.- Etapas 1

100 gramos (0,254 moles) de trihidroxi-11beta, 1721 fluoro-9alfa metil-16alfa pregneno-1,4diona-3,20 y 77,1 gramos (0,762 moles) de trietilamina son puestos en suspensión en 0,75 litros de acetona. La suspensión es enfriada a 0° y se añaden en 10 minutos aproximadamente, a una temperatura comprendida entre 0 y +5, 66,2 gramos (0,380 moles) de anhídrido metanosulfónico en solución en 0,25 litros de acetona.

Se obtiene una solución que se mantiene con agitación a 0° aproximadamente durante 45 minutos.

30.- La solución amarillo claro que contiene el metanosulfonato

de dihidroxi-11beta,17 fluoro-9alfa metil-16alfa pregnadieno-1,4 diona-3,20 ilo-21 se emplea tal cual en la etapa siguiente.

### Etapa 2

5.- Paralelamente a la etapa precedente se introducen en un reactor apropiado 0,5 litros de acetona y 43,75 gramos (0,280 moles) de ácido S-p.fluorotiobenzoico. Después de enfriamiento a 0°, se introducen en 15 minutos aproximadamente en la solución 15,15 gramos (0,280 moles) de metilato de sodio manteniendo la temperatura inferior a 5°. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación 30 minutos aproximadamente a 5° y luego se introduce la solución acetónica obtenida en la etapa precedente en 15 minutos aproximadamente.

15.- La solución es llevada progresivamente a 20° en 30 minutos aproximadamente y mantenida 45 minutos a esta temperatura.

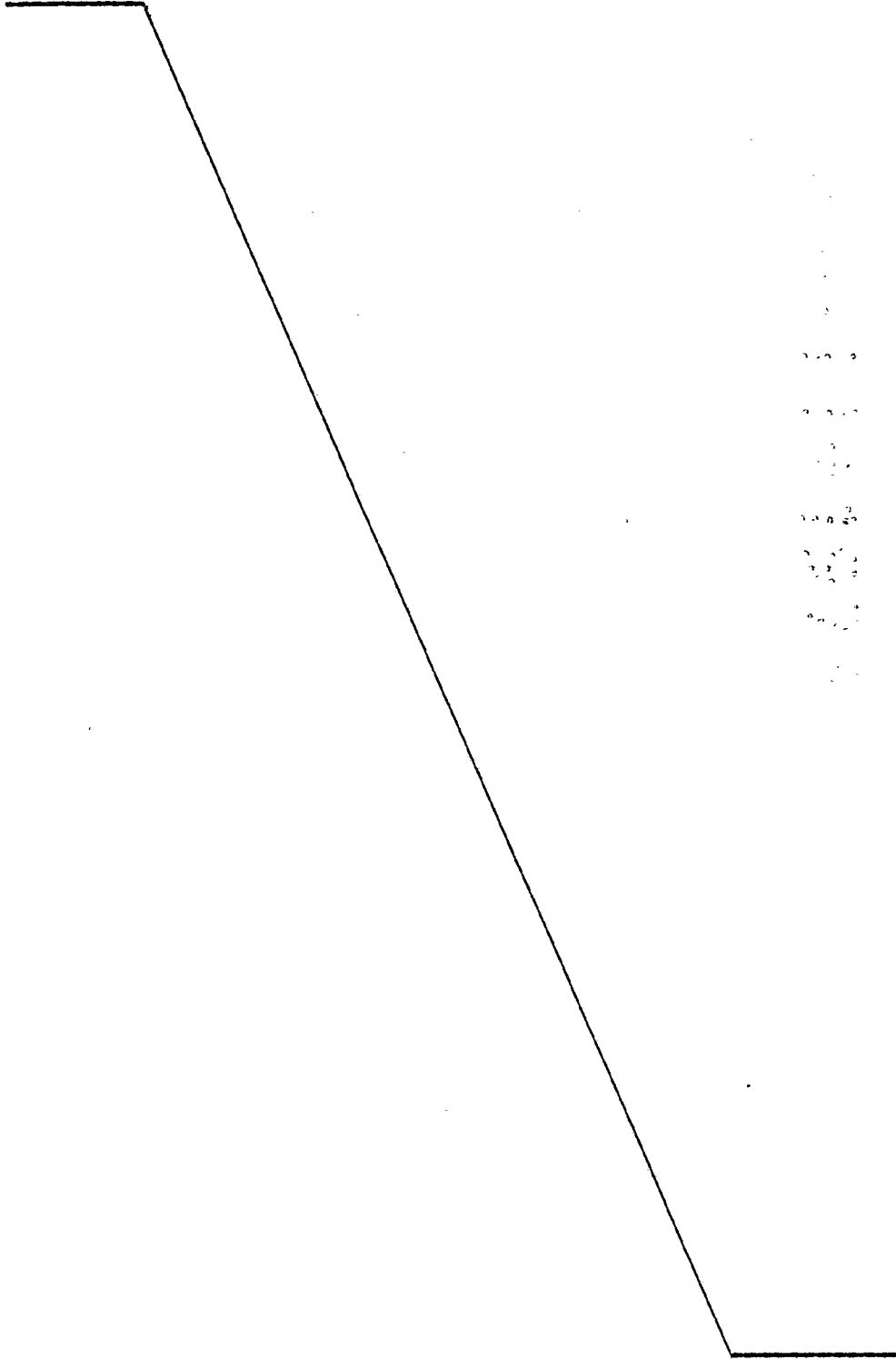
20.- Se añaden luego rápidamente 0,2 litros de agua desmineralizada para disolver el precipitado y luego, en 30 minutos aproximadamente, una nueva cantidad de 0,9 litros de agua desmineralizada para precipitar el producto bruto. Después de precipitación se mantiene la agitación durante 30 minutos y el insoluble es filtrado y lavado con agua. Después de secar bajo vacío a 50° se obtienen 124 gramos (rendimiento = 92%) de S-p. fluorotiobenzoato de dihidroxi-11beta,17 fluoro-9alfa metil-16alfa pregnadieno-1,4 diona-3,20 ilo-21 bruto. La síntesis ha durado 4 horas y cuarto aproximadamente.

