

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 81 01687

Se référant : au brevet d'invention n° 79 19653 du 31 juillet 1979.

(54)

Nouveaux dérivés 17/(hydroxyméthyl) (formadide) méthylène/stéroïdes, leur procédé de préparation et leur application à l'introduction de la chaîne latérale hydroxyacétyle.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 J 41/00, 5/00.

(22)

Date de dépôt..... 29 janvier 1981.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 30 du 30-7-1982.

(71)

Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

(72)

Invention de : Lucien Nedelec et Vesperto Torelli.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

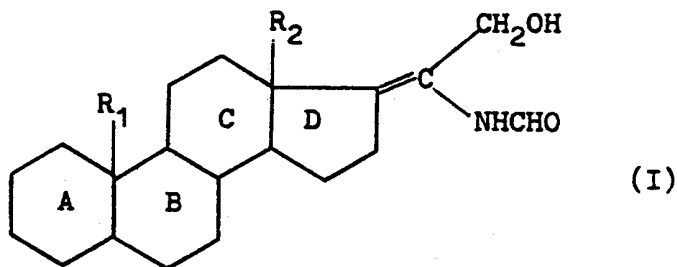
Mandataire : André Bourgoin, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans la demande de brevet français No 79 - 19653 déposée le 31 Juillet 1979, la demanderesse a décrit et revendiqué de nouveaux produits stéroïdes comportant en position 17 (20) une double liaison présentant une stéroisomérie au 5 niveau du carbone 20.

Les produits décrits et revendiqués se présentent donc sous la forme (20E), (20Z) ou sous forme d'un mélange.

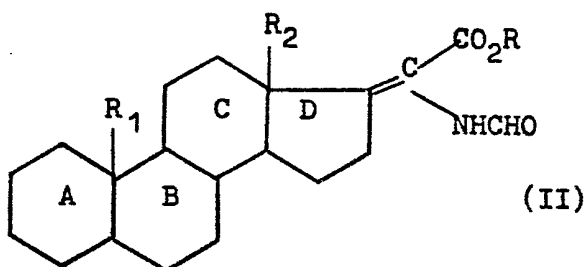
Dans un esprit de simplification, ces produits ont été représentés, dans la description et les revendications de la 10 demande précitée, à l'aide de la seule formule développée :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par une fonction oxygénée ou azotée ou par un atome 15 d'halogène, ou R_1 représente un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, R_2 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, les noyaux A, B, C et D portent éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et sont éventuellement substitués par une 20 ou plusieurs fonctions hydroxyle ou cétone, par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, cette formule étant entendue comme recouvrant 25 aussi bien les formes (20E) que les formes (20Z).

Dans l'exemple 2 de la demande No 79 - 19653 précitée on a isolé les deux formes (20E) et (20Z) du même produit.

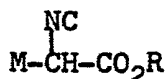
La demande de brevet français No 79 - 19653 a également pour objet un procédé de préparation des composés de 30 formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



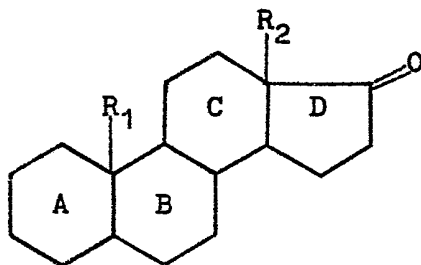
dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que précédemment, R représente un radical alkyle renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, les cycles A, B, C et D portent, éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et sont éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants définis précédemment, à l'action d'un agent de réduction pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

La demande de brevet principal citée ci-dessus a également pour objet, à titre de produits intermédiaires nécessaires pour la préparation des produits de formule (I) cités, ci-dessus, les produits de formule (II) citée ci-dessus à l'exception du produit dénommé (20E) 20-formamido 3-méthoxy 19-nor pregna 1,3,5(10) 17(20)-tétraèn-21-oate d'éthyle décrit par U.SCHÖLLKOFF et K. HANTKE, chem. Ber. 109, 3964 (1976).

