



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.²: C 07 J 71/00



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

616 437

⑮ Numéro de la demande: 11339/76

⑳ Date de dépôt: 07.09.1976

③① Priorité(s): 08.09.1975 US 610955
18.03.1976 US 668177

②④ Brevet délivré le: 31.03.1980

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.03.1980

⑦③ Titulaire(s):
E.R. Squibb & Sons, Inc., Princeton/NJ (US)

⑦② Inventeur(s):
Ravi Kannad Ikovilakom Varma, Belle Mead/NJ (US)
Christopher Michael Cimarusti, Hamilton Square/NJ (US)

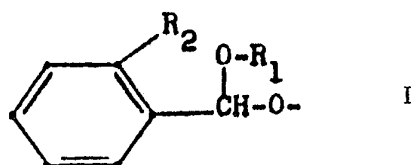
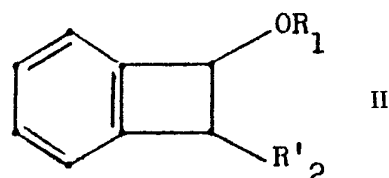
⑦④ Mandataire:
Kirk & Cie, Genève

⑤④ Procédé de préparation de 3,20-dicétopregnènes ayant un groupe 11 β -acétal et leurs dérivés.

⑤⑦ On modifie un 11 β -hydroxy-stéroïde pharmacologiquement actif en remplaçant le groupe 11 β -hydroxy par un groupe acétal de formule I, dans laquelle R₁ et R₂ sont chacun un groupe alcoyle C₁₋₈. Le procédé consiste à faire réagir le 11 β -hydroxy-stéroïde avec un 1-alcoxybenzocyclobutène de formule II.

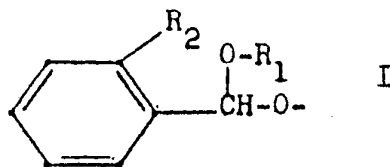
Cette modification a pour effet d'améliorer la solubilité des 11 β -hydroxy-stéroïdes dans les solvants faiblement polaires, ce qui facilite leur mise sous forme pharmaceutique.

Les stéroïdes modifiés sont utiles comme anti-inflammatoires et glucocorticoïdes.



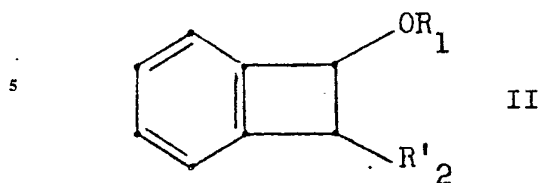
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un stéroïde ayant en position 11 β - un groupe de formule:



dans laquelle R₁ et R₂ sont identiques ou différents et sont chacun un groupe alcoyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 1-alcoxybenzocyclobu-

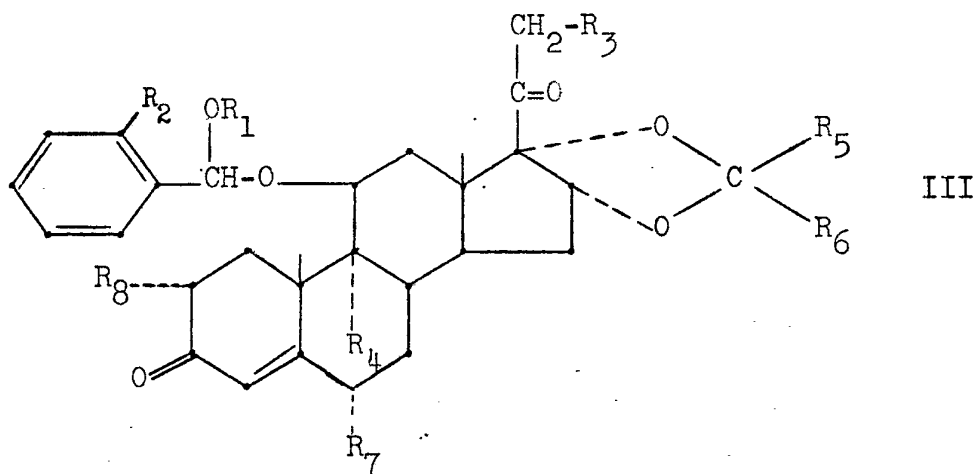
tène de formule:



- 10 dans laquelle R₁ est un groupe alcoyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone et R'₂ est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle ayant de 1 à 7 atomes de carbone avec un 11 β -hydroxystéroïde dans des conditions pratiquement neutres.

