

ROYAUME DE BELGIQUE

N° 616.548



Classification Internationale :

C07c

Brevet mis en lecture le :

17-10-1962

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE

BREVET DE PERFECTIONNEMENT

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 17 avril 1962 à 15h. 30

au greffe du Gouvernement provincial du Brabant;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite: Dr. KARL THOMAE G.m.b.H.,*
Biberach an der Riss, (Allemagne),
repr. par l'Office Kirkpatrick-C.T.Plucker à Bruxelles,

un brevet de perfectionnement pour : Procédé de préparation d'esters de
stéroïdes et produits ainsi obtenus,

brevetés en sa faveur le 12 octobre 1960 sous le n°595.942;

perfectionnement qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une
demande de brevet déposée en Allemagne (République Fédérale)
le 26 avril 1961.

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et*
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention,
soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 17 octobre 1962.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMELS.

616548

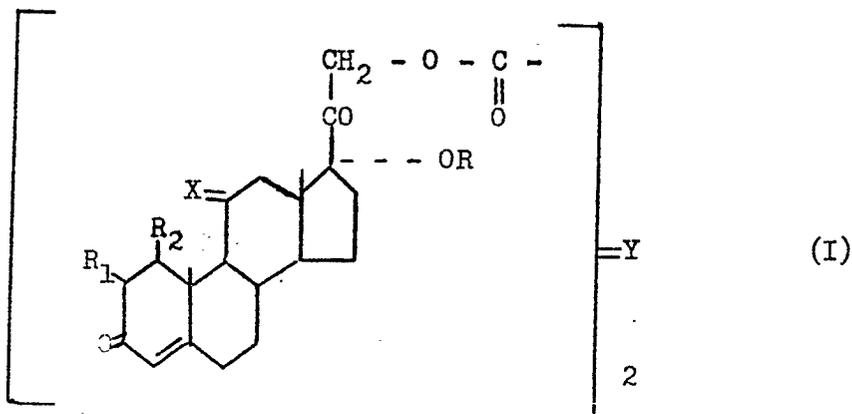
BREVET DE PERFECTIONNEMENT AU
BREVET n° 595.942 du 12 octobre 1960.

Procédé de préparation d'esters de stéroïdes et produits ainsi obtenus.

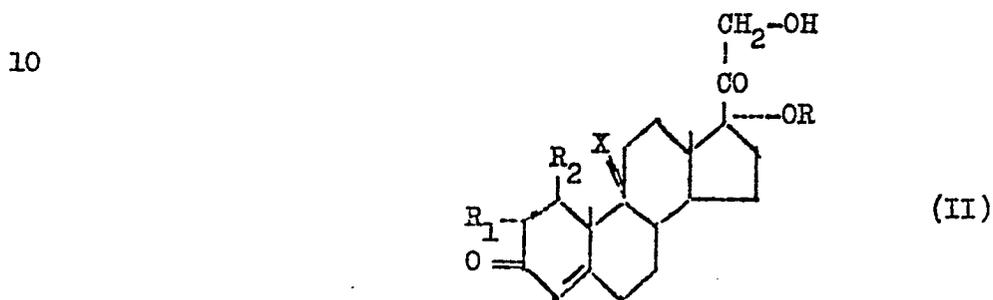
faisant l'objet d'une demande de brevet Allemagne n° T 20.065 en date du 26 avril 1961

Société dite: Dr. KARL THOMAE G.m.b.H.
à Biberach an der Riss - Allemagne -

Dans le brevet principal n° 595.942 on a décrit un procédé pour préparer des nouveaux esters de stéroïdes, ayant pour formule générale :

