



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

// C 07 J 41/00, 71/00, 33/00

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

② Numéro de la demande: 1099/83

⑦ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

② Date de dépôt: 28.02.1983

⑦ Inventeur(s):
Philibert, Daniel, La Varenne St-Hilaire (FR)
Teutsch, Jean Georges, Pantin (FR)
Costerousse, Germain, St-Maurice (FR)
Deraedt, Roger, Pavillons-sous-Bois (FR)

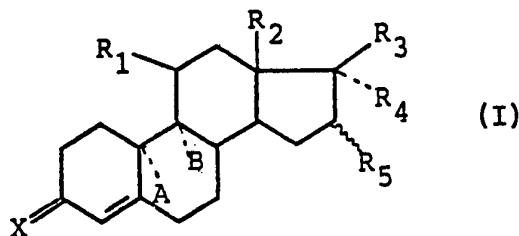
④ Brevet délivré le: 29.08.1986

⑦ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤ Fascicule du brevet
publié le: 29.08.1986

⑥ Dérivés de 3-céto delta-4,9 19-nor-stéroïdes, leur préparation, les compositions les renfermant et les produits de départ pour leur préparation.

⑦ On décrit des composés de formule



alkoxy, trialkylsilyl ou cyano;
R₅ = H ou méthyle;
X = O, hydroxyimino ou alkoxyimino;
A et B = α-époxyde ou seconde liaison
leurs procédés de préparation, les compositions thérapeutiques les renfermant et les nouveaux produits de départ mis en oeuvre pour la préparation desdits composés.

dans laquelle

R₁ = thiényle ou phényle éventuellement substitués, furyle, cycloalkyle, naphtyle, phényl-phényle, alkyle ou alkényle;

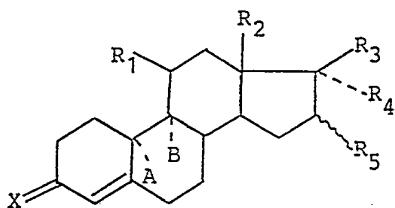
R₂ = méthyle ou éthyle;

R₃ = H, OH, alkyle, alkényle, alkynyle éventuellement substitué, acétyle, hydroxyacétyle, carboxyalkoxy éventuellement estérifié ou salifié, hydroxyalkyle éventuellement estérifié;

R₄ = H, OH, alkyle, alkényle, alkynyle éventuellement substitué par alkyl ou dialkylamino, halogène, thioalkyle,

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale I:



dans laquelle soit R_1 représente un radical thiényle éventuellement substitué, un radical furyle, un radical cycloalkale ayant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, trifluorométhyle, alkyle, alcoxy, alkylthio éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, alkényloxy ayant au plus 6 atomes de carbone et phényloxy,

soit R_2 représente un radical naphtyle ou phénylphényle ou un radical alkyle ou alkényle portant éventuellement plusieurs insaturations et ayant au plus 6 atomes de carbone;

R_2 représente un radical méthyle ou éthyle;

R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement substitué, un radical hydroxy, acétyle, hydroxyacétyle, carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement estérifié ou salifié, hydroxyalkyle éventuellement estérifié;

R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, ou par un halogène, un radical alkylthio, alcoxy, trialkylsilyl ou cyano;

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α ou β ;

X représente un atome d'oxygène ou un radical hydroxylimino ou alcoxyimino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en position syn ou anti;

A et B représentent une fonction α -époxy ou la présence d'une seconde liaison entre les carbones 9 et 10; ainsi que les sels de ces produits avec les acides lorsque R_4 représente un radical comportant une fonction amino; à l'exception des produits dans lesquels A et B représentent une seconde liaison entre les carbones qui les portent,

X représente un atome d'oxygène,

R_5 représente un atome d'hydrogène, et:

a) R_2 représente un radical méthyle, et:

i) R_3 représente un radical hydroxy, et;

ii) R_1 représente un radical éthyle ou phényle, et;