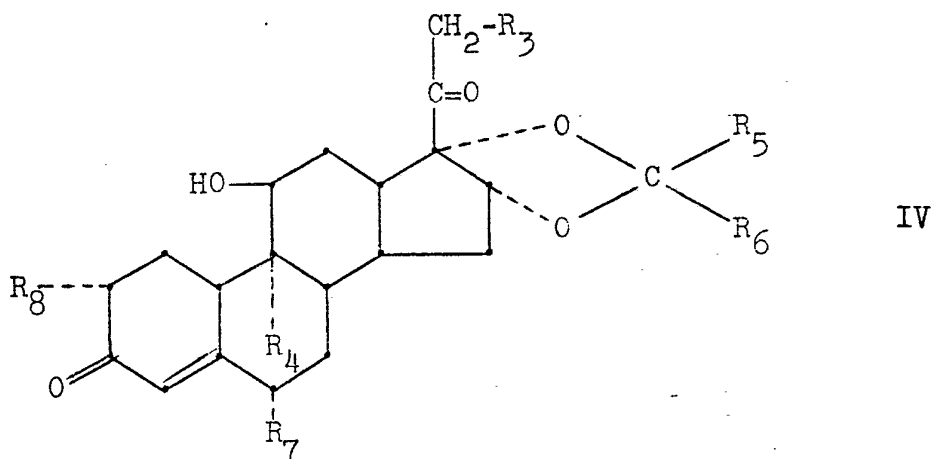
2. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un stéroïde dans lequel R₂ est un groupe méthyle, caractérisé en ce que R'₂ est un atome d'hydrogène.

3. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un stéroïde de formule:



ou l'un de ses dérivés 1,2- ou 6,7-déshydro, dans laquelle formule R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus, R₃ est un atome d'hydrogène, un groupe acyloxy, un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle; R₄ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, R₅ est un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle

- 40 ou aryle, R₆ est un groupe alcoyle ou aryle, R₇ est un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe méthyle et R₈ est un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle caractérisé en ce qu'on fait réagir un stéroïde de formule:



ou l'un de ses dérivés 1,2- ou 6,7-déshydro avec un 1-alcoxybenzocyclobutène de formule II.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₄ est un atome de fluor, R₇ est un atome d'hydrogène et R₈ est un atome d'hydrogène.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que R₅ et R₆ sont chacun un groupe méthyle.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R₃ est un atome d'hydrogène.

- 65 7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R₃ est un groupe acyloxy.

8. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R₃ est un atome d'halogène.

9. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R₃ est un groupe hydroxyle.

10. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que R₂ est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

11. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le produit obtenu est la 21-chloro-11β-[éthoxy(2-méthyl-phényl)méthoxy]-9-fluoro-2',2'-diméthylpregna-4-éno[16α,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione.

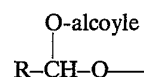
12. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le produit obtenu est la 21-(acétyloxy)-11β-[éthoxy(2-méthylphényl)méthoxy]-9-fluoro-2',2'-diméthylpregna-1,4-diéno[16α,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione.

Des 11β-hydroxy-3,20-dicétopregnènes ayant un groupe acétal ou cétal cyclique en 16,17- bien connus et très utilisés comme agents anti-inflammatoires. Des exemples de ces stéroïdes sont l'halcinonide (21-chloro-9-fluoro-11β-hydroxy-2',2'-diméthyl-pregna-4-éno[16α,17-d][1,3]dioxolane-3,20-dione) et la triamcinolone-acétonide (9-fluoro-11β,21-dihydroxy-2',2'-diméthyl-pregna-1,4-diéno[16α,17-d][1,3]dioxolane-3,20-dione). La solubilité limitée de ces pregnènes dans des solvants légèrement polaires tels que l'éther conduit à des difficultés pour la mise en composition.