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par action d'un composé de formule :



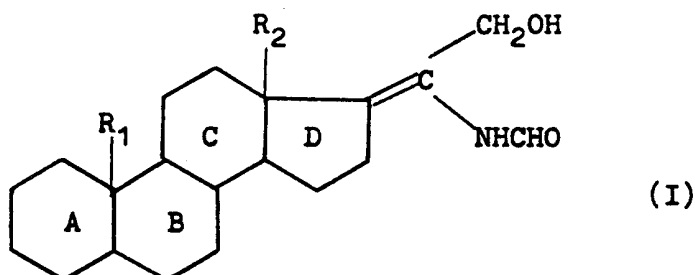
dans laquelle M représente un atome de métal alcalin et R un radical alkyle renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, sur un composé de formule :



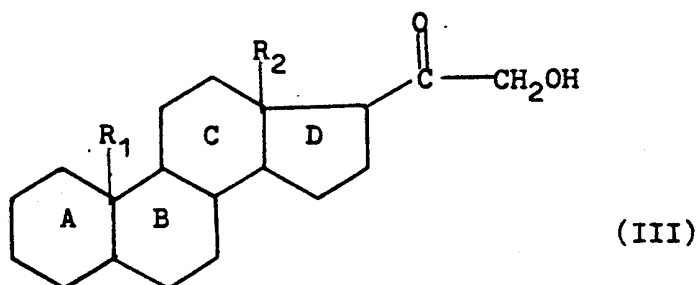
dans laquelle R_1 et R_2 conservent leur signification précédente, les noyaux A, B, C et D portent éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et sont éventuellement substi-

tués par un ou plusieurs substituants définis précédemment.

La demande de brevet principal a également pour objet l'application des composés de formule (I) tels que définis précédemment, caractérisée en ce que l'on soumet un composé 5 de formule (I) :



dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que précédemment, les cycles A, B, C et D portent éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et sont éventuellement 10 substitués par un ou plusieurs des substituants définis précédemment à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir le composé de formule (III) correspondant :



Les composés de formule (I) peuvent donc servir aisément 15 ment à la préparation de composés d'un très grand intérêt industriel, comme la corticostérone, la 19-nor-corticostérone, la desoxycorticostérone, la 19-nor desoxycorticostérone ou la 9(11 déhydrodesoxycorticostérone qui sont des composés très utiles dans l'industrie pharmaceutique.

20 Des travaux menés par la demanderesse postérieurement au dépôt de la demande No 79 - 19653 précitée ont permis d'établir que la configuration (20E) attribuée par U. SCHÖLLKOPF et K. HANTKE au produit préparé au chem. Ber. 109, 3964 (1976) était erronée et qu'en fait le produit obtenu possède la con- 25 figuration (20Z).

Il en est de même du produit de l'exemple 1 de la de-

mande précitée qui est en fait le (20Z) 20-formamido 3-méthoxy 19-nor pregna 1,3,5(10), 17(20)-tétraèn-21-ol.

Quant aux produits obtenus à l'exemple 2, leur configuration doit être inversée et le produit prépondérant est le 5 (20Z) 20-formamido-3-éthoxy pregna 3,5,17(20) trièn-21-ol, le produit minoritaire (14%) est en fait l'isomère (20E).

La présente demande de premier certificat d'addition a pour objet d'illustrer, par de nouveaux exemples, la formule (I) du brevet principal.

10 Elle a pour objet :

- le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-ol et
- le (20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-ol,

15 et plus spécialement :

- le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-ol.

La présente demande de certificat d'addition a également pour objet un procédé de préparation des produits dé-

20 crits ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet,

soit le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-oate d'éthyle,

soit le (20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle,

25 à l'action d'un agent de réduction et plus spécialement un procédé de préparation du (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-ol, caractérisé en ce que l'on soumet le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle à l'action d'un agent de réduction.

