Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2098804 C 2003/07/29

(11)(21) 2 098 804

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(22) Date de dépôt/Filing Date: 1993/06/18

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1993/12/20

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2003/07/29

(30) Priorité/Priority: 1992/06/19 (92 07 460) FR

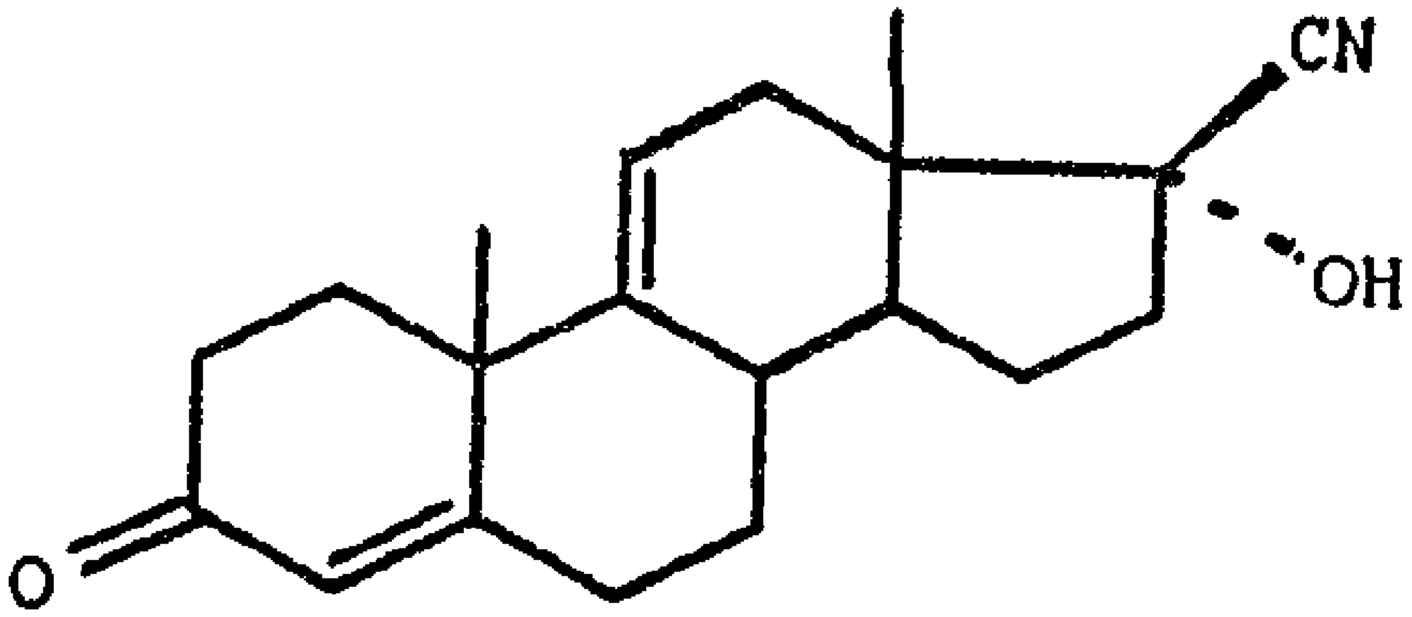
(51) Cl.Int.^{5}/Int.Cl.^{5} C07J 41/00

(72) Inventeurs/Inventors:
BUENDIA, JEAN, FR;
ROUSSEL, PATRICK, FR;
VIVAT, MICHEL, FR

(73) Propriétaire/Owner:
HOECHST MARION ROUSSEL, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE STEROIDE DELTA 9(11)
(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF A DELTA 9(11) STEROID COMPOUND