R_4 représente un atome d'hydrogène, ou:

iii) R_1 représente un radical éthyle, propyle, isopropyle, vinyle, allyle, isopropényle, phényle, parafluorophényle, méthoxyphényle ou thiényle et R_4 représente un radical éthyne, ou

iv) R_1 représente un radical propyle, isopropyle, vinyle, allyle, isopropényle, p-méthoxyphényle ou thiényle et R_4 représente un radical méthyle,

b) R_3 représente un radical acétyle, et:

i) R_1 représente un radical éthyle, vinyle ou phényle, et

R_4 représente un radical hydroxyle, ou;

ii) R_1 représente un radical vinyle et R_4 représente un radical méthyle,

c) R_2 représente un radical éthyle, et:

R_1 représente un radical vinyle, R_3 représente un radical hydroxy et R_4 représente un atome d'hydrogène.

2. Composés de formule générale I selon la revendication 1, dans laquelle soit le radical R_1 représente un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical thiényle substitué, soit X représente un radical hydroxylimino ou alcoxyimino ayant de 1 à 4 atomes de carbone en position syn ou anti, soit les lettres A et

B représentent une fonction α -époxy, soit R_5 représente un radical méthyle.

3. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 ou 2, dans laquelle R_3 représente un radical hydroxy, R_4 représente un radical propynyle, R_2 représente un radical méthyle et R_5 représente un atome d'hydrogène.

4. Les produits de formule I telle que définie à la revendication 1, dans laquelle R_3 représente un radical acétyle, R_4 représente un radical méthyle ou un atome d'hydrogène et R_1 représente un radical phényle éventuellement substitué.

5. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 4 dans laquelle le radical R_1 représente un cyclopropyle, un groupement phényle éventuellement substitué par l'un des radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux chloro, fluoro, méthylthio, méthylsulfonyle, méthoxy, hydroxy et allyloxy, ou un groupement chlorothiényle et R_4 représente un radical propynyle.

6. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle les lettres A et B représentent un groupe époxy.

7. Composés de formule I selon la revendication 1, dont les noms suivent:

11 β -[(4-chloro)phényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

25 11 β -[(5-chloro)thiényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(3-chloro)phényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(4-méthylthio)phényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

30 11 β -[(3-fluoro)phényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(4-méthylthio)phényle] 17 α -méthyl 19-norpréna 4,9-diène 3,20-dione;

35 11 β -[(4-méthylthio)phényle] 16 α -méthyl 19-norpréna 4,9-diène 3,20-dione;

11 β -cyclopropyl 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

40 11 β -[3(2-propényloxy)phényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

9 α , 10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-méthoxyphényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-4-én-3-one;

9 α , 10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-méthylsulfonyl)phényle] 17 α -(prop-1-ynyl) estr-4-én-3-one;

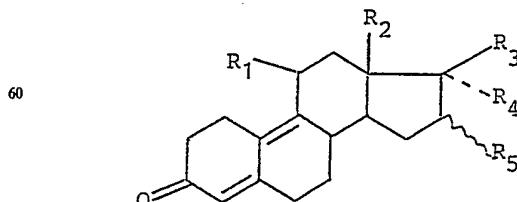
45 11 β -[(3-fluoro)phényle] 3-hydroxyimino 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-17 β -ol isomère anti;

17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β -(4-hydroxyphényle) estra 4,9-dién-3-one.

8. Composé de formule I selon la revendication 1 de formule suivante:

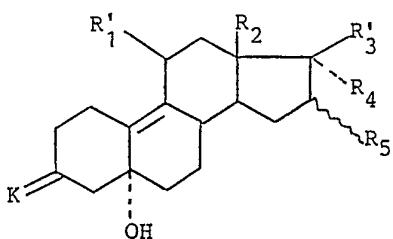
50 11 β -[(4-méthylthiophényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one.