30 Dans un mode avantageux d'exécution du procédé décrit ci-dessus, l'agent de réduction est un hydrure doublé d'aluminium tel que l'hydrure d'aluminium-lithium ou un hydrure de formule $MAI^H(R_b)_3$ dans laquelle M représente un atome de métal alcalin et R_b représente un radical alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone. L'agent de réduction peut préférentiellement être un dihydro bis alcoxy aluminate de métal alcalin de formule $MAI H_2 (Oalc_1 Oalc_2)_2$ dans laquelle M représente un atome de métal alcalin et alc_1 et alc_2 identiques ou différents re-

40 présentent chacun un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes

de carbone.

Parmi ces derniers réactifs l'agent de réduction que l'on utilise de préférence est le dihydro bis (2-méthoxy éthoxy) aluminate de sodium.

- 5 La présente demande de premier certificat d'addition a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits industriels nouveaux, nécessaires à la mise en oeuvre du procédé de l'invention,
- 10 - le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn-21-oate d'éthyle et,
- le (20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle.

Plus particulièrement, la présente demande de premier certificat d'addition a pour objet, à titre de produit industriel nouveau et notamment à titre de produit industriel nouveau nécessaire à la mise en oeuvre du procédé de l'invention,

15 - le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle.

La présente demande de premier certificat d'addition a enfin pour objet, l'application des produits décrits ci-dessus pour illustrer la formule (I) du brevet principal, caractérisée en ce que l'on soumet l'un de ces produits à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir le 21-hydroxy pregn-4-ène 3,20-dione.

20

25 La présente demande de premier certificat d'addition a plus particulièrement pour objet l'application du (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-ol, caractérisée en ce que l'on soumet ce produit à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir la 21-hydroxy pregn-4-ène 3,20-dione

30

Dans un mode préférentiel de réalisation de l'application ci-dessus, l'agent d'hydrolyse acide que l'on utilise de préférence est l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

Il va de soi que l'on pourrait transformer directement les produits (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle ou (20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn-21-oate d'éthyle en 21-hydroxy pregn-4-ène 3,20-dione sans isoler intermédiairement les,

35

40 (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn-

21-ol ou

(20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna-5,17⁽²⁰⁾-dièn-21-ol.

Les produits de départ (20Z) ou (20E) 3,3-éthylène 5 dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dien-21-oate d'éthyle peuvent être préparés, comme indiqué dans la partie expérimentale par action de l'isocyanacétate d'éthyle sur la 3,3-éthylène dioxy androst-5-en-17-one.

La 21-hydroxy pregn-4-ène 3,20-dione ou désoxycortico-10 stérone possède des propriétés pharmacologiques utiles dans l'industrie pharmaceutique.

Des propriétés anti-inflammatoires sont décrites pour ce produit dans le brevet belge 773.125.

La partie expérimentale suivante illustre l'invention 15 sans toutefois la limiter.

Exemple : (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-ol.

On dissout sous azote 2,26 g de (20Z) 3,3-éthylène 20 dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-oate d'éthyle 20 dans 33 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit la solution à +13°C et ajoute goutte à goutte en 20 minutes 3,5 cm³ de solution toluénique, 3,5 M de dihydro bis (2-méthoxy éthoxy) aluminate de sodium. On agite le mélange à 3°C sous azote pendant 2 heures, puis ajoute lentement 22 cm³ 25 d'éthanol, puis 1 g de borhydrure de sodium. On agite à température ambiante pendant 45 minutes, puis dilue avec une solution de sel de Seignette (tartrate double de potassium et de sodium) et extrait avec du dichlorométhane. Après lavage et séchage de la phase organique, on évapore à sec et obtient 30 2,08 g de produit brut attendu que l'on recristallise dans un mélange dichlorométhane - éther isopropylique pour obtenir 1,78 g de produit purifié.

Après nouvelle recristallisation dans l'éthanol on obtient un échantillon analytique F = 260°C.