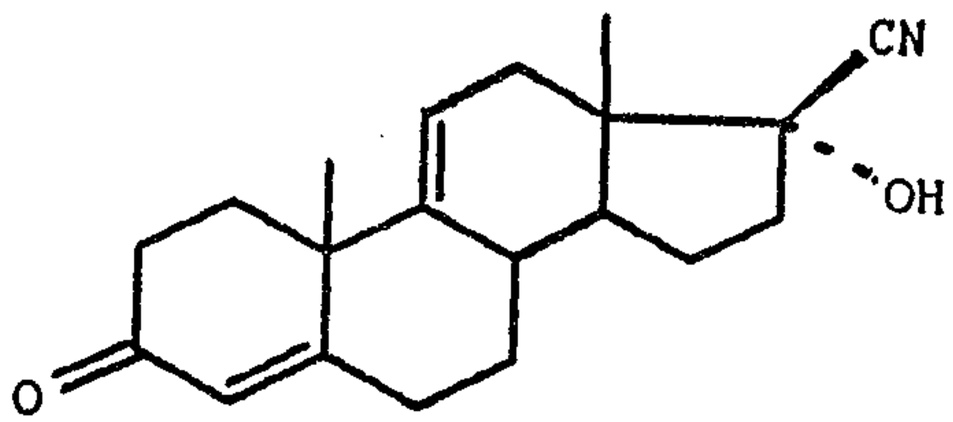


(I)

(57) Abrégé/Abstract:
L'invention a pour objet un procédé de préparation du composé de formule (I): (voir formule I) caractérisé en ce que l'on traite le composé 9α-OH correspondant par l'acide chlorosulfonique au sein d'un solvant organique. Ce composé de formule (I) est un intermédiaire utile dans la synthèse des corticostéroïdes.

PRECIS DE LA DIVULGATION:

L'invention a pour objet un procédé de préparation du composé de formule (I):



(I)

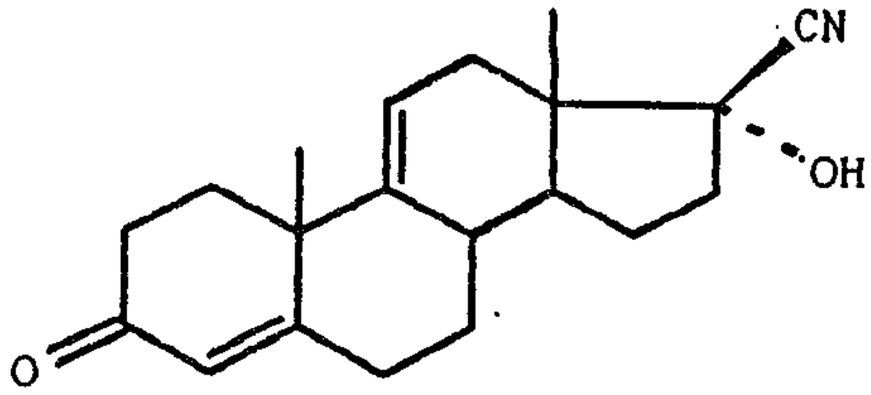
caractérisé en ce que l'on traite le composé 9α-OH correspondant par l'acide chlorosulfonique au sein d'un solvant organique. Ce composé de formule (I) est un intermédiaire utile dans la synthèse des corticostéroïdes.

2098804

Nouveau procédé de préparation d'un composé stéroïde Δ9(11).

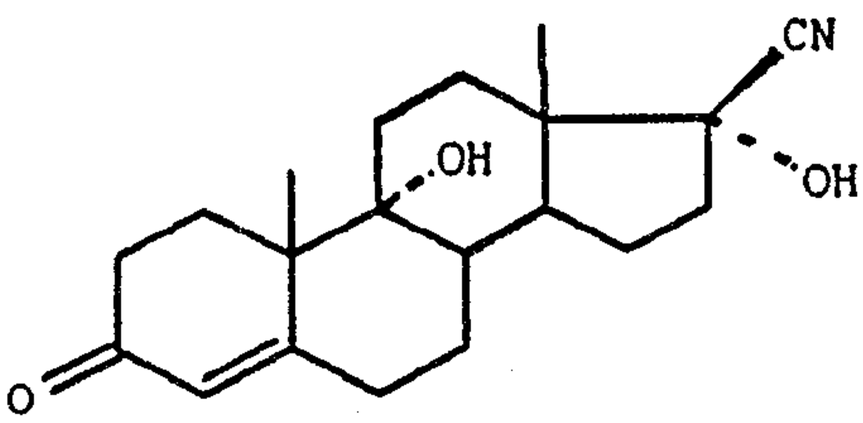
La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'un composé stéroïde Δ9(11).

