

BREVET D'INVENTION



N° 1.212.865

Classification internationale:

C 07 c

Procédé de préparation de 3.β-alcanoxy-6-alcoyl-5.16-prégnadiène-20-ones. (Invention : Luis E. MIRAMONTES, Miguel A. ROMERO et Fortunato AHUAD FARJAT.)

Société dite : G. D. SEARLE & C^o résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 24 septembre 1958, à 16^h 58^m, à Paris.

Délivré le 26 octobre 1959. — Publié le 28 mars 1960.

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 27 septembre 1957, aux noms de MM. Luis E. MIRAMONTES, Miguel A. ROMERO et Fortunato AHUAD FARJAT.)

La présente invention concerne un groupe nouveau de stéroïdes et un procédé en vue de leur préparation. Elle a plus particulièrement pour objet des esters de 3.β-hydroxy-6-alcoyl-5.16-prégnadiène-20-ones répondant à la formule développée 1, du dessin annexé, dans laquelle R est un radical acyle provenant d'un acide carboxylique d'hydrocarbure inférieur et R' est un radical alcoyle inférieur.

Dans la formule 1, R peut être un radical formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle ou hexaméthyle et R' peut être un radical à chaîne ramifiée propyle, butyle, pentyle ou hexyle, mais de préférence méthyle ou éthyle.

Les composés faisant l'objet de l'invention peuvent être commodément préparés à partir de saponines comme la diosgénine, la yamogénine, la corrélagénine et la gentrogénine ainsi que leurs esters d'acides alcanoniques inférieurs. La saponine ou ses esters d'acides alcanoniques inférieurs, au sein d'un solvant approprié comme le chloroforme est traitée au moyen d'un acide organique peroxydique tel que l'acide peroxyacétique, l'acide peroxyphthalique et l'acide peroxybenzoïque de manière à former le 3.β-alcanoyloxy-5.alpha.6.alpha.époxy-22 (alpha ou β)-spirostane. On traite ensuite l'époxyde par un halogénure d'alcoylmagnésium au sein d'un solvant convenable de manière à former la 5.alpha-hydroxy-6.β-alcoyltigogénine. Parmi les solvants les plus convenables figurent les hydrocarbures aromatiques contenant moins de neuf atomes de carbone comme le benzène, le toluène et le xylène. La durée de la réaction est plus courte quand on utilise un des solvants de point d'ébullition supérieur dans le groupe. On chauffe la 5.alpha-hydroxy-6-alcoyl-tigogénine avec un anhydride d'acide de manière à former le 3.β.26-dialcanoyloxy-6-alcoyl-5.20 (22)-furostadiène. On n'isole pas ce composé mais on le traite par une solution acide d'anhydride chromique, puis à l'aide d'un acide,

ce qui donne les 3.β-alcanoyloxy-6-alcoyl-5.16-prégnadiène-20-ones.

Les composés conformes à l'invention constituent des intermédiaires intéressants dans la préparation d'hormones à activité thérapeutique comme les 6-alcoyl progestérones et les 17.alpha-hydroxy-6-alcoyl-progestérones.

On a donné ci-après un certain nombre d'exemples non limitatifs des procédés et produits qui en font l'objet. Dans ces exemples les quantités de matières sont exprimées en parties en poids.

Exemple 1. — A une solution de 100 parties de 3.β-acétoxy-5(6).22.alpha-spirostane (acétate de diosgénine) dans 748 parties de chloroforme maintenu à 0 °C, on a ajouté 50 parties d'acide monoperphthalique en solution dans l'éther. Après repos à la température ambiante pendant quinze heures, on a filtré la solution pour enlever l'insoluble et on a lavé le filtrat à neutralité à l'aide d'eau. On a ensuite concentré le filtrat à siccité au bain-marie bouillant et on a ajouté 400 parties de méthanol. Puis on a concentré la solution à un volume d'environ 225 parties. On a recueilli sur filtre le précipité formé et on a obtenu par recristallisation au sein de méthanol le 3.β-acétoxy-5.alpha.6.alpha.époxy-22.alpha-spirostane fondant à environ 231-233 °C.

On a refroidi à 0 °C une solution de 40 parties de 3.β-acétoxy-5.alpha.6.alpha.époxy-22.alpha-spirostane dans 522 parties de benzène et on a ajouté lentement 400 parties d'une solution 3 M de bromure de méthyl-magnésium dans l'éther. On a chauffé au reflux pendant huit heures la solution ainsi obtenue puis on a décomposé l'excès de bromure de méthyl-magnésium par lente addition d'eau. On a ajouté une petite quantité d'une solution à 5 % d'acide sulfurique pour dissoudre le précipité éventuellement formé. On a séparé la couche organique, on l'a lavée à l'eau à neutralité et on l'a évaporée à siccité au bain-marie bouillant. La recristallisation au sein d'une solution de chloroforme et de