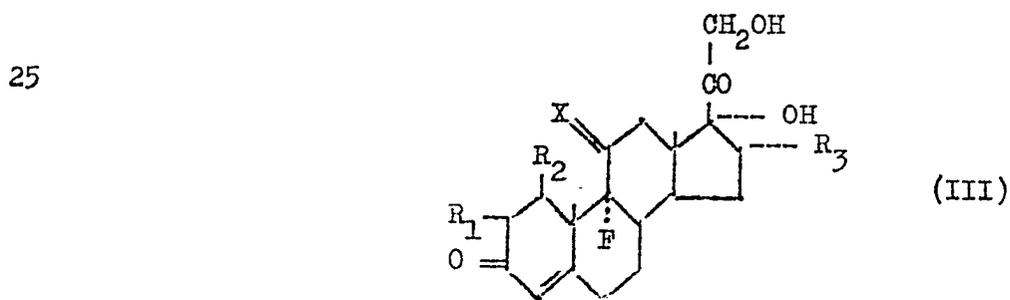


dans laquelle R est de l'hydrogène ou un reste acyle inférieur
alors que R₁ et R₂ sont de l'hydrogène ou forment ensemble une
liaison double, X est O ou  et Y est une chaîne alcoylène
saturée ou non avec 0 à 6 éléments, qui peut le cas échéant
5 être ramifiée ou fermée au noyau, ou un reste phénylène le
cas échéant substitué, les deux restes stéroïdes pouvant être
égaux ou différents, par la transformation de 21-hydroxy-
stéroïdes, ayant pour formule générale :



15 dans laquelle R, R₁, R₂ et X ont les significations susindi-
quées, ou leurs dérivés 21-halogénés avec des acides di-
carboxyliques ayant pour formule Y(COOH)₂ dans laquelle Y a
la signification indiquée plus haut ou leurs dérivés fonction-
nels.

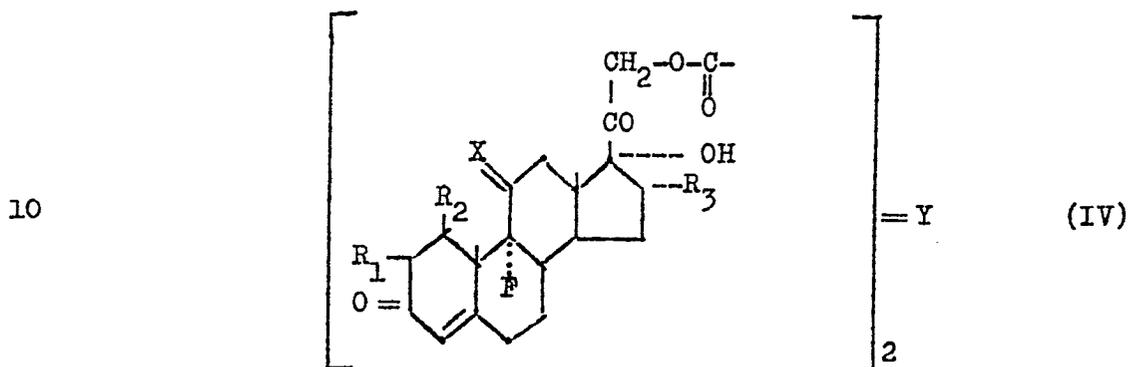
20 On a découvert maintenant que l'on peut obtenir
d'autres nouveaux esters, qui ont des propriétés pharmaceuti-
ques de valeur quand on transforme des alcools stéroïdes, ayant
pour formule générale :



30 dans laquelle R₁, R₂ et X ont les significations indiquées

plus haut et R₃ de l'hydrogène ou un groupement hydroxyle ou méthyle, ou leurs dérivés 21-halogénés, avec des acides dicarboxyliques selon la formule générale susindiquée ou avec leurs dérivés fonctionnels.

5 Les nouveaux esters ainsi obtenus, qui ont pour formule :



15 dans laquelle R₁, R₂, R₃, X et Y ont les significations indiquées plus haut, présentent par rapport aux composés obtenus par le brevet antérieur susindiqué, une efficacité antiphlogistique notablement renforcée et conviennent surtout très bien pour un usage dermatologique externe.

