

Procédé de préparation de 6-alcoyl-17.alpha-hydroxy-4-prégnène-3.20-diones. (Invention : Luis E. MIRAMONTES, Miguel A. ROMERO et Oscar FRITSCHÉ.)

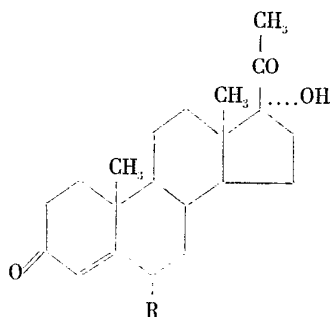
Société dite : G. D. SEARLE & C° résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 24 septembre 1958, à 16^h 59^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 Oscar FRITSCHÉ.)

La présente invention concerne un groupe nouveau de stéroïdes ainsi qu'un procédé pour leur préparation. Plus particulièrement l'invention a pour objet des 6-alcoyl-17.alpha-hydroxy-4-prégnène-3.20-diones de formule développée



dans laquelle R est un radical alcoyle inférieur. R peut être un radical à chaîne droite ou ramifiée propyle, butyle, pentyle ou hexyle, mais est de préférence un radical méthyle ou éthyle.

Les composés qui font l'objet de l'invention peuvent être commodément préparés à partir de 6-alcoyl-3.bêta-hydroxy-5.16-prégnadiène-20-one ou de ses esters. On traite une solution alcaline du stéroïde au moyen d'un agent époxydant modéré tel que du peroxyde d'hydrogène alcalin de manière à former la 3.bêta-hydroxy-6-alcoyl-16.alpha.17.alpha-époxy-5-prégnène-20-one qui, par oxydation selon la méthode Oppenauer, donne la 6.alpha-alcoyl-16.alpha.17.alpha-époxy-4-prégnène-3.20-dione. On transforme alors ce composé en 6.alpha-alcoyl-16-bromo-17.alpha-hydroxy-4-prégnène-3.20-dione par traitement au moyen d'acide bromhydrique au sein d'un solvant organique comme le chloroforme ou un acide alcanoïque inférieur. On convertit ensuite la bromhydrine en 6.alcoyl-17.alpha-hydroxy-4-prégnène-3.20-dione par traitement au moyen d'un catalyseur d'hydrogénation tel

que le palladium ou le nickel de Raney. On peut utiliser typiquement le palladium adsorbé sur du carbonate de calcium ou de l'acétate d'ammonium. Dans le cas des catalyseurs au palladium, on agite à la température ambiante une solution de la bromhydrine dans un solvant tel que l'éthanol jusqu'à adsorption d'un équivalent moléculaire d'hydrogène.

Un autre catalyseur d'hydrogénation intéressant est le nickel de Raney. On peut l'utiliser en solution alcoolique à la température de reflux.

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

On a donné ci-après un certain nombre d'exemples de réalisation de l'invention. Dans ces exemples les quantités de matière sont exprimées en parties en poids.

Exemple 1. — A une solution de 5 parties de 3.bêta-acétoxy-6-méthyl-5.16-prégnadiène-20-one dans 240 parties de méthanol, 1,8 partie d'hydroxyde de sodium et 10 parties d'eau, on a ajouté 18 parties d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 35 %. On a laissé ce mélange reposer à la température ambiante pendant vingt-quatre heures puis on a versé dans l'eau. On a extrait au moyen de chloroforme le précipité formé. On a lavé la solution chloroformique à l'eau, on l'a séchée sur sulfate de sodium anhydre et on l'a évaporée presque à siccité. On a ajouté de l'éther au résidu et on a recueilli le précipité formé par filtration. La recrystallisation au sein d'un mélange d'acétone et d'éther a donné la 3.bêta-hydroxy-6-méthyl-16.alpha.17.alpha-époxy-5-prégnène-20-one fondant à environ 189-190 °C. Ce composé manifeste un pouvoir rotatoire spécifique dans le chloroforme de $-4^{\circ}17$.