9. Procédé de préparation des composés de formule générale I_A:



65

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale II:



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime, R'₃ a la signification de R₃ indiquée à la revendication 1 et représente en plus un groupe acétyle bloqué, R'₁ a la signification de R₁ indiquée à la revendication 1 et représente en plus un groupe phényle substitué par un radical hydroxy protégé, et R₂, R₄ et R₅ ont les significations indiquées à la revendication 1, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la ou les fonctions protégées et, si désiré, on salifie le composé obtenu lorsque R₃ représente un radical carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone ou lorsque R₄ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

10. Procédé de préparation des composés de formule générale I, dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la signification indiquée à la revendication 1, X représente un atome d'oxygène, A et B représentent une fonction *α*-époxy entre les carbones 9 et 10 et, lorsque R₁ comporte un atome de soufre, cet atome se trouve sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 9 un composé de formule générale I_A, on oxyde ce dernier pour produire la fonction époxyde et l'oxydation en sulfoxyde ou sulfone d'un atome de soufre éventuellement présent et, si désiré, on salifie le composé obtenu lorsque R₃ représente un radical carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone ou lorsque R₄ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

11. Procédé de préparation des composés de formule générale I, dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A et B ont la signification indiquée à la revendication 1 et X représente un radical hydroxiimino ou alcoxyimino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en position syn ou anti, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 9 un composé de formule générale I_A, on fait agir sur ce dernier l'hydroxylamine ou un dérivé alkylé de l'hydroxylamine ayant de 1 à 4 atomes de carbone et, si désiré, on salifie le composé obtenu lorsque R₃ représente un radical carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone ou lorsque R₄ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

12. Procédé de préparation des composés de formule générale I, dans laquelle R₁, R₂, R₄, R₅, X, A et B ont la signification indiquée à la revendication 1 et R₃ représente un radical carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 9 un composé de formule générale I_A dans laquelle R₃ représente un radical carboxyalcoxy estérifié, on hydrolyse ledit composé et, si désiré, on salifie le composé obtenu ou celui dans lequel R₄ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

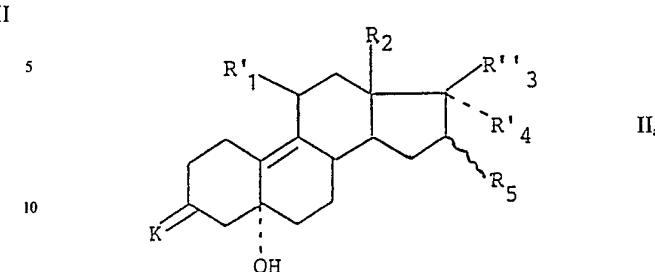
13. Procédé selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que l'on met en œuvre les produits de formule II dans laquelle R₂, R₄ et R₅ ont les significations indiquées à l'une des revendications 3, 4 ou 5 et R'₁ et R'₃ ont les significations indiquées pour R₁ et R₃ aux mêmes revendications.

14. Médicaments constitués par les composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 6 et leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

15. Médicaments selon la revendication 14, constitués par les composés de formule I selon la revendication 7 ou 8, pharmaceutiquement acceptables.

16. Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un au moins des composés selon l'une des revendications 1 à 8.

17. Composés de formule générale (II_a) pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 9:



formule dans laquelle R₂ et R₅ ont la signification indiquée à la revendication 1, R'₁ et K ont la signification indiquée à la revendication 9 et R''₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement substitué, un radical hydroxy, acétyle éventuellement protégé sous forme de cétal, hydroxyacétyle, carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone estérifié ou acyl-oxalkyle, et