25.- Este producto cristalizado en etanol absoluto hirviente da 105,4 gramos (rendimiento final = 78,2%) F = 208°, de producto conforme para una utilización terapéutica.

### EJEMPLOS 3 a 42

30.- Procediendo como en los ejemplos 1 o 2 con otros 21-hi-

droxiesteroides y S-tioácidos, se han obtenido los S-tioés.  
teres enumerados en la Tabla I siguiente.



TAHLA I

Ej.	S-tioácido	Esteroides de partida	Producto obtenido	Rendimiento %	Duración de la síntesis	F
3	Ac.S-tioacético	trihidroxi-11beta, 17,21-pregnen-4 diona-3,20	S-tioacetato de dihidroxi-11beta, 17 diona-3,20 pregnen-4 ilo-21	93	4 h 30	21290
4	Ac.S-tiopropiónico	id.	S-tiopropionato de dihidroxi-11beta, 17 diona-3,20 pregnen-4 ilo-21	86	4 h 30	21390
5	Ac.S-tiobutírico	id.	S-tiobutirato de dihidroxi-11beta, 17 diona-3,20 pregnen-4 ilo-21	84	4 h	19490
6	Ac.S-tioisobutírico	id.	S-tioisobutirato de dihidroxi-11beta, 17 diona-3,20 pregnen-4 ilo-21	84	4 h 30	19990
7	Ac.S-dimetil-3,3 butanoctioico	id.	S-dimetil-3,3 butanoctioato de dihidroxi-11beta, 17 diona-3,20 pregnen-4 ilo-21	90	5 h	21690
8	Ac.S-heptanoctioico	id.	S-heptanoctioato de dihidroxi-11beta, 17 diona-3,20 pregnen-4 ilo-21	82	5 h 30	12190
9	Ac.S-decanoctioico	id.	S-decanoctioato de dihidroxi-11beta, 17 diona-3,20 pregnen-4 ilo-21	81	5 h 30	13790