Afin de faciliter les difficultés de mise en composition des 11β-hydroxy-3,20-dicétopregnènes ayant un groupe acétal ou cétal 16,17-cyclique (et afin de préparer de nouveaux agents anti-inflammatoires utiles), antérieurement on a préparé des stéroïdes 11-céto- et 11-acyloxy-. Bien que ces variantes aug-

mentent la solubilité des stéroïdes en général il en résulte des stéroïdes ayant une activité moindre.

Antérieurement, on montre aussi que certains stéroïdes ayant des groupes 11-acétal ont été préparés. Par exemple, Fukushima et al., J. Org. Chem. 26, 520 (1961) divulguent la formation de 11β-(méthoxyméthyl)-17,20; 20,21-bisméthylène-dioxy-pregna-4-ène-3-one comme sous-produit pendant la réaction de l'hydrocortisone avec le formaldéhyde. Gardi et al., J. Org. Chem., 27, 668 (1962) et Tetrahedron, 21, 179 (1965) divulguent des stéroïdes ayant des groupes acétal 17,21-cycliques comme substituants et en position 11- un groupe de formule:

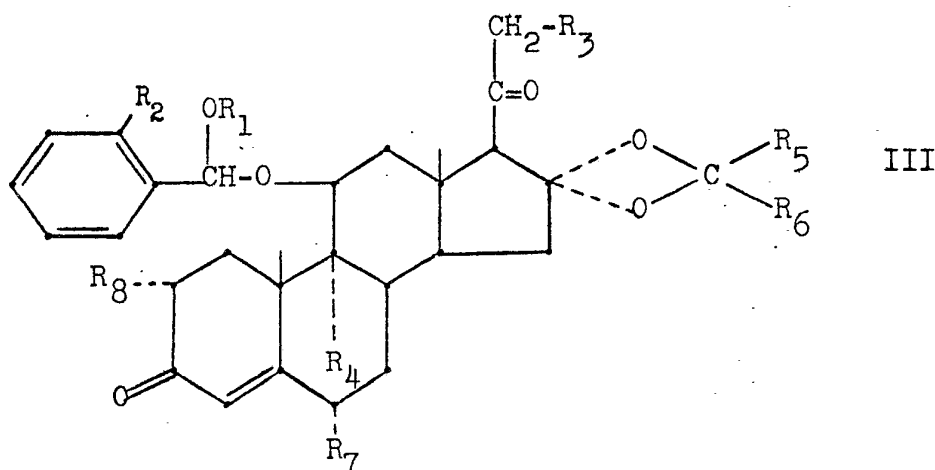


dans laquelle R est un groupe alcyle ou aryle.

Le but de la présente invention est la préparation de stéroïdes ayant une activité anti-inflammatoire locale et générale et pouvant être facilement mis en composition dans des solvants légèrement polaires tels que l'huile de ricin ou le carbonate de propylène.

Pour atteindre ce but, l'invention propose le procédé défini dans la revendication 1.

En particulier, le procédé selon l'invention permet de préparer les stéroïdes de formule:



et leurs dérivés 1,2- et 6,7-déshydro; on préfère les pregn-4-ènes et les pregna-1,4-diènes. Dans la formule III et dans toute la description, les symboles ont la signification ci-dessous.

R₁ est un groupe alcyle;

R₂ est un atome d'hydrogène, un groupe alcyle, alcoxy ou un atome d'halogène;

R₃ est un atome d'hydrogène, un groupe acyloxy, un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle;

R₄ est un atome d'hydrogène ou d'halogène;

R₅ est un atome d'hydrogène, un groupe alcyle ou aryle;

R₆ est un groupe alcyle ou aryle;

R₇ est un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe méthyle et

R₈ est un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle.