Exemple 2. — On a distillé une solution de 5 parties de 3.bêta-hydroxy-6-méthyl-16.alpha.17.alpha-époxy-5-prégnène-20-one dans 87 parties de toluène jusqu'à élimination de 22 parties de solvant,

puis on a ajouté 47 parties de cyclohexanone, 10 parties d'isopropoxyde d'aluminium et 86 parties de toluène. On a chauffé le mélange au reflux pendant trente minutes puis on a refroidi à la température ambiante. On a versé dans de l'eau glacée acidifiée au moyen d'une petite quantité d'acide sulfurique étendu, puis on a épuisé à plusieurs reprises au moyen de benzène. On a mélangé les extraits benzéniques et on a entraîné par la vapeur d'eau pour éliminer la cyclohexanone, enfin on a extrait au moyen d'éther. On a lavé la solution étherée à l'eau, on l'a séchée sur sulfate de sodium anhydre et on l'a évaporée à siccité. On a repris le résidu au moyen de benzène et on a soumis à la chromatographie dans une colonne contenant de l'alumine. On a développé la colonne au moyen de benzène et de solutions benzéniques contenant des quantités croissantes d'hexane. L'élution au moyen d'une solution à 50 % hexane/benzène a donné la 6.alpha-méthyl-16.alpha.17.alpha-époxy-4-prégnène-3.20-dione fondant à environ 130-134 °C. Le composé possède un pouvoir rotatoire spécifique de + 129°5 et manifeste une absorption dans l'ultra-violet à 240 millimicrons avec coefficient d'extinction d'environ 15.380.

Exemple 3. — On a fait réagir pendant trente minutes avec de l'acide bromhydrique une solution de 0,5 partie de 6.alpha-méthyl-16.alpha.17.alpha-époxy-4-prégnène-3.20-dione dans l'acide acétique. On a versé le mélange dans de l'eau glacée et on a recueilli la bromhydrine par filtration. Après séchage on a dissout la bromhydrine dans le méthanol et on a chauffé au reflux pendant deux heures avec le double de son poids de nickel de Raney. On a enlevé le catalyseur par filtration et on a évaporé la solution presque à siccité. On a laissé le résidu reposer à la température ambiante pendant quinze heures. La recristallisation des aiguilles incolores au sein d'un mélange d'eau et d'acétone a donné la 17.alpha-hydroxy-6.alpha-méthyl-4-prégnène-3.20-dione fondant à environ 215-217 °C, avec pouvoir rotatoire spécifique dans le chloroforme de + 78°. Ce composé manifeste une absorption dans l'ultra-violet à 240 millimicrons avec coefficient d'extinction d'environ 15.800.

Le remplacement de la 3. bêta-acétoxy-6-méthyl-5.

16-prégnadiène-20-one de l'exemple 1 par une quantité équimolaire de 3. bêta-acétoxy-6-éthyl-5.16. prégnadiène-20-one, avec application des processus décrits aux exemples 1, 2 et 3, a donné la 17.alpha-hydroxy-6.alpha-éthyl-4-prégnène-3.20-dione. Le composé présente une absorption dans l'ultra-violet à 240 millimicrons avec coefficient d'extinction d'environ 16.000.

Exemple 4. — On a agité à la température ambiante pendant quinze heures une solution de 10 parties de 17.alpha-hydroxy-6.alpha-méthyl-4-prégnène-3.20-dione dans 162 parties d'anhydride acétique et 1,5 partie d'acide p-toluène-sulfonique. On a alors refroidi la solution au bain de glace et on a ajouté lentement 200 parties d'eau jusqu'à destruction de l'excès d'anhydride.

On a recueilli le précipité sur filtre et on l'a séché. La recristallisation au sein de méthanol a donné la 17.alpha-acétoxy-6.alpha-méthyl-4-prégnène-3.20-dione fondant à environ 214°5-216 °C. Ce composé manifeste une absorption dans l'ultra-violet à 241 millimicrons avec coefficient d'extinction d'environ 16.750.

RÉSUMÉ

Procédé de préparation de 6.alpha-alcoxy-17.alpha-hydroxy-4-prégnène-3.20-diones, notamment de 6.alpha-méthyl-17.alpha-hydroxy-4-prégnène-3.20-dione, consistant fondamentalement à hydrogèner la 6.alpha-méthyl-16.alpha.17.alpha-époxy-4-prégnène-3.20-dione au moyen d'un catalyseur d'hydrogénation. On traite par exemple la 6.alpha-méthyl-16.alpha.17.alpha-époxy-4-prégnène-3.20-dione au moyen d'acide bromhydrique puis on hydrogène la 6.alpha-méthyl-17.alpha-hydroxy-4-prégnène-3.20-dione formée au moyen d'un catalyseur d'hydrogénation formé de palladium ou de nickel de Raney. A titre de produits industriels nouveaux les produits ainsi obtenus, intermédiaires de la fabrication de compositions pharmaceutiques par un procédé chimique.

Société dite : G. D. SEARLE & Co

Par procuration :
HARLÉ et LÉCHOPIEZ