R'₄ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, par un halogène, un radical alkylthio, alcoxy, trialkylsilyl ou cyano;

ou bien R''₃ représente un radical cyano et R'₄ un groupement OH bloqué sous forme d'éther facilement clivable; à l'exception des produits dans lesquels K représente un radical (1,2-éthanediyl), R₅ représente un atome d'hydrogène, et

a) R₂ représente un radical méthyle, et

a) R''₃ représente un radical cyano, R'₄ représente un radical triméthylsilyloxy et R₁ représente un radical phényle, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, tert-butyle, vinyle, allyle, isopropényle, o- ou p-méthoxyphényle, thiényle, méthoxyvinyle ou p-fluorophényle;

b) R''₃ représente un radical hydroxy, R'₄ représente un radical éthyne et R'₁ représente un radical éthyle, propyle isopropyle, vinyle, isopropényle, allyle, o- ou p-méthoxyphényle ou thiényle;

c) R''₃ représente un radical acétyle, et:

i) R'₄ représente un radical hydroxyle et R'₁ représente un radical éthyle, phényle ou vinyle, ou:

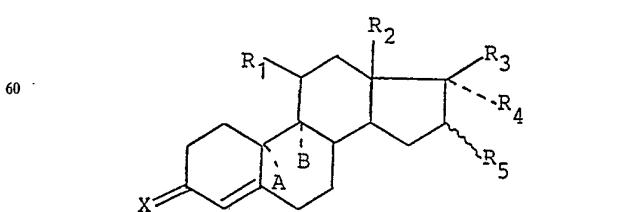
ii) R'₄ représente un radical méthyle et R'₁ représente un radical vinyle;

b) R₂ représente un radical éthyle, et:

R''₃ représente un radical hydroxy, R'₁ représente un radical vinyle et R'₄ représente un atome d'hydrogène.

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de la structure 3-céto-Δ-4,9 19-nor-stéroïde, leurs procédés de préparation, les médicaments et compositions les renfermant et les nouveaux produits et départ pour la mise en œuvre desdits procédés.

L'invention a pour objet les produits de formule générale (I):



dans laquelle soit R₁ représente un radical thiényle éventuellement substitué, un radical furyle, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué

par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, alkylthio éventuellement oxydés sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, alkényloxy ayant au plus 6 atomes de carbone et phényloxy,

soit R₁ représente un radical naphtyle ou phénolphényle ou un radical alkyle ou alkényle portant éventuellement plusieurs insaturations et ayant au plus 6 atomes de carbone;

R₂ représente un radical méthyle ou éthyle;

R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement substitué, un radical hydroxy, acétyle, hydroxycacétyle, carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement estérifié ou salifié, hydroxyalkyle éventuellement estérifié;

R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, ou par un halogène, un radical alkylthio, alkoxy, trialkylsilyl ou cyano;

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α ou β ;

X représente un atome d'oxygène ou un radical hydroxyimino ou alcoxyimino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en position syn ou anti;

A et B représentent une fonction α -époxy ou la présence d'une seconde liaison entre les carbones 9 et 10; ainsi que les sels de ces produits avec les acides lorsque R₄ représente un radical comportant une fonction amino; à l'exception des produits dans lesquels A et B représentent une seconde liaison entre les carbones qui les portent,

X représente un atome d'oxygène,

R₅ représente un atome d'hydrogène, et:

a) R₂ représente un radical méthyle, et:

a) R₃ représente un radical hydroxy, et:

i) R₁ représente un radical éthyle ou phényle, et

R₄ représente un atome d'hydrogène, ou

ii) R₁ représente un radical éthyle, propyle, isopropyle, vinyle, allyle, isopropényle, phényle, parafluorophényle, méthoxyphényle ou thiényle et R₄ représente un radical éthyne, ou:

iii) R₁ représente un radical propyle, isopropyle, vinyle, allyle, isopropényle, p-méthoxyphényle ou thiényle et

R₄ représente un radical méthyle;

b) R³ représente un radical acétyle, et:

i) R₁ représente un radical éthyle, vinyle ou phényle et

R₄ représente un radical hydroxyle, ou:

ii) R₁ représente un radical vinyle et R₄ représente un radical méthyle;

b) R₂ représente un radical éthyle, et:

R₁ représente un radical vinyle, R₃ représente un radical hydroxy et R₄ représente un atome d'hydrogène.