Le terme «alcyle» utilisé dans toute la description se rapporte à des groupes alcyles à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 8 atomes de carbone. On préfère les groupes alcyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

Le terme «halogène» utilisé ici se rapporte au fluor, au chlore, au brome et à l'iode.

Le terme «acyloxy» utilisé ici se rapporte à des groupes où le terme acyle est un reste d'acide physiologiquement acceptable dérivant d'un acide organique. Des exemples d'acides monocarboxyliques sont ceux de formule Y-COOH dans laquelle Y est un groupe alcyle, cyclo-alcyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, arylalcyle ou aryle; par exemple les acides acétique, propionique, valérique, cyclohexane carboxylique, phénylacétique, benzoïque et toluïque. Des exemples d'acides polycarboxyliques sont les acides malonique, succinique, glutarique, adipique, pimelique et phtalique.

Le terme «aryle» utilisé ici se rapporte à un groupe phényle ou phényle substitué par 1 ou 2 groupes alcyle, alcoxy ou atomes d'halogène.

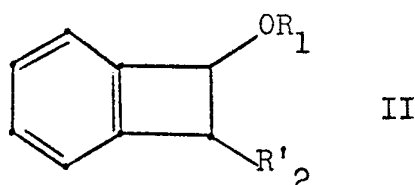
Le terme «alcoxy» utilisé ici se rapporte à un groupe de formule alcyl-O- où le groupe alcyle a la signification ci-dessus.

Les stéroïdes du présent procédé sont des substances physiologiquement actives qui possèdent une activité glucocorti-

coïde et anti-inflammatoire et qu'on peut donc utiliser à la place des glucocorticoïdes connus pour le traitement de la polyarthrite évolutive chronique, et dans ce but on peut les administrer comme l'hydrocortisone, en ajustant la dose par exemple suivant le pouvoir relatif du stéroïde particulier. En outre les stéroïdes du présent procédé peuvent être utilisés localement à la place de glucocorticoïdes connus pour le traitement d'états de la peau tel qu'une dermatite, le psoriasis, les coups de soleil, une neurodermatite, l'eczema et le prurite anogénital.

Lorsqu'on les administre par voie orale les présents composés peuvent être utilisés à une dose quotidienne de 0,1 à 200 mg/70 kg et de préférence 0,3 à 100 mg/70 kg. Si on les administre localement on peut utiliser les présents composés à raison de 0,01 à 5,0% en poids et de préférence 0,05 à 2,0% en poids dans une crème ou une lotion classique.

Les 3,20-dicétopregnènes de formule III sont préparés en faisant réagir un 11 β -hydroxy-3,20-dicétopregnène, c'est-à-dire la contre-partie 11 β -hydroxy du stéroïde de formule III, avec un 1-alcoybenzocyclobutène de formule:



dans laquelle R'₂ est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle ayant de 1 à 7 atomes de carbone. La réaction, qui est nouvelle, peut être conduite en des conditions neutres dans un solvant aprotique par exemple un hydrocarbure tel que le benzène ou le toluène. Bien que les conditions réactionnelles ne soient pas critiques, on conduit de préférence la réaction à la température de reflux du solvant ou voisine de celle-ci. Cette réaction est utile non seulement pour la préparation des présents stéroïdes mais aussi pour la préparation d'autres stéroïdes contenant un groupe 11 β -hydroxy qui doit être protégé pendant des synthèses à plusieurs étapes. Le groupe de blocage peut être facilement enlevé par hydrolyse acide.

Diverses variantes et modifications du présent procédé seront claires pour ceux du métier. Par exemple, lorsque le 11 β -hydroxy-3,20-dicétopregnène utilisé pour préparer les présents stéroïdes contient des groupes hydroxyles supplémentaires, il faut les protéger avant de poursuivre les réactions décrites plus haut.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

21-Chloro-11 β -[éthoxy(2-méthylphényl)méthoxy]-9-fluoro-2',2'-diméthylpregn-4-éno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione

Colonne I	Colonne II	Colonne III
2, 21-dichloro-11 β -hydroxy-2',2'-diméthylpregna-1,4-diéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione	1-éthoxy-2-méthyl-1,2-dihydrobenzocyclobutène	2, 21-dichloro-11 β -[éthoxy(2-éthylphényl)méthoxy]-2',2'-diméthylpregna-1,4-diéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione
11 β -hydroxy-2',2'-diméthylpregna-1,4,6-triéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione	1-propoxy-2-éthyl-1,2-dihydrobenzocyclobutène	11 β -[propoxy(2-propylphényl)méthoxy]-2',2'-diméthylpregna-1,4,6-triéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione
21-chloro-11 β -hydroxy-2,2',2'-triméthylpregna-1,4-diéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione	1-éthoxy-1,2-dihydrobenzocyclobutène	21-chloro-11 β -[éthoxy(2-méthylphényl)méthoxy]-2,2',2'-triméthylpregna-1,4-diéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione
21-(benzoyloxy)-11 β -hydroxy-2',2'-diphénylpregna-1,4-diéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione	1-éthoxy-1,2-dihydrobenzocyclobutène	21-(benzoyloxy)-11 β -[éthoxy(2-méthylphényl)méthoxy]-2',2'-diphénylpregna-1,4-diéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione

On chauffe à reflux une suspension de 684 mg de 21-chloro-9-fluoro-11 β -hydroxy-2',2'-diméthylpregn-4-éno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione dans 17 ml de toluène anhydre contenant 444 mg de 1-éthoxy-1,2-dihydrobenzocyclobutène dans une atmosphère d'azote. Après quelques minutes on obtient une solution homogène. Après environ 6 h on refroidit la solution puis on l'absorbe sur une colonne de 20 mg de silicagel. L'élution de la colonne avec un mélange 1:4 de chloroforme-hexane donne du 1-éthoxy-1,2-dihydrobenzocyclobutène n'ayant pas réagi. Une nouvelle élution de la colonne avec des mélanges 1:4 et 1:1 de chloroforme-hexane donne le produit sous forme de 0,90 g d'une mousse. On dissout celle-ci dans la quantité minimum d'éther, on dilue avec 10 ml d'hexane et on maintient à une température d'environ 5°C pour obtenir 355 mg d'une substance solide qui fond à 171-180°C. La recristallisation de cette substance à partir d'un mélange d'acétate d'éthyle-hexane donne 205 mg du composé désiré qui fond à 182-185°C.

Exemple 2

21-(Acétyloxy)-11 β -[éthoxy(2-méthylphényl)méthoxy]-9-fluoro-2',2'-diméthylpregna-1,4-diéno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione

On dissout 1,0 g de 21-acétate de triamcinolone-acétonide dans 37 ml de xylènes anhydres dans un bain d'huile maintenu à environ 125°C dans une atmosphère d'azote. On ajoute 1,11 g de 1-éthoxybenzocyclobutène et après 18 h, la réaction est incomplète. On ajoute les nouvelles quantités suivantes de 1-éthoxybenzocyclobutène aux intervalles de temps indiqués:

0,3 ml	(21 h)
0,3 ml	(24 h)
0,3 ml	(28 h)
0,3 ml	(46 h) et
0,3 ml	(48 h)

On évapore la solution et on dissout le résidu dans le chloroforme et on chromatographie sur une colonne de 25 mg de silicagel. L'élution de la colonne avec des mélanges 1:4 à 1:1 de chloroforme-hexane enlève les impuretés non-stéroïdes. Une nouvelle élution avec un mélange 4:1 de chloroforme-hexane et du chloroforme donne 0,8 g de la substance désirée. On sèche la substance solide pour obtenir le composé désiré qui fond à 105-110°C.

Exemples 3-6

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en substituant le stéroïde indiqué dans la colonne I à la 21-chloro-9-fluoro-11 β -hydroxy-2',2'-diméthylpregn-4-éno[16 α ,17-d]-[1,3]dioxolane-3,20-dione, et le composé indiqué dans la colonne II au 1-éthoxy-1,2-dihydrobenzocyclobutène on obtient le stéroïde indiqué dans la colonne III.