Ej.	S-tioácido	Esteroides de partida	Productos obtenidos	Rendimiento %	Duración de la síntesis	F
10	Ac.S-p.fluoro tio-benzoico	trihidroxi-11beta, 17, 21-pregnen-4-diona-3, 20	S-p.fluorotio-benzoato de dihidroxi-11-beta 17 diona-3, 20 pregnen-4 ilo-21	72	6 h 30	23090
11	Ac. S-tioacético	dihidroxi-17, 21-pregnen-4 triona-3, 11, 20	S-tioacetato de hidrox-17 triona-3, 11, 20 pregnen-4 ilo-21	93	4 h	22490
12	Ac. S-tiopropiónico	id.	S-tiopropionato de hidrox-17 triona-3, 11, 20 pregnen-4 ilo-21	85	4 h	20190
13	Ac. S-tiobutírico	id.	S-tiobutirato de hidrox-17 triona-3, 11, 20 pregnen-4 ilo-21	93	4 h	15590
14	Ac.S-tioisobutírico	id.	S-tioisobutirato de hidrox-17 triona-3, 11, 20 pregnen-4 ilo-21	87	4 h	18890
15	Ac.S-tiopivalico	id.	S-tiopivalato de hidrox-17 triona-3, 11, 20 pregnen-4 ilo-21	82	4 h 30	27790
16	Ac.S-heptanoticoico	id.	S-heptanotioato de hidrox-17 triona-3, 11, 20 pregnen-4 ilo-21	80	5 h	12690

Ej.	S-tioácido	Esteroides de partida	Productos obtenidos	Rendimiento %	Duración de la síntesis	F
17	Ac.S-decanotioico	dihidroxi-17,21 pregnen-4 triena- 3,11,20	S-decanotioato de hidrox-17 triena-3,11,20 pregnen-4 ilo-21	78	5 h 30	11590
18	Ac.S-p.clorotioibenzico	id.	S-p.fluorotioibenzato de hidrox-17 triena-3,11,20 pregnen-4 ilo-21	82	6 h 30	16790
19	Ac.S.tioacético	trihidroxi-11beta 17,21-pregnadieno -1,4 diona-3,20	S-tioacetato de hidrox-11beta,17 diona-3,20 pregnadien-1,4 ilo-21	84	4 h 30	24490
20	Ac.S-tiopropiónico	id.	S-tiopropionato de dihidrox-11beta,17 diona 3,20 pregnadien-1,4 ilo-21	85	4 h	24090
21	Ac. S-tiobutírico	id.	S-tiobutirato de dihidrox-11beta,17 diona-3,20 pregnadien-1,4 ilo-21	79	5 h	21190
22	Ac. S-tioisobutírico	id.	S-tioisobutirato de dihidrox-11beta,17 diona 3,20 pregnadien-1,4 ilo 21	92	5 h	20090.

Ej.	S-tioácido	Esteroides de partida	Producto obtenido	Rendimiento %	Duración de la síntesis	F
23	Ac.S-tiopivalico	trihidroxi-11beta 17,21-pregnadieno -1,4 diona-3,20	S-tiopivalato de di- hidroxi-11beta,17 diona-3,20 pregna- dien-1,4 ilo-21	85	4 h	23990
24	Ac.S-Heptanotioico	id.	S-heptanotioato de di- hidroxi-11beta,17 diona-3,20 pregnadien- -1,4 ilo-21	82	4 h 30	16090
25	Ac.S-decanotioico	id.	S-decanotioato de di- hidroxi-11beta,17 diona 3,20 pregna- dien-1,4 ilo-21	75	5 h	16290
26	Ac.S-p.fluorotio- benzoico	id.	S-p.fluorotiobenzoa- to de dihidroxi-11 beta,17 diona,320 pregnadien-1,4 ilo-21	72	6 h	24290
27	Ac.S-tioacético	dihidroxi-17,21 pregnadieno-1,4 triona-3,11,20	S-tioacetato de dihi- droxi-17 triona-3,11, 20 pregnadien-1,4 ilo-21	84	4 h	23390
28	Ac.S-tiopropió- nico	id.	S-tiopropionato de hidroxi-17 triona-3, 11,20 pregnadien-1,4 ilo-21	91	4 h	21790

Ej.	S-tioácido	Esteroides de partida	Producto obtenido	Rendimiento %	Duración de la síntesis	F
29	Ac. S-tiobutírico	dihidroxi-17,21 pregnadieno-1,4 triona-3,11,20	S-tiobutirato de hidroxí-17 triona-3,11,20 pregnadien-1,4 ilo-21	89	4 h	1759C
30	Ac. S-tioisobutírico	id.	S-tioisobutirato de hidroxí-17 triona,3,11,20 pregnadien-1,4 ilo-21	88	4 h	2079C
31	Ac. S-tiopiválico	id.	S-tiopivalato de hidroxí-17 triona-3,11,20 pregnadien-1,4 ilo-21	86	4 h	2539C
32	Ac.S-Heptanotioico	id.	S-heptanotioato de hidroxí-17 triona-3,11,20 pregnadien-1,4 ilo-21	82	5 h	1519C
33	Ac. S-decanotioico	id.	S-decanotioato de hidroxí-17 triona-3,11,20 pregnadien-1,4 ilo-21	77	6 h	1089C
34	Ac.S-p.fluorotio benzoico	id.	S-p.fluorotio benzato de hidroxí-17 triona-3,11,20 pregnadien-1,4 ilo-21	82	5 h 30	1869C

