

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

2 529 894

(21) N° d'enregistrement national :

82 11832

(51) Int Cl³ : C 07 J 3/00; A 61 K 31/57.

(12)

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION À UN BREVET D'INVENTION

A2

(22) Date de dépôt : 6 juillet 1982.

(30) Priorité

(43) Date de la mise à disposition du public de la
 demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 13 janvier 1984.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
 rentés : 1^{re} addition au brevet 81 14860 pris le 30 juillet
 1981.

(71) Demandeur(s) : Société dite : SIPSY, société anonyme.
 — FR.

(72) Inventeur(s) : Gilbert Gustave Aubard, Agnès Geneviève
 Grouhel, Claude Paul Joseph Roux et Diéran Robert
 Torossian.

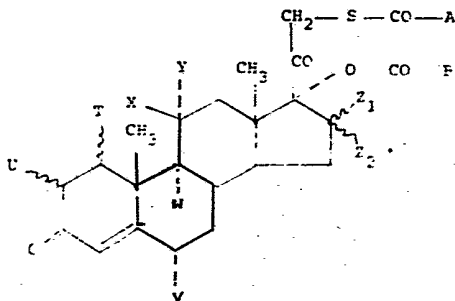
(73) Titulaire(s) : SOCIETE ANONYME JOUVEINAL — FR.

(74) Mandataire(s) : Flechner.

(54) Stéroïdes estérifiés en la position 17 et thio-estérifiés en la position 21 et leur application comme médicament.

(57) Stéroïdes de formule :

en position α ou β alors que Z_2 est l'hydrogène ou Z_1 et Z_2
 forment ensemble un méthylène.
 Médicament anti-inflammatoire.

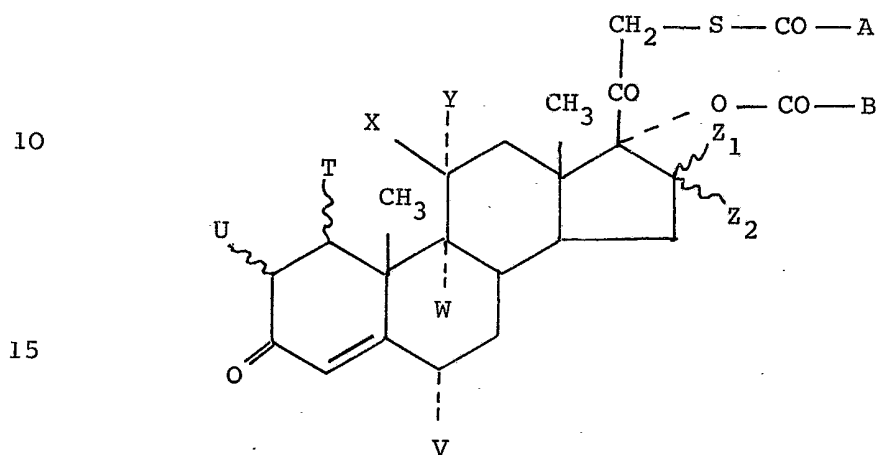


dans laquelle A et B sont alcoyle et phényle, T et U sont des
 atomes d'hydrogène ou forment ensemble une double liaison,
 V est l'hydrogène ou un méthyle en position α , W est l'hydro-
 gène ou un halogène en position α , X est hydroxy en position
 β et Y est l'hydrogène ou X et Y peuvent représenter en-
 semble un atome d'oxygène, et Z_1 est l'hydrogène, un méthyle

FR 2 529 894 - A2

Stéroïdes estérifiés en la position 17 et thio estérifiés en la position 21 et leur application comme médicament.

A la première revendication du brevet principal, on a revendiqué des composés de formule :



dans laquelle A et B sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement mono- ou plurisubstitué par des radicaux alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou halogène, T et U sont, indépendamment l'un de l'autre, des atomes d'hydrogène ou forment ensemble

une double liaison, V est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α , W est un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène en position α , X est un radical hydroxy en position β et Y est un atome d'hydrogène ou X et Y peuvent représenter ensemble un atome d'oxygène, et Z_1 est un atome d'hydrogène, un radical méthyle en position α ou β , alors que Z_2 est un atome d'hydrogène ou Z_1 et Z_2 forment ensemble un radical méthylène.

La présente addition illustre l'invention par d'autres exemples. On a effectué ces exemples en procédant comme indiqué au brevet principal pour ce qui concerne les déterminations du degré de pureté, les déterminations des points de fusion et les analyses élémentaires par résonance magnétique nucléaire.