Parmi les substituants du radical thiényle, on peut citer les radicaux halogènes tels que fluoro, chloro, bromo, les radicaux alkyles tels que méthyle, éthyle, les radicaux haloalkyles tels que trifluorométhyle. Les radicaux cycloalkyles peuvent être les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Parmi les substituants possibles du radical phényle que peut représenter R₁, on peut citer les radicaux alkyles tels que méthyle éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle. Les radicaux alkoxy et alkylthio dérivent des radicaux alkyles précédemment cités. On préfère les radicaux alkoxy et alkylthio.

Les radicaux alkényloxy sont de préférence les radicaux vinyloxy ou allyloxy.

Parmi les radicaux alkyles que peut représenter R₁, on peut citer les radicaux alkyles précédents.

Parmi les radicaux alkényles, on peut citer les radicaux vinyle et allyle. On peut également citer des radicaux comportant plusieurs insaturations tels que le radical propa 1,2-diényle.

Parmi les valeurs de R₂, on préfère la valeur méthyle.

Parmi les valeurs de R₃ autres que celles citées précédemment, on préfère les radicaux tert-butoxycarbonylméthoxy, carboxyméthoxy éventuellement salifié par exemple sous forme de sels de métal alcalin ou alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou de base organique.

On peut citer, par exemple, les sels de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyl-10 éthanamine, le tris (hydroxyméthyl) aminométhane, l'éthanamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

On préfère le sel de sodium.

¹⁵ Lorsqu'il est substitué, R₃ peut être substitué par un radical alkylamino ou dialkylamino, par un halogène, un alkylthio, un alkoxy ou un trialkylsilyl.

Parmi les valeurs de R₄, on peut citer particulièrement les valeurs méthyle, éthyle, éthyne, prop-1-ynyle. On peut également citer les ²⁰ valeurs 3-diméthylamino prop-1-ynyle ou le radical 3-amino prop-1-ynyle.

Parmi les valeurs de R₃ ou R₄, on préfère les radicaux ayant au plus 4 atomes de carbone et spécialement l'éthyne ou le propynyle.

Parmi les alkylloximes que peut représenter X, on préfère la ²⁵ valeur méthylloxime.

Comme sel d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides chlorhydrique, acétique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluenesulfonique, phosphorique, sulfurique, bromhydrique.

³⁰ L'invention a notamment pour objet, les produits de formule I telle que définie ci-dessus, dans laquelle soit le radical R₁ représente un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical thiényle substitué, soit X représente un radical hydroxyimino ou alcoxyimino ayant de 1 à 4 atomes de carbone en position syn ou anti, soit les lettres A et B représentent une fonction α -époxy, soit R₅ représente un radical méthyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule I telle que définie ci-dessus, dans laquelle R₃ représente un radical hydroxy, R₄ représente un radical propynyle, R₂ représente un radical méthyle et R₅ représente un atome d'hydrogène, et ceux où R₃ représente un radical acétyle, R₄ représente un radical méthyle ou un atome d'hydrogène et R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué.

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer ceux ⁴⁵ dans lesquels le radical R₁ représente un cyclopropane, un groupement phényle éventuellement substitué par l'un des radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux chloro, fluoro, méthylthio, méthylsulfonyle, méthoxy, hydroxy et allyloxy ou un groupement chlorothiényle et R₄ représente un radical propynyle.

⁵⁰ Une classe de produits préférés est également constituée par les produits de formule I dans laquelle les lettres A et B représentent un groupe époxy.

