

347368

P- 36.535

Nº 1.143 E

20 NOV. 1957

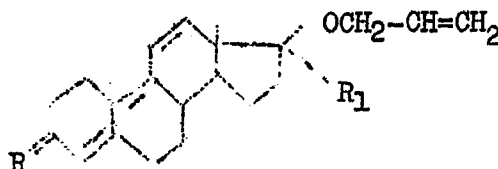
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años



a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

" PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 17 BETA-ALLOXIESTRA-4,9,11-TRIENOS" (Clase Internacional CO7c)

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 17beta-aliloxiestra-4,9,11-trienos de fórmula general I:



(I)

18.10.67

-1-

POOR
QUALITY



donde R representa una función cetónica libre o bloqueada en forma de cetal, y R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior.

5 Estos productos poseen propiedades farmacológicas interesantes. Poseen principalmente una acción anabólica y andrógena importante.

El procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general I se caracteriza por hacer actuar un agente alcalino sobre un 3-cetal-17alfa- R_1 -17beta-hidroxiestra-4,9,11-trieno, donde R_1 tiene el significado antes citado, traba
10 jando en el seno de un disolvente polar; se trata el alcoholato alcalino obtenido con un halogenuro de alilo; se obtiene el 3-cetal-17alfa- R_1 -17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno corres
pondiente, que es sometido, llegado el caso, a la acción de
15 un ácido débil, en un medio acuoso, para formar el derivado 3-oxo correspondiente.

Los siguientes ejemplos ilustran a la invención sin limitarla.

Ejemplo 1.-3-oxo-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno

20 Etapa A: 3-etiléndioxi-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno.

Se introducen en 17 cc de tetrahidrofurano, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,5 g de 3-etiléndioxi-17-beta-hidroxiestra-4,9,11-trieno, cuya preparación está descrita en la
25 patente española nº 342.740, y después 0,427 g de una suspen

20 NOV



sión de hidruro sódico en aceite de vaselina (concentración, 55% de HNa). Se agita durante 30 min a unos 40°C, se añaden 5,3 g de bromuro de alilo, se agita durante 20 horas a 40°C, se enfría la solución de reacción, que es vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se somete a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se reúnen los extractos, se lava con agua la solución orgánica obtenida, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra hasta sequedad, bajo presión reducida. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice, y luego recristalizado con etanol que tiene 1% de trietilamina, y se obtiene 0,920 g de 3-etilén - dioxi-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno.

El 3-etiléndioxo-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno se presenta en forma de prismas incoloros solubles en acetona, benceno y cloroformo, e insolubles en agua.

Su punto de fusión, determinado en el bloque de Kofler, es igual a 90°C.

Su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = -91,42$ (c = 1,2% etanol con 1% de piridina).

Con una muestra de este producto, purificada por nueva recristalización con etanol que tenía 1% de trietilamina, p.f. igual a 90°C, $[\alpha]_D^{20} = -91,42$ (c = 1,2% en etanol con 1% de piridina), se efectuaron las determinaciones siguientes:



Análisis : $C_{23}H_{30}O_3 = 354,47$
Calculado : C, 77,93%; H, 8,53%
Hallado : C, 77,6% ; H, 8,4 %

Espectro ultravioleta (etanol)

5	Infl. hacia 268 m μ	(ϵ = 16.600)
	Infl. hacia 281 m μ	(ϵ = 29.400)
	λ máx. 290 m μ	(ϵ = 39.000)
	λ máx. 300 m μ	(ϵ = 31.800)
	Infl. hacia 340 m μ	(ϵ = 74,5)

10 Etapa B.- 3-oxo-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno

Se introduce en 50 cc de ácido acético que tenía 25% de agua, 1 g de 3-etiléndioxi-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno, se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluye con agua, se somete a extracción la fase acuosa con cloruro de metileno, se reúnen los extractos clorometilénicos, se lava luego la solución orgánica obtenida con bicarbonato sódico en solución acuosa, y después con agua, se seca, y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

20 El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice, y cristalizado luego con isooctano, y se obtiene el 3-oxo-17-beta-aliloxi-estra-4,9,11-trieno.

El 3-oxo-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno se presenta en forma de agujas incoloras, solubles en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo, e insolubles en agua.

25 Su punto de fusión, determinado en el bloque de Ko-



flor, es igual a 98°C.

Su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = -4,1^\circ$ (c = 0,8%, cloroformo).