20 Parmi les procédés d'estérification connus, pour la préparation des nouveaux composés, la transformation d'un alcool stéroïde correspondant, selon la formule III, avec un dihalogénure d'un acide dicarboxylique selon la formule générale susindiquée convient tout particulièrement. Cette transformation a lieu avantageusement à des températures comprises

25 entre -10 et +100° en présence d'un solvant organique, la pyridine, le dioxane, et le diméthylformamide convenant particulièrement bien à cet effet.

30 Les nouveaux composés peuvent toutefois être obtenus, conformément à l'invention, par d'autres méthodes d'estérification usuelles. Ils peuvent être préparés par la transformation

d'un 21-halogénure de stéroïde correspondant, donc d'un composé selon la formule (III) dans laquelle le groupe hydroxyle, dans la position 21, a été remplacé par un atome d'halogène, avec un sel d'un acide dicarboxylique ayant pour formule $Y(\text{COOH})_2$.

5

De même le 21-halogénure de stéroïde peut être transformé, de la manière connue en soi, avec un sel d'un 21-monoester de stéroïde d'un acide dicarboxylique selon la formule susindiquée pour former le di-ester désiré. Cette dernière méthode convient plus particulièrement pour former des esters avec des sels stéroïdes différents entre eux.

10

De plus, les nouveaux composés peuvent également être obtenus par estérification d'un ester dialcoyle d'un acide dicarboxylique , ayant pour formule $Y(\text{COOH})_2$ avec 21-alcool stéroïde selon la formule (III) .

)

x

Les exemples ci-dessous servent à expliquer l'invention avec plus de détails sans toutefois la limiter.

EXEMPLE I. - Préparation du phtalate de bis-(dexaméthasone-21 [phtalate de bis-(9 α -fluoro-16 α -méthyl-prednisolone-21)]).

5 Dans une solution d'un gramme de dexaméthasone dans 4 ml de pyridine, on ajoute, à 10°, 0,2 ml de dichlorure d'acide o-phtalique dissous dans 0,4 ml de dioxane. Après avoir agité la solution pendant 10 minutes à 10°, on laisse la solution de réaction au repos pendant 4½ heures à 45°. Ensuite
10 on verse la solution légèrement colorée dans un mélange de 24ml d'acétone, de 4,5 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 4,5 ml d'eau. La substance se sépare avec formation de cristaux après un léger trouble initial.

Pour pouvoir enlever le demi-ester qui se forme en
15 même temps en petites quantités, on traite le produit avec un peu d'acétone et on filtre. Le rendement = 0,62g de phtalate de bis-(dexaméthasone-21) qui a un P.F. = 198,5-202° (corrigé selon Kofler). Le $[\alpha]_{22}^D = +130^\circ$ (dans du méthanol). La substance est chromatographiquement pure sous la forme d'une couche mince.

20 EXEMPLE II. - Préparation du phtalate de (9 α -fluoro-hydrocortisone-21)-(hydrocortisone-21).

On réunit 0,2g du sel d'argent du semi-phtalate de 9 α -fluoro-hydrocortisone-21 dans 10 ml d'acétone et 0,15g de 21-iodhydrocortisone dissoute dans 3 ml de collidine, et on
25 maintient l'ensemble pendant quatre heures et demie à la température de reflux. Après avoir versé la solution de réaction dans 2 ml d'eau glacée contenant de l'acide chlorhydrique, on sépare le résidu formé par filtration. Après traitement du résidu avec de l'éthanol et de l'acétone, ce qui provoque la
30 séparation de l'iodure d'argent restant, la substance peut être

précipitée avec de l'eau. On obtient 0,1 g de l'ester blanc qui a un P.F. = 185,5° (corrigé selon Kofler) et un $[\alpha]_{23}^D = +120,5^\circ$ (dans de l'acétone).

5 La substance est chromatographiquement pure sous la forme d'une couche mince.

EXEMPLE III .- Préparation du phtalate de bis-(9 α -fluoro-hydrocortisone-21).