Ej.	S-tioácido	Esteroides de partida	Producto obtenido	Rendimiento %	Duración de la síntesis	F
35	Ac. S-tioacético	trihidroxi-11beta, 17, 21 fluoro-9 metil-16 alfa pregnadien-1, 4 diona-3, 20	S-tioacetato de dihidroxi-11beta, 17 fluoro-9 metil-16 alfa diona-3, 20 pregnadien-1, 4 ilo-21	86	4 h	23190
36	Ac. S-tiopropiónico	id.	S-tiopropionato de dihidroxi-11beta, 17 fluoro-9 metil-16 alfa diona-3, 20 pregnadien-1, 4 ilo-21	78	4 h	18890
37	Ac. S-tiobutírico	id.	S-tiobutirato de dihidroxi-11beta-17 fluoro-9 metil-16 alfa diona-3, 20 pregnadien-1, 4 ilo-21	82	4 h	18290
38	Ac. S-tioisobutírico	id.	S-tioisobutirato de dihidroxi-11beta-17 fluoro-9 metil-16 alfa diona-3, 20 pregnadien-1, 4 ilo-21	82	4 h	21390
39	Ac. Tiopivalónico	id.	S-tiopivalato de dihidroxi-11beta, 17 fluoro-9 metil-16 alfa diona-3, 20 pregnadien-1, 4 ilo-21	90	5 h	24590

Ej.	S-tioácido	Esteroides de partida	Producto obtenido	Rendimiento %	Duración de la síntesis	F
40	Ac.S-heptanotioico	trihidroxi-11beta, 17,21 fluoro-9 metil-16alfa pregnadien-1,4 diona-3,20	S-heptanotioato de dihidroxi-11beta, 17 fluoro-9 metil-16 alfa diona-3,20 pregnadien-1,4 ilo-21	84	6 h	1809C
41	Ac.S-decanotioico	id.	S-decanotioato de dihidroxi-11beta, 17 fluoro-9 metil-16 alfa diona-3,20 pregnadien-1,4 ilo-21	78	5 h 30	1479C
42	Ac.S-Tioacético	trihidroxi-11beta 17alfa, 21 difluoro-6alfa, 9alfa metil-16alfa pregnadien-1,4 diona-3,20	S-tioacetato de dihidroxi-11beta, 17 alfa difluoro-6alfa, 9alfa metil-16alfa pregnadien-1,4 diona-3,20 ilo-21	94	4 h	2389C
43	Ac. S-tiopropiónico	id.	S-tiopropionato de dihidroxi-11beta, 17 alfa difluoro-6alfa, 9alfa metil-16 alfa pregnadien-1,4 diona-3,20 ilo-21	85	4 h	2409C

EJEMPLOS 44 A 86

Se repiten los ejemplos 1 a 43 pero reemplazando la acetona por el mismo volumen de dimetilformamida. Se obtienen resultados semejantes a los obtenidos en los ejemplos 1 a 43.

5.- EJEMPLO COMPARATIVO I

Se repite el ejemplo 1, pero reemplazando la trietilamina que sirve de fijador de ácido por una cantidad molar equivalente de otras aminas enumeradas en la Tabla II siguiente que da igualmente los rendimientos obtenidos. En medio piridínico, no se puede efectuar la síntesis. En medio ciclohexilamínico, el rendimiento es muy bajo. La n-butilamina da un rendimiento 4 veces menos elevado que las trialcoholaminas preconizadas según el invento.

TABLA II

15.-	AMINA	Rendimiento
	Piridina	0%
	Ciclohexilamina	15%
	n-butilamina	20%
	tributilamina	75%
20.-	trietilamina	78%

Este ejemplo muestra que la elección del fijador de ácido es determinante para el procedimiento del invento, al paso que en los procedimientos anteriores que no operan en medio acetónico o de dimetilformamida, nunca se ha dado importancia a esta elección.