35 Analyse : C₂₄ H₃₅ O₄N

Calculé : C% 71,78 H% 8,78 N% 3,48

Trouvé : 71,5 8,8 3,4

Les (20E) et (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino pregna 5,17⁽²⁰⁾-dièn-21-oate d'éthyle parmi lesquels l'isomère (20Z) 40 est utilisé au départ de l'exemple soit ont été préparés comme

suit :

On refroidit par un bain d'eau froide à 10°C un mélange de 2,5 cm³ d'isocyanacétate d'éthyle et 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, et ajoute goutte à goutte 8,6 cm³ d'une solution 2,6 M de tert-butylate de potassium dans le tétrahydrofurane anhydre. On obtient une suspension à laquelle on ajoute en une seule fois 5,8 g de 3,3-éthylène dioxy androst-5-èn-17-one. On laisse revenir à température ambiante, agite une heure, puis verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. On lave à l'eau, sèche, évapore sous pression réduite et obtient 8,6 g d'un mélange. On empâte à chaud dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle pendant 10 minutes, glace, essore, lave à l'acétate d'éthyle et obtient 4,55 g de composé (20Z) attendu qui après recristallisation dans un mélange dichlorométhane - acétate d'éthyle donne 4,05 g de produit (20Z) pur F = 214°C.

On réunit les liqueurs mères de cristallisation et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant benzène - acétate d'éthyle à 1% de triéthylamine : 7 - 3). On recueille encore 3,3 g d'isomère (20Z) ainsi que 0,435 g d'isomère (20E).

On empâte les 3,3 g de produit (20Z) dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 2,62 g de produit purifié, on sépare encore 0,15 g de produit (20Z) à partir des liqueurs-mères. On obtient ainsi 6,82 g de produit (20Z) attendu.

On cristallise dans l'éther isopropylique 0,30 g du produit (20E) purifié et chromatographié. On essore, lave à l'éther isopropylique et obtient 0,24 g de produit. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 0,115 g de produit pur.

Constantes physiques

A - Isomère 20Z F = 215°C (échantillon analytique)

Analyse : C₂₆ H₃₇ O₅N

Calculé : C% 70,40 H% 8,40 N% 3,15

35 Trouvé : 70,2 8,5 3,1

B - Isomère 20E F = 175°C

Analyse :

Trouvé : C% 70,4 H% 8,5 N% 3,2

Application à la préparation de la 21-hydroxy pregn-4-ène

40 3,20-dione.

On met en suspension 260 mg de produit obtenu à l'exemple dans 5,2 cm³ d'éthanol et ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique 2N.

On agite à température ambiante pendant environ 5 65 heures, puis dilue la solution à l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Après lavage et séchage on évapore la solution et obtient 230 mg de produit attendu que l'on purifie sur silice avec un mélange benzène - acétate d'éthyle (7 - 3).

On obtient ainsi 175 mg de produit attendu F = 140°C.

10 Le produit est identique à celui obtenu à l'application de l'exemple 2 du brevet principal.

REVENDEICATIONS

- 1) - Les produits suivants répondant à la formule (I) du brevet principal.
- le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dien-21-ol et,
5 - le (20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-ol.
- 2) - Le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-ol.
- 3) - Procédé de préparation des produits définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet,
10 soit le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle,
soit le (20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-oate d'éthyle,
15 à l'action d'un agent de réduction.
- 4) - Procédé selon la revendication 3 de préparation du (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dien 21-ol, caractérisé en ce que l'on soumet le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾- dièn 21-oate d'éthyle
20 à l'action d'un agent de réduction.
- 5) - A titre de produits industriels nouveaux, nécessaires à la mise en oeuvre du procédé de l'invention,
le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle et,
25 le (20E) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle.
- 6) - A titre de produit industriel nouveau nécessaire à la mise en oeuvre du procédé de l'invention,
le (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾-dièn 21-oate d'éthyle.
30
- 7) - Application des produits définis à la revendication 1, caractérisée en ce que l'on soumet l'un de ces produits à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir le 21-hydroxy pregn-4-ène 3,20-dione.
- 8) - Application du (20Z) 3,3-éthylène dioxy 20-formylamino prena 5,17⁽²⁰⁾- dien 21-ol, caractérisée en ce que l'on soumet ce produit à l'action d'un agent d'hydrolyse acide pour obtenir la 21-hydroxy pregn-4-ène 3,20-dione.