EXEMPLE 1

21-thiopropionate 17-propionate de 3,20-dione 11 β -hydroxy 6 α -méthyl prègna diène-1,4 (ou de 6 α -méthylprédnisolone).

A et B = éthyle ; T et U = O (double liaison) ;
V = méthyle en position α ; W = Y = Z = H ; X = OH.

Dans un réacteur convenablement équipé, on introduit 740 ml d'hexaméthylphosphorotriamide (H.M.P.T.) que l'on refroidit à 10°C.

Sous agitation, on introduit 26,6 g (0,295 mole) d'acide S-thiopropionique, puis, sans dépasser 20°C, 66,9 ml d'une solution de méthylate de sodium 4,4N (0,294 mole) dans le méthanol.

On obtient une solution orangée que l'on laisse agiter une heure à la température du laboratoire.

En solution dans 1100 ml d'H.M.P.T. 100,0 g (0,197 mole) de 21-mésylate 17-propionate de 6 α -méthylprédnisolone sont introduits en 15 minutes

environ à une température inférieure à 20°C.

Le mélange est agité 3 heures à température ambiante, puis précipité dans 21 litres d'eau.

5 Le mélange obtenu subit 3 extractions successives par 5 litres d'éther diéthylique.

Les phases étherées réunies sont lavées à l'eau, puis séchées sur sulfate de sodium.

Le sulfate est filtré ; l'éther est évaporé.

Poids du résidu : 83 g.

10 Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à l'aide de 3,2 kg de "Florisil" (60-granulométrie inférieure à 0,15 mm). L'élution par des mélanges dichlorométhane-acétone permet de recueillir 12 g de produit purifié.

15 Ce produit est finalement recristallisé dans 180 ml de mélange méthanol-eau 8-2 (v-v).

Poids : 10,9 g

Rendement : 11 %

Point de fusion : 161°C.

20 R.M.N. = 1,00 (s, 18-CH₃) ; 1,10 (d, 6-CH₃) ; 1,20 (s, 19-CH₃) ; 1,47 (s, esters propioniques) ; 1,68 (m, 11 βOH) ; 3,85 (s, 21-CH₂) ; 6,08 (s, 4-CH₃).

25 En procédant comme dans l'exemple 1 avec les réactifs appropriés, on prépare les produits suivants:

EXEMPLE 2

21-thiovalérate-17 valérate de 3,20-dione-11β hydroxy 6α méthyl-prègna-diène 1,4 (ou de 6α méthylprédnisolone).

30 A et B = butyle ; T et U = O (double liaison) ; V = méthyle en position α ; W = Y = Z = H ; X = OH.

Rendement : 47,4 %

Point de fusion : 170°C.

35 R.M.N. = 0,98 (s, 18-CH₃) ; 1,15 (d, 6-CH₃) ; 1,47 (s, 19-CH₃) ; 1,95 (m, 11 βOH) ; 3,80 (s,

21-CH₂) ; 6,07 (s, 4-CH).

EXEMPLE 3

21-thioacétate-17 valérate de 3,20-dione-11 β hydroxy
6 α méthyl-prègna-diène 1,4 (ou de 6 α méthylprédnisone).

A = méthyle ; B = butyle ; T et U = O (double liaison)
V = méthyle en position α ; W = Y = Z = H ; X = OH.

Rendement : 27 %

Point de fusion : 146,5°C.

10 R.M.N. = 1,00 (s, 18-CH₃) ; 1,12 (d, 6-CH₃) ; 1,47
(s, 19-CH₃) ; 2,02 (m, 11 β OH) ; 3,82 (s, 21-CH₂) ;
6,02 (s, 4-CH).

EXEMPLE 4

15 21-thioacétate 17-valérate de 3,20-dione-9 α fluoro
11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4 (ou de bêta-méthasone).

A = méthyle ; B = butyle ; T et U = O (double liaison)
son) ; V = Y = H ; X = β OH ; Z = β méthyle.

Rendement : 37 %

20 Point de fusion : 127,5°C.

R.M.N. = 0,97 (s, 18-CH₃) ; 1,32 (d, 16-CH₃ β) ;
1,57 (s, 19-CH₃) ; 2,77 (m, 11- β OH) ; 6,15 (s,
4-CH).

EXEMPLE 5

25 21-thiovalérate 17-propionate de 3,20-dione-9 α
chloro-11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4 (ou de
béclométhasone).