On réunit 0,2g du sel d'argent du semi-phtalate de 9 α -fluoro-hydrocortisone-21, dissous dans 15 ml d'acétone et 10 0,16g de 9 α -fluoro-21-iodohydrocortisone, dissous dans 4 ml de collidine et on chauffe l'ensemble pendant trois heures et demie avec reflux. Après avoir versé la solution de réaction dans de l'eau glacée contenant de l'acide chlorhydrique, le précipité formé est séparé et dissous dans de l'acétone, il 15 est traité avec du charbon actif et précipité à nouveau avec de l'eau glacée. La recristallisation a lieu dans de l'alcool. On obtient 0,22g d'un ester blanc ayant un P.F.=192° (corrigé selon Kofler). Le $[\alpha]_{25}^D = +111^\circ$ (dans du méthanol).

20 La transformation de la 9 α -fluoro-hydrocortisone avec du dichlorure d'acide phtalique permet également d'obtenir l'ester désiré.

EXEMPLE IV.- Préparation du succinate de bis-(9 α -fluoro-hydrocortisone-21).

On chauffe, pendant deux heures et demie avec reflux, 25 0,35g de sel d'argent du semi-succinate de 9 α -fluoro-hydrocortisone⁻²¹, dissous dans 20 ml d'acétone, et 0,28g de 9 α -fluoro-21-iodohydrocortisone, dissous dans 6 ml de 2,4,6-triméthylpyridine. Après traitement avec de l'eau glacée contenant de l'acide chlorhydrique, on sépare le précipité par filtration, 30 on le dissout dans l'acétate d'éthyle, on le traite avec du

charbon actif et on précipite la solution ainsi purifiée par addition d'éther de pétrole. On obtient ainsi 0,15g de l'ester qui a un P.F.=174-176° (corrigé selon Kofler) et un $[\alpha]_{23}^D = +134^\circ$ (dans de l'éthanol à 95%).

5 EXEMPLE V.- Préparation du phtalate de (cortisone-21)-(9 α -fluoro-hydrocortisone-21').

En partant de 0,15g du sel d'argent du semi-phtalate de 9 α -fluoro-hydrocortisone-21 et 0,12g de 21-iodocortisone, on obtient, en procédant comme dans l'exemple IV, 0,07g de
10 l'ester mixte qui a un P.F. = 195-196,5° (corrigé selon Kofler) et un $[\alpha]_{22}^D = +130^\circ$ (dans l'acétone).

La transformation du sel d'argent du semi-phtalate de cortisone-21 avec de la 9 α -fluoro-21-iodohydrocortisone permet d'obtenir également l'ester mixte désiré.

15 EXEMPLE VI .- Préparation du phtalate de (triamcinolone-21)-(hydrocortisone-21') [phtalate de (9 α -fluoro-16 α -hydroxy-prednisolone-21)-(hydrocortisone-21')].

En partant de 0,23g du sel d'argent du semi-phtalate de triamcinolone-21 et de 0,22g de 21-iodohydrocortisone, en
20 procédant selon l'exemple III, on obtient 0,18g de l'ester mixte qui a un P.F. = 196-198° (corrigé selon Kofler) et un $[\alpha]_{22}^D = +62^\circ$ (dans de l'acétone:méthanol = 1:1).

EXEMPLE VII.- Préparation du phtalate de (dexaméthasone-21)-(9 α -fluoro-hydrocortisone-21') [phtalate de (9 α -fluoro-16 α -méthyl-prednisolone-21)-(9 α -fluoro-hydrocortisone-21')].
25

On transforme, comme dans l'exemple III, 0,21g du sel d'argent du semi-phtalate de dexaméthasone-21 et 0,2g de 9 α -fluoro-21-iodohydrocortisone.

Le précipité obtenu peut être recristallisé dans
30 l'acétone/eau et dans l'acétone/^{éther} de pétrole. On obtient

0,08g de l'ester mixte qui a un P.F. = 198-199,5° (corrigé selon Kofler) et un $[\alpha]_{23}^D = 110^\circ$ (dans du méthanol).