L'invention a ainsi pour objet un procédé industriel de préparation du composé de formule (I) :



(I)

caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule (II):



(II)

par l'acide chlorosulfonique au sein d'un solvant organique.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre du procédé de l'invention, on opère au sein d'un solvant aprotique polaire choisi dans le groupe constitué par le tétrahydrofuranne, le dioxanne et l'acétone, ou de l'acétate d'éthyle ou du chlorure de méthylène, le tétrahydrofuranne et l'acétone étant tout particulièrement préférés, et l'on effectue la réaction d'abord à une température de -20° à -10°C, de préférence -15°C, puis en laissant remonter la température à 0°/+10°C, de préférence +5°C.

Des procédés conduisant au composé de formule (I) ont déjà été décrits. Ils consistent en général soit à traiter un composé 17-céto dont la double liaison 9(11) est déjà formée, par un cyanure alcalin dans un mélange acide acétique/alcanol, ou par la cyanhydrine de l'acétone en présence d'hydroxyde de sodium et d'eau (voir par exemple le brevet US

4.548.748, les brevets japonais 8262299 ou 8262300; le Chem. Abst. 97 141141-142 ou encore Bull. Chem. Soc. Japan 58 (3), 978 (1985)), soit à déshydrater un composé 9α,17α-dihydroxy 17ß-cyano par l'acide sulfurique ou le complexe BF_3 Et_2O (voir par exemple le brevet US 4.921.638 ou la demande de brevet européen publiée EP-A-263569, ou encore Stéroïds 55(3), 109 (1990)).

Ces procédés de déshydratation utilisant l'acide sulfurique ne peuvent guère être envisagés au niveau industriel en raison du faible rendement qu'ils procurent, une partie du produit de départ étant transformée en amide. Quant au procédé utilisant le complexe BF_3 Et_2O, il conduit certes à un bon rendement, mais il ne peut lui non plus être utilisé au niveau industriel, cette fois en raison de la quantité très importante de complexe BF_3 Et_2O qu'il faudrait mettre en oeuvre (voir p. 111 "méthode D" de la réf. Steroïds citée plus haut), 2 parties en poids de complexe par rapport au stéroïde mis en oeuvre étant en effet nécessaire, condition qui ajoutée au prix de ce réactif, est absolument rédhibitoire.

Par ailleurs, l'acide chlorosulfonique a déjà été utilisé comme agent de déshydratation en série stéroïde pour préparer des composés Δ9(11) à partir des composés 9α-OH correspondants (voir le brevet français 2 387 245).

Toutefois, il convient de remarquer, et ceci est essentiel, que la réaction est effectuée sur un seul type particulier de composés à savoir des composés comportant pour seuls substituants des groupements oxo (3 et 17) ou des radicaux méthyle ou fluoro, c'est-à-dire des composés ne comportant pas d'autre substituant hydroxy, et ne pouvant donc pas donner lieu à des réactions de compétitions entre la déshydratation en 9(11), qui peut elle-même d'ailleurs être en compétition avec une déshydratation en 8(9), et la déshydratation au niveau du site porteur de l'autre substituant hydroxy. Le composé de formule (I) utilisé au départ du procédé de la présente invention comporte cet autre substituant hydroxy en position 17α. Or, on sait notamment par la demande européenne publiée n° 263 569 ou pour l'article de stéroïds déjà cité, que dans de tels cas, l'utilisation d'un réactif

de déshydratation du même type, à savoir le chlorure de méthane sulfonyle, conduit sélectivement, via un 17α-sulfonate intermédiaire, au dérivé Δ16(17) et non au Δ9(11) ou à un mélange des deux. On peut donc en conclure que l'obtention sélective selon l'invention, avec un excellent rendement, du dérivé Δ9(11) n'était pas prévisible, l'art antérieur enseignant qu'on devait plutôt s'attendre à obtenir le dérivé Δ16(17), ou tout au moins un mélange Δ9(11) et Δ16(17). Il est certain que d'un point de vue industriel, il est indispensable d'obtenir sélectivement et avec un rendement élevé le dérivé souhaité Δ9(11).

Le procédé de l'invention tient sa sélectivité des conditions dans lesquelles il est conduit. Le sulfonate est d'abord formé sélectivement à une température appropriée, la remontée en température étant ensuite nécessaire à l'élimination conduisant à la formation de la double liaison Δ9(11).

Il permet d'éviter la formation de la double liaison Δ16(17) dont on a vu plus haut qu'elle est aisée.