A = butyle ; B = éthyle ; T et U = O (double liaison) ;
V = Y = H ; W = α chloro ; X = β OH ; Z = β méthyle.

30 Rendement : 19 %

Point de fusion : 136°C.

R.M.N. = 1,00 (s, 18-CH₃) ; 1,37 (d, 16-CH₃ β) ;
1,70 (s, 19-CH₃) ; 2,38 (m, 11- β OH) ; 6,12 (s,
4-CH).

EXEMPLE 6

21-thioacétate 17-valérate de 3,20-dione-9 α chloro-11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4 (ou de béclo-méthasone).

- 5 A = méthyle ; B = butyle ; T et U = O (double liaison) ; V = Y = H ; W = α chloro ; X = β OH ; Z = β méthyle.

Rendement : 55,8 %

Point de fusion : 138,5°C.

- 10 R.M.N. = 1,00 (s, 18-CH₃) ; 1,37 (d, 16- β CH₃) ; 2,97 (m, 11- β OH) ; 6,12 (s, 4-CH).

EXEMPLE 7

21-thiovalérate 17-valérate de 3,20-dione-9 α chloro-11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4 (ou de béclo-méthasone).

- 15 A et B = butyle ; T et U = O (double liaison) ; V = Y = H ; W = α chloro ; X = β OH ; Z = β méthyle.

Rendement : 35,4 %

Point de fusion : 210,5°C.

- 20 R.M.N. = 0,98 (s, 18-CH₃) ; 1,38 (d, 16- CH₃) ; 1,68 (s, 19-CH₃) ; 2,54 (m, 11- β OH) ; 6,10 (s, 4-CH).

- On donne au tableau 1 ci-dessous les résultats de l'activité anti-inflammatoire locale des composés suivant l'invention comparés à celle manifestée par le 17,21-dipropionate de bêtaméthasone et par le dipropionate de béclo-méthasone. On a étudié l'activité anti-inflammatoire locale comme indiqué au brevet principal, le rapport R₁ étant calculé de la même façon qu'au brevet principal.
- 25
- 30

TABLEAU 1

	Produit	DE ₅₀ (mg/pellet)	R ₁
5	D.P.B.	1,610	1
	Ex. 1	0,210	7,7
10	Ex. 2	0,180	8,9
	Ex. 3	0,800	2,0
	Ex. 4	0,050	32,2
15	Ex. 5	0,120	13,4
	Ex. 6	0,180	8,9
20	Ex. 7	0,096	16,8
	Dipropionate de béclo-méthasone	>5	<0,2

25 Tous les produits de la présente invention
manifestent dans ce test une activité supérieure au
17,21-dipropionate de bétaméthasone.

Ceci est particulièrement remarquable pour
les produits des exemples 4, 5 et 7.

30 La comparaison avec le dipropionate de béclo-
méthasone est encore plus avantageuse pour les pro-
duits de l'invention.

35 Au tableau 2 ci-après on donne les résultats
d'une étude des effets sur le poids du thymus d'une
application locale des composés suivant l'invention

et des deux produits de référence. On a effectué cette étude en procédant comme indiqué au brevet principal, le rapport R_2 ayant la même signification qu'au brevet principal.

5

TABLEAU 2

	Produit	DE ₅₀ (mg/pellet)	R_2
10	D.P.B.	0,86	1
	Ex. 1	>>1	<<0,86
	Ex. 2	>>1	<<0,86
15	Ex. 3	>>1	<<0,86
	Ex. 4	0,8	1,1
20	Ex. 5	>>1	<<0,86
	Ex. 6	>>1	<<0,86
	Ex. 7	>>1	<<0,86
25	Dipropionate de béclo méthasone	3,1	0,27

L'activité sur le poids des thymus provoquée localement par les produits de l'invention comparée au 17,21-dipropionate de bétaméthasone est plus faible, mis à part le produit de l'exemple 4 dont l'activité est comparable à celle de la référence.

On a étudié également l'effet sur le gain pondéral des composés suivant l'invention et des

deux produits de référence en procédant comme mentionné au brevet principal, le rapport R_3 ayant la même signification qu'au brevet principal. Les résultats obtenus sont consignés au tableau 3 ci-dessous.