25.-

EJEMPLO COMPARATIVO 2

Se repite el ejemplo 1, pero reemplazando la acetona por un volumen equivalente de los medios enumerados en la Tabla III que da igualmente los rendimientos y las impurezas.

30.-

El rendimiento con la metilisobutilcetona, no obstante,

estar emparentada estrechamente con la acetona, no es más que de 39%. Con la metiletilcetona, el rendimiento es del 70%; a esta diferencia de rendimiento de 7% (o sea, 10% en valor relativo) ya notable, se añade que el 8-tioéster obtenido es mucho más impuro y que las etapas de purificación ulteriores que necesita disminuirán muy netamente el rendimiento y aumentarán la duración de la síntesis industrial.

TABLA III

	Disolvente	Rendimiento	Impurezas + polares	Impurezas - polares
10.-	Acetonitrilo	54%	3 - +, ++, +	2 - <u>+</u> , ++
	HMPF (hexametilfosforo) triamida	60%	5 - +, +, +, +, +	1 - <u>+</u>
15.-	DMSO (sulfóxido de dimetilo)	55%	4 - +, +, +, +	1 - ++
	MEC (metiletilcetona)	70%	3 - +, <u>+</u> , +	1 - ++
	MIBC (metilisobutilcetona)	39%	4 - +, +, +, ++	1 - ++
20.-	DMF o acetona (dimetilformamida) según el invento	77%	1 - <u>+</u>	1 - +
25.-	<p>La polaridad de las impurezas se expresa por su Rf en cromatografía en capa delgada con relación al JO 1016 en el disolvente de migración benceno-acetona 7/3 (v/v).</p> <p>Su importancia aproximada es proporcional al número de +</p>			

EJEMPLO COMPARATIVO 3

Se repite el ejemplo 1 pero reemplazando el sulfocloruro de metano por una cantidad molar igual de sulfocloruro de p-tolueno.

No tiene lugar reacción de sulfonación.

EJEMPLO 87

Etapa 1

100 gramos (0,277 moles) de trihidroxi-11beta,17alfa,21-  
5.- pregneno-4 diona-3,20 son solubilizados en 0,75 litros de di-  
metilformamida (DMF). Se añaden luego 84,2 gramos de trieti-  
lamina (0,830 moles).

A una temperatura próxima a 0° se añaden 47,6 gramos  
(0,415 moles) de sulfocloruro de metano en solución en 0,25  
10.- litros de DMF, en 30 minutos. Después de la introducción, la  
mezcla es mantenida bajo agitación a 0° durante 1 hora.

Se filtra el insoluble y se lava con el mínimo de DMF.  
La solución de color anaranjado obtenida se emplea tal cual  
en la etapa siguiente.

15.- Etapa 2

Como se ha descrito en el ejemplo 1, pero utilizando la  
DMF como disolvente de la reacción, se prepara el S-tiopiva-  
lato de sodio a partir de 39,2 gramos de ácido S-tiopiválico,  
y de 17,9 gramos de metilato de sodio en 0,5 litros de DMF.

20.- La solución naranja obtenida en la etapa precedente se  
introduce en la solución de la sal de sodio.

La mezcla es mantenida durante 45 minutos bajo agitación  
a 20° y luego se introducen en 30 minutos 1,4 litros de agua  
desmineralizada para precipitar el producto. La agitación se  
25.- mantiene durante 30 minutos y el producto es filtrado y lava-  
do con agua.

Después de secar bajo vacío a 50° se obtienen 115 gramos  
de S-tiopivalato de dihidroxi-11beta,17alfa dioxo-3,20 preg-  
nen-4 ilo-21 (rendimiento = 90,1%). El producto es cristalizado  
30.- en etanol como en el ejemplo 1.

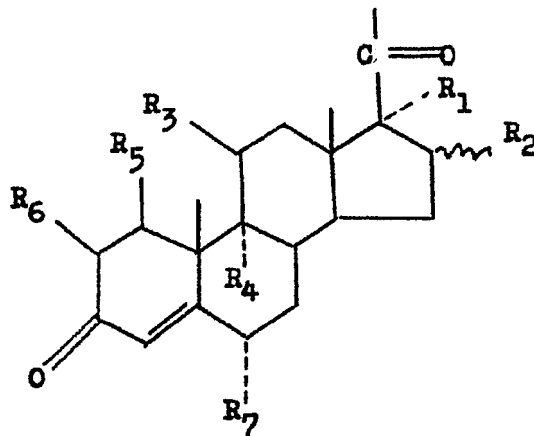
N O T A.-

\*\*\*\*\*

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por veinte años, son los siguientes:

- 5.- 12.- Procedimiento de preparación de un esteroide de fórmula A - CH<sub>2</sub> - S - COR en la cual R es alcoholo, cicliálcoholo, arilo, aralcoholo o alcoholarilo y A es el radical esteroídico monovalente de fórmula

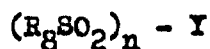
10.-



15.-

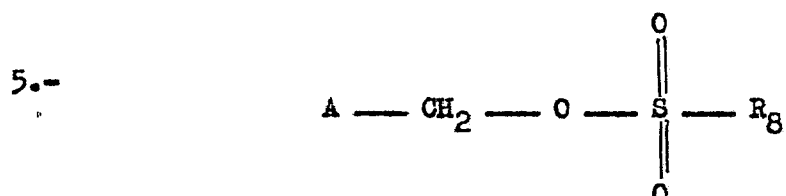
en la cual:

- R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo  
R<sub>2</sub> es hidrógeno o un radical alfa-metilo o beta metilo  
20.- R<sub>3</sub> es hidroxilo o carbonilo  
R<sub>4</sub> es hidrógeno o fluor  
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno hidrógeno o forman juntos un enlace suplementario de valencia entre los átomos de carbono que los llevan,  
25.- R<sub>7</sub> es hidrógeno o flúor,  
según el cual se sulfona un alcohol de fórmula A-CH<sub>2</sub>OH por un agente de sulfonación de fórmula



- en la cual R<sub>8</sub> es un radical hidrocarbonado monovalente saturado, e Y es oxígeno cuando n es igual a 2, pero es un halógeno  
30.-

cunando n es igual a 1, en medio de puesta en solución o en suspensión en presencia de un exceso estequiométrico de una amina para obtener un sulfonato de fórmula



que se S-tiocarboxila por reacción sobre una solución en acetona o en dimetilformamida de un tiocarboxilato de fórmula



en la cual M es un metal alcalino o un radical trialcobilamina, caracterizado porque consiste en efectuar la sulfonación en el mismo medio que el utilizado para la S-tiocarboxilación, por un agente de sulfonación cuyo radical  $R_B$  es alifático y en presencia,

15.- como fijador de ácido, de una trialcobilamina inferior y en efectuar la S-tiocarboxilación poniendo la solución o la suspensión de sulfonato intermedio directamente en contacto con la solución de S-tiocarboxilato, sin aislamiento intermedio de sulfonato.

20.- 2º.- Procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque consiste en utilizar en la etapa de sulfonación de 3 a 15 litros de medio de puesta en suspensión o en solución por mol de alcohol empleado.

3º.- Procedimiento según el punto 1º o el 2º, caracterizado porque Y es oxígeno, cloro o bromo.

25.- 4º.- Procedimiento según uno de los puntos precedentes, caracterizado porque el agente sulfonante se emplea a razón de 1,1 a 3 moles y, mejor, de 1,25 a 1,75 moles por mol de alcohol.

5º.- Procedimiento según uno de los puntos precedentes, caracterizado porque el fijador de ácido es una trialcobilamina

30.-

con 2 a 6 átomos de carbono.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según uno de los puntos precedentes, caracterizado porque consiste en efectuar la sulfonación en presencia de 1 a 5 moles de fijador de ácido por mol de alcohol.

5.- 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según uno de los puntos precedentes, caracterizado porque consiste en efectuar la sulfonación entre -5 y 10<sup>a</sup> aproximadamente, agitando constantemente el medio de reacción durante 5 minutos a 1 hora y media aproximadamente.

10.- 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según uno de los puntos precedentes, caracterizado porque consiste en utilizar, para preparar la solución de S-tiocarboxilato, de 1,3 a 10 litros, y mejor de 1,5 a 5 litros, y mejor aun de 1,5 a 2 litros de disolvente por mol de S-tioácido.

15.- 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según uno de los puntos precedentes, caracterizado porque para la S-tiocarboxilación, se lleva el medio de reacción a entre 20 y 25<sup>a</sup> durante 1 a 3 horas aproximadamente.

20.- 10<sup>a</sup>.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ESTEROIDE", todo tal y conforme se describe en la presente memoria, la cual consta de veinticinco folios mecanografiados por una sola cara.

Madrid, 26 NOV. 1979