Le composé de formule (I) décrit dans la demande européenne publiée n° 263 569, est un intermédiaire utile en particulier dans la synthèse de corticostéroïdes. Le composé de départ de formule (II) est également décrit dans cette demande.

L'exemple suivant illustre l'invention sans la limiter.

EXEMPLE : 17ß-cyano 17α-hydroxy androsta 4,9(11)-dièn-3-one

On mélange sous gaz inerte anhydre, 2 g de 17ß-cyano 9α,17α-dihydroxy androst-4-èn-3-one et 10 cm^3 de tétrahydrofuranne, puis refroidit à -15°C et introduit à cette température en 1 h, 0,5 cm^3 d'acide chlorosulfonique. On maintient sous agitation et laisse la température remonter à +5°C en 30 mn, puis maintient à cette température pendant 1 h 30 mn. On ajoute alors 10 g de glace et 10 cm^3 d'eau glacée, puis, après 30 mn, à nouveau 10 cm^3 d'eau glacée. On agite pendant 1 h à 0°C, puis essore et lave les cristaux à l'eau puis les sèche. On obtient 1,72 g de produit attendu. F = 247°C (Rdt : 91 %). A partir des liqueurs mères, il est possible d'isoler à nouveau environ 3 % de produit attendu supplémentaire.

Spectre IR ($CHCl_3$)

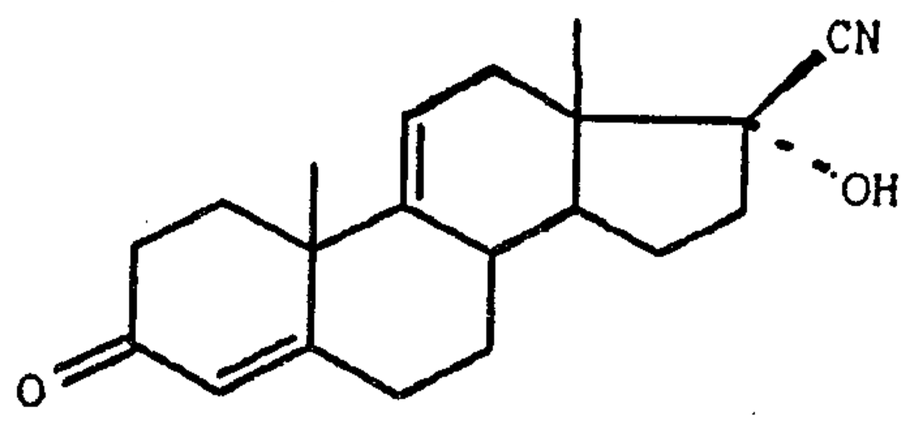
Absorptions à 3620 cm^{-1} (OH), 3569 cm^{-1} (ép.)
1663 cm^{-1} (>C=O), 1614 cm^{-1} (C=C), 2238 cm^{-1} (-C≡N).

Spectre RMN ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm)

0,95 : H de CH_3 en 13 ; 1,36 : H de CH_3 en 10 ; 5,59 : H en 11 ; 5,72 : H en 4 ; 7,57 H de OH.

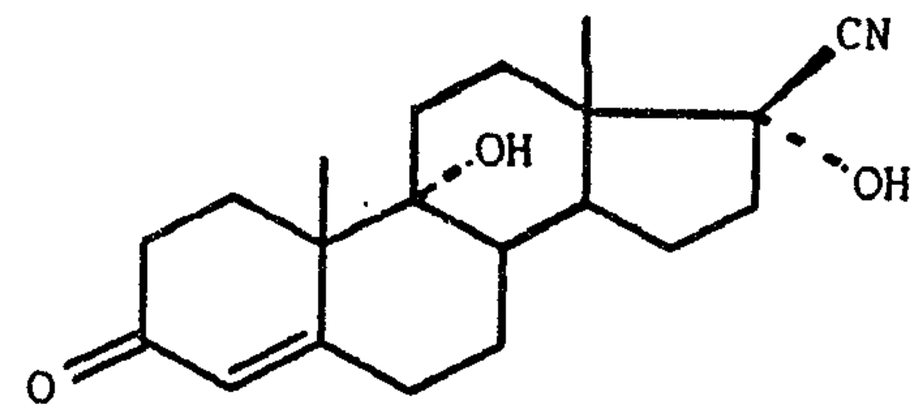
REVENDICATIONS

1) Procédé de préparation du composé de formule (I) :