Bien entendu, les produits décrits ci-après dans les exemples ⁵⁵ constituent des produits particulièrement préférés. Il en est notamment ainsi pour les produits suivants:

11 β -[(4-chloro)phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(5-chloro)thiényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(3-chloro)phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(4-méthylthio)phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(3-fluoro)phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[(4-méthylthio)phényl] 17 α -méthyl 19-norprégrana 4,9-diène 3,20-dione;

11 β -[(4-méthylthio)phényle] 16 α -méthyl 19-norpréna 4,9-diène 3,20-dione;

11 β -cyclopropyl 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11 β -[3-(2-propényloxy)phényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

9 α , 10 α époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-méthoxyphényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-4-én-3-one;

9 α , 10 α époxy 17 β -hydroxy 11 β -[(4-méthylsulfonyl)phényle] 17 α -(prop-1-ynyl) estr-4-én-3-one;

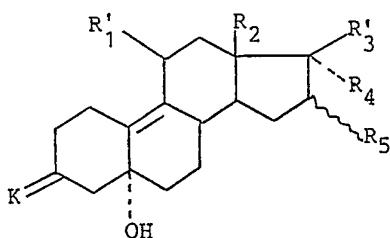
11 β -[(3-fluoro)phényle] 3-hydroxyimino 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-17 β -ol isomère anti;

17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β -(4-hydroxyphényle) estra 4,9-dién-3-one;

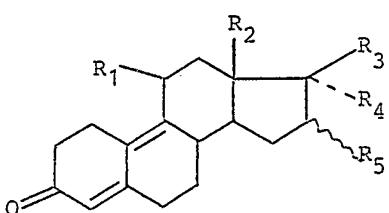
et spécialement pour la:

11 β -[(4-méthylthio)phényle] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule générale II:



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyoxyime, R'₃ a les valeurs de R₃ indiquées ci-dessus, avec en plus la valeur acétyle bloquée, R'₁ a la valeur de R₁ indiquée ci-dessus, avec en plus la valeur phényle substituée par un radical hydroxy protégé, R₂, R₄ et R₅ ayant les valeurs indiquées ci-dessus, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la ou les fonctions protégées, pour obtenir un produit de formule I_A:



correspondant à un produit de formule I dans laquelle X représente un atome d'oxygène et A et B forment ensemble une seconde liaison entre les carbones qui les portent, produit de formule I_A que, si désiré, l'on soumet, dans un ordre quelconque, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes:

a) oxydation de manière à obtenir les produits dans lesquels A et B forment une fonction époxyde et, lorsque R₁ comporte un atome de soufre, oxydation en sulfoxyde ou sulfone de cet atome;

b) action de l'hydroxylamine ou d'un dérivé alkylé de l'hydroxylamine de manière à obtenir les produits dans lesquels X représente un radical hydroxyimino ou alcoxyimino;

c) hydrolyse et salification éventuelle des produits dans lesquels R₃ représente un radical carboxyalcoxy estérifié;

d) salification des produits dans lesquels R₄ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé, l'agent de déshydratation capable de libérer la ou les fonctions protégées qui sont des fonctions cétones ou hydroxy est une résine sulfonique (forme acide), par exemple une résine sulfonique du commerce à support de

polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène, mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcool inférieur, ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique, ou un acide sulfonique tel que l'acide paratoluènesulfonique.

L'agent d'oxydation est de préférence un peracide tel que l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide peracétique ou l'acide perphthalique. On peut également utiliser l'eau oxygénée seule ou en présence d'hexachloro ou d'hexafluoroacétone.

Bien entendu, selon le nombre de fonctions pouvant faire l'objet d'une oxydation, on peut utiliser un ou plusieurs équivalents d'agent oxydant.

C'est ainsi par exemple que si l'on veut oxyder l'atome de soufre que comporte R₁ en sulfone et la double liaison en époxyde, on doit bien entendu utiliser au moins trois équivalents d'agent oxydant.

L'action de l'hydroxylamine ou d'un dérivé alkylé de l'hydroxylamine, de préférence la méthylhydroxylamine, est effectuée de préférence dans un alcool tel que l'éthanol. On utilise également de préférence un sel, en particulier le chlorhydrate.

L'hydrolyse éventuelle et la salification des produits dans lesquels R₃ comporte un radical carboxyalcoxy estérifié est effectuée dans les conditions usuelles.

II L'hydrolyse peut être effectuée au reflux d'un solvant organique tel que le benzène, en présence d'un acide tel l'acide paratoluènesulfonique.