TABLEAU 3

Produit	DE ₃₀ (mg/pellet)	R_3
D.P.B.	>>0,8	1
Ex. 1	>>1,0	<<0,8
Ex. 2	>>1,0	<<0,8
Ex. 3	>>1,0	<<0,8
Ex. 4	0,65	1,23
Ex. 5	>>1,0	<<0,8
Ex. 6	>>1,0	<<0,8
Ex. 7	>>1,0	<<0,8
Dipropionate de bêtaméthasone	5	0,16

Mis à part le produit de l'exemple 4, les composés de l'invention ont une activité inférieure à celle du 17,21-dipropionate de bêtaméthasone pris comme substance de référence.

Le tableau 4 ci-après, dans lequel R_4 a la même signification qu'au brevet principal, démontre

la qualité des propriétés anti-inflammatoires des
composés de l'invention.

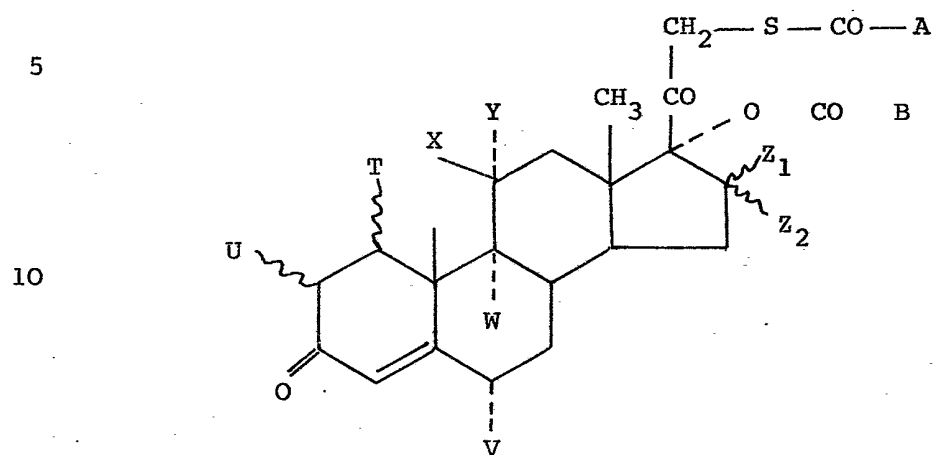
TABLEAU 4

5	Produit	R ₄
	D.P.B.	1
	Ex. 1	>9
10	Ex. 2	>10
	Ex. 3	>2
15	Ex. 4	29
	Ex. 5	>16
	Ex. 6	>10
20	Ex. 7	>20
	Dipropionate de béclométhasone	0,7
25		

Les indications thérapeutiques des composés
suivant l'invention sont les mêmes que celles qui
ont été indiquées au brevet principal. Dans ces in-
dications, les composés suivant l'invention sont gé-
néralement mis sous forme de compositions du type
décrit au brevet principal.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



15 dans laquelle A et B sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, un radical alcoyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement mono- ou plurisubstitué

20 par des radicaux alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou halogène, T et U sont, indépendamment l'un de l'autre, des atomes d'hydrogène ou forment ensemble une double liaison, V est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α , W est un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène en position α , X est un

25

radical hydroxy en position β et Y est un atome d'hydrogène ou X et Y peuvent représenter ensemble un atome d'oxygène, et Z_1 est un atome d'hydrogène, un radical méthyle en position α ou β , alors que Z_2 est un atome d'hydrogène ou Z_1 et Z_2 forment ensemble un radical méthylène, suivant la revendication première du brevet principal, qui sont :

- le 21-thiopropionate 17-propionate de 3,20-dione 11 β -hydroxy 6 α -méthyl prègna diène-1,4,
- le 21-thiovalérate-17 valérate de 3,20-dione-11 β hydroxy-6 α méthyl-prègna-diène 1,4,
- le 21-thioacétate-17 valérate de 3,20-dione-11 β hydroxy 6 α méthyl-prègna-diène 1,4,
- le 21-thioacétate 17-valérate de 3,20-dione-9 α fluoro 11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4,
- le 21-thiovalérate 17-propionate de 3,20-dione-9 α chloro-11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4.
- le 21-thioacétate 17-valérate de 3,20-dione-9 α chloro-11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4,
- le 21-thiovalérate 17-valérate de 3,20-dione-9 α chloro-11 β hydroxy-16 β méthyl-prègnadiène-1,4.

2. Médicament, notamment anti-inflammatoire, anti-prurigineux, anti-allergique et anti-asthmatique, caractérisé en ce qu'il comprend un composé suivant la revendication 1.