(I)

caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule (II):



(II)

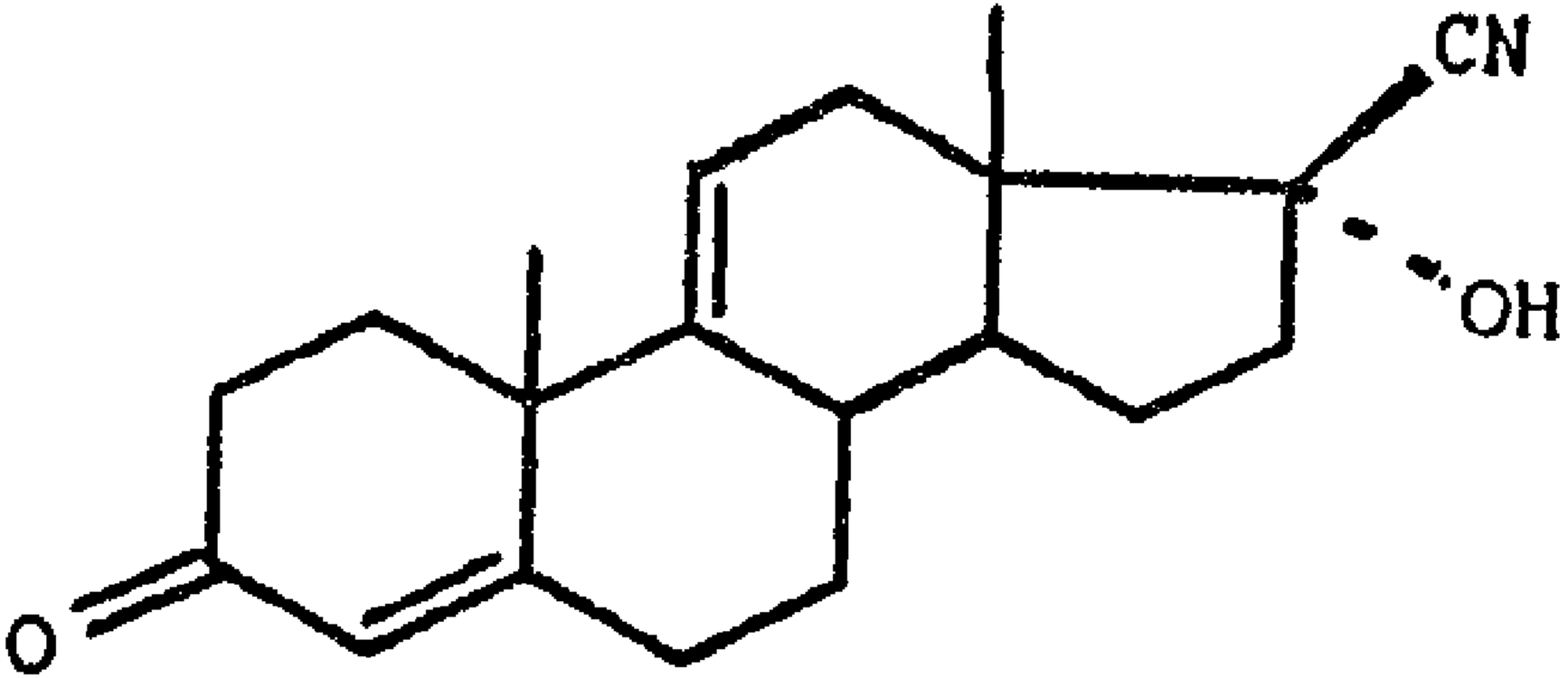
par l'acide chlorosulfonique au sein d'un solvant organique.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on opère au sein d'un solvant aprotique polaire choisi dans le groupe constitué par le tétrahydrofuranne, le dioxanne et l'acétone, ou de l'acétate d'éthyle ou du chlorure de méthylène.

3) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on opère au sein du tétrahydrofuranne ou de l'acétone.

4) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on opère à une température de -20° à -10°C puis en laissant remonter à une température de 0°/+5°C.

5) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on opère à une température de -15°C, puis en laissant remonter à une température de +5°C.



(I)