On peut également utiliser une hydrolyse basique en présence d'une base suivie d'une acidification.

La salification est effectuée dans des conditions usuelles. On peut opérer par exemple en présence de soude éthanolique. On peut également utiliser un sel de sodium tel que le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium.

De même, la salification par un acide est réalisée dans les conditions usuelles. On opère de préférence avec l'acide chlorhydrique, par exemple en solution éthérée.

35 Dans une exécution préférentielle, on met en œuvre le procédé ci-dessus en utilisant des produits de formule II dans laquelle R'₃ représente un radical hydroxy, R₄ représente un radical propynyle, R₂ représente un radical méthyle et R₅ représente un atome d'hydrogène ou ceux où R'₃ représente un radical acétyle, R₄ représente un

40 radical méthyle ou un atome d'hydrogène et R'₁ représente un radical phényle éventuellement substitué, enfin ceux où le radical R'₁ représente un cyclopropyle, un groupement phényle éventuellement substitué par l'un des radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux chloro, fluoro, méthylthio, méthylsulfonyle, méthoxy,

45 hydroxy et allyloxy, ou un groupement chlorothiényle et R₄ représente un radical propynyle.

Les produits de formule I ainsi que leurs additions avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique; ils possèdent en particulier une remarquable activité antiglucocorticoïde, comme le montrent les résultats des tests exposés ci-après.

L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques ou antiprogestomimétiques, androgènes ou antiandrogènes.

55 Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes, ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et

60 notamment contre le vieillissement en général, et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que l'immunodépression et l'insomnie.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables qui possèdent des propriétés

65 antiprogestomimétiques peuvent être utilisés comme contraceptifs; ils peuvent être utilisés contre les dérèglements hormonaux; ils peuvent par ailleurs présenter un intérêt dans le traitement des cancers hormono-dépendants.

Certains produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être employés dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables qui présentent des propriétés antiandrogènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de l'hyperandrogénie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné.

L'invention a donc pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses utilisées, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus spécialement pour objet, à titre de médicaments, les produits suivants:

11β -[(4-chlorophényl) 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11β -[(5-chlorothiéényle) 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11β -[(3-chlorophényl) 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11β -[(4-méthylthio)phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11β -[(3-fluorophényl) 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11β -[(4-méthylthio)phényl] 17 α -méthyl 19-norpréerna 4,9-diène 3,20-dione;

11β -[(4-méthylthio)phényl] 16 α -méthyl 19-norpréerna 4,9-diène 3,20-dione;

11β -cyclopropyl 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

11β -[3-(2-propényloxy)phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one;

$9\alpha, 10\alpha$ -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-méthoxyphényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-4-én-3-one;

$9\alpha, 10\alpha$ -époxy 17 β -hydroxy 11 β [(4-méthylsulfonyl)phényl] 17 α -(prop-1-ynyl) estr-4-én-3-one;

11β -[(3-fluorophényl) 3-hydroxyimino 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-17 β -ol isomère anti;

17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β -(4-hydroxyphényl) estra 4,9-dién-3-one;

et plus spécialement la:

11β -[(4-méthylthio)phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration; elle peut varier par exemple de 10 mg à 1 g par jour chez l'adulte par voie orale.

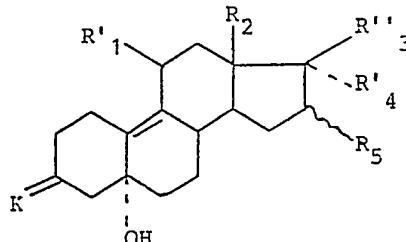
Les nouveaux produits de formule I, et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins desdits produits.

Les produits de formule I et leurs sels sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou drageifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un produit de formule (I), ou au moins un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet, à titre de produits de départ pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention les composés de formule générale II_a:

II_a

15 dans laquelle R₁ représente soit un radical thiényle éventuellement substitué, un radical