5 Les sels d'argent des semi-carboxylates de cortico-
stéroïdes-21, utilisés comme produits initiaux, peuvent être
obtenus selon des méthodes connues en soi.

EXEMPLE VIII .- Préparation du sel d'argent du semi-phtalate
de cortisone-21.

10 On maintient 1,5g de cortisone et 2,5g (4,0 moles)
d'anhydride phtalique dans un mélange de 6ml de pyridine et
8 ml de dioxane pendant 4 heures à 85°. Le traitement de la
solution de réaction avec de l'eau glacée contenant de l'acide
chlorhydrique donne un précipité qui est traité avec de l'eau
chaude pour enlever l'anhydride phtalique en excès. La recriss-
tallisation dans l'acétone:eau = 1:1 donne 1,35g du semi-
15 ester qui a un P.F.= 148-149° (avec décomposition).

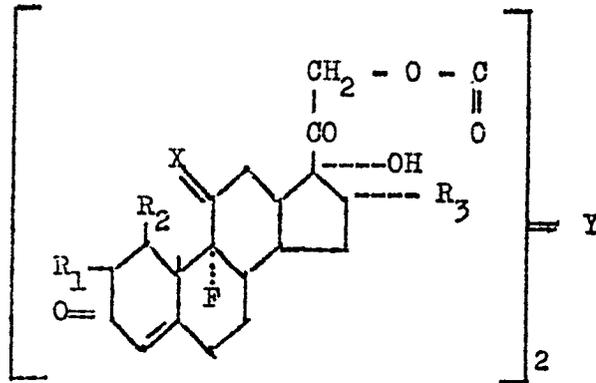
On réunit 1g de semi-phtalate de cortisone-21, dissous
dans 20 ml de méthanol et 0,08g d'hydroxyde de sodium, dissous
dans 3 ml de méthanol, et on précipite le sel de sodium voulu
avec de l'éther. On obtient 0,8 g de sel sodique.

20 On réunit 0,6g de ce sel sodique, dissous dans 15 ml
de méthanol et 0,2g de nitrate d'argent, dissous dans 3 ml
d'eau. On obtient 0,55g d'un précipité, couleur sable, qui cons-
titue le sel d'argent du semi-phtalate de cortisone-21. Celui-ci
a un P.F.=168-173° (avec décomposition).

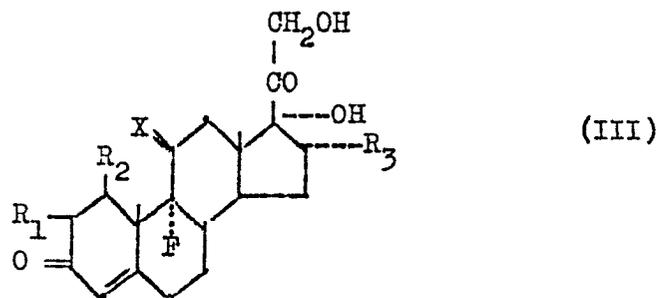
25 D'une manière analogue on peut obtenir: le sel d'ar-
gent du semi-phtalate de triamcinolone-21; le sel d'argent du
semi-phtalate de 9 α -fluoro-hydrocortisone-21; le sel d'argent
du semi-succinate de 9 α -fluoro-hydrocortisone-21; le sel
d'argent du semi-phtalate de dexaméthasone-21.

REVENDICATIONS

1.- Procédé pour préparer des nouveaux esters de stéroïdes ayant pour formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 désignent de l'hydrogène ou forment ensemble une liaison double, R_3 est de l'hydrogène ou le groupe-ment hydroxyle ou méthyle, X est O ou $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ et Y est une chaîne alcoylène, saturée ou non, avec 0 à 6 éléments, cette chaîne pouvant être ramifiée ou fermée au noyau, ou pouvant être un reste phényle, le cas échéant substitué, les deux restes stéroïdes pouvant être égaux ou différents, caractérisé en ce qu'on transforme un alcool stéroïde ayant pour formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et X ont les significations susindi-quées avec un acide dicarboxylique, ayant pour formule $Y(COOH)_2$ ou un dérivé fonctionnel de cet acide dicarboxylique, de préfé-rence un dihalogénure ou un diester, ou on transforme un dérivé 21-halogéné d'un alcool stéroïde selon la formule III avec un sel d'un acide dicarboxylique ayant pour formule $Y(COOH)_2$ ou avec un sel d'un mono-ester obtenu à partir d'un acide di-carboxylique ayant pour formule $Y(COOH)_2$ et d'un alcool sté-roïde selon la formule III.