Análisis : $C_{21}H_{26}O_2 = 310,42$

5 Calculado : C, 81,25%; H, 8,44 %

Hallado : C, 81,0%; H, 8,5 %

Espectro ultravioleta (etanol) :

λ máx. 237 m μ (ϵ = 5950)

infl. 270 m μ (ϵ = 3540)

10 λ máx. 340 m μ (ϵ = 29.000)

Ejemplo 2.- 3-etiléndioxi-17alfa-metil-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno.

15 Se introducen en 77 cc de tetrahidrofurano, bajo ni-
trógeno, 3,85 g de hidruro sódico en suspensión al 50% en acei-
te de vaselina, y 5,5 g de 3-etiléndioxi-17alfa-metil-17beta-
hidroxiestra-4,9,11-trieno (descrito en la patente española nº
342.740), se calienta a 60°C durante 1 hora, se añaden 27,5 cc
de bromuro de alilo, y se lleva a reflujo durante 4 horas; se
20 vuelve a llevar hasta la temperatura ambiente, y se vierte,
con agitación y bajo nitrógeno, en una mezcla de agua y hielo;
se extrae con cloruro de metileno, se lavan las fases orgáni-
cas con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora has-
ta sequedad; se recogen 9,265 g de producto, que se purifica
25 por cromatografía sobre gel de sílice y elución con mezcla de
benceno y acetato de etilo que tiene 0,2% de trietilamina

19.12.67.



(9:1); por recristalizaciones sucesivas con éter de petróleo y metanol, y congelación posterior, se obtienen 2,19 g de 3-etiléndioxi-17alfa-metil-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno.

5 El 3-etiléndioxi-17-alfa-metil-17beta-aliloxiestra 4,9,11-trieno se presenta en forma de cristales incoloros, insolubles en agua.

Su punto de fusión, determinado en el bloque de Kofler, es de aproximadamente 80°C.

10 Su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$ (c = 0,7%, metanol con 0,1% de piridina).

Análisis: $C_{24}H_{32}O_3 = 368,5$

Calculado: C, 78,21%; H, 8,75%

Hallado : C, 78,2%; H 8,8 %

15 Espectro ultravioleta (etanol) :

Infl. hacia	267 m μ	($\xi = 16.200$)
Infl. hacia de 279 a	280 m μ	($\xi = 30.250$)
λ máx. a	289 m μ	($\xi = 40.200$)
Infl. hacia	299 m μ	($\xi = 32.800$)

20 Espectro infrarrojo (cloroformo) :

Ausencia de -OH

Presencia de -CH=CH₂ a 920 cm⁻¹, 1000 cm⁻¹ y 1649 cm⁻¹.

Presencia de sistema triénico conjugado a 1618 cm⁻¹.

25 Que se sepa, este compuesto no está descrito en la literatura.



La hidrólisis del 3-etiléndioxi-17alfa-metil-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno con un ácido débil proporciona el 3-oxo-17alfa-metil-17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno.

5 Que se sepa, este compuesto no está descrito en la literatura.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 1 de Diciembre de 1966 Nº 85.819, se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

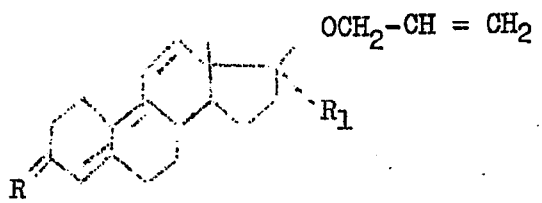
N O T A

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España por VEINTE años son los siguientes:

20 1.-Procedimiento para preparar 17beta-aliloxiestra-4,9,11-trienos de fórmula general:

25



20 NOV 1967



5 donde R representa una función cetónica libre o bloqueada en forma de cetal, y R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior; caracterizado por hacer actuar un agente alcalino sobre un 3-cetal-17alfa- R_1 -17beta-hidroxiestra-4,9,11-trieno, donde R_1 tiene el significado antes citado, trabajando en el seno de un disolvente polar; se trata el alcoholato alcalino obtenido con un halogenuro de alilo; se obtiene el 3-cetal-17alfa- R_1 -17beta-aliloxiestra-4,9,11-trieno correspondiente, que es sometido, llegado el caso, a la acción de un ácido débil en un medio acuoso, para formar el derivado 3-oxo correspondiente.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente alcalino es hidruro sódico.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente polar es tetrahidrofurano.

4.- Procedimiento para preparar 17 beta-aliloxiestra 4,9,11-trienos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.



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

Madrid, 20 NOV. 1967
P. A.

Alberto de Elizalde
Fu. Vande