2.- Procédé selon la revendication, caractérisé en ce qu'on transforme un alcool stéroïde selon la formule III avec un dihalogénure d'un acide dicarboxylique ayant pour formule $Y(COOH)_2$, de préférence à des températures comprises entre -10° et $+100^\circ$ et, de préférence, en présence d'un solvant organique.

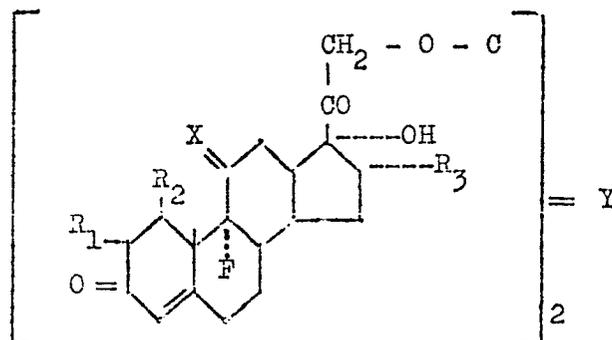
3.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme solvant de la pyridine, du dioxane ou du diméthylformamide;.

4.- Procédé selon la revendication 1), caractérisé en ce qu'on transforme un dérivé 21-halogéné d'un alcool stéroïde selon la formule générale III avec un sel d'un acide dicarboxylique ayant pour formule $Y(COOH)_2$ dans laquelle Y a la signification susindiquée.

5.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on transforme un sel d'un mono-ester, obtenu à partir d'un acide dicarboxylique ayant pour formule $Y(COOH)_2$ et d'un alcool stéroïde ayant pour formule III avec un dérivé 21-halogéné d'un alcool stéroïde selon la formule III.

6.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on ré-estérifie un ester dialcoyle d'un acide dicarboxylique, ayant pour formule $Y(COCH)_2$ avec un alcool stéroïde selon la formule III.

7.- Nouveaux esters de stéroïdes ayant pour formule générale :



- dans laquelle R_1 et R_2 désignent de l'hydrogène ou forment ensemble une liaison double, R_3 est de l'hydrogène ou le groupement hydroxyle ou méthyle, X est O ou $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ et Y est une chaîne alcoylène, saturée ou non, avec 0 à 6 éléments, cette
- 5 chaîne pouvant être ramifiée ou fermée au noyau, ou pouvant être un reste phényle le cas échéant substitué, les deux restes stéroïdes pouvant être égaux ou différents.
- 8.- Le phtalate de bis-(dexaméthasone-21) [phtalate de bis-(9 α -fluoro-16 α -méthyl-prednisolone-21)] .
- 10 9.- Le phtalate de (9 α -fluoro-hydrocortisone-21)-(hydrocortisone-21).
- 10.- Le phtalate de bis-(9 α -fluoro-hydrocortisone-21).
- 11.- Le succinate de bis-(9 α -fluoro-hydrocortisone-21).
- 12.- Le phtalate de (dexaméthasone-21)-(9 α' -fluoro-hydrocortisone-21') [phtalate de (9 α -fluoro-16 α -méthyl-prednisolone-21)-(9 α' -fluoro-hydrocortisone-21')].
- 15

Bruxelles, le 17 avril 1962.

P. Pon. de la Société dite: Dr. KARL THOMAE G.m.b.H.

OFFICE KIRKPATRICK
C.T. PLECK P.

Deux mots en interligne.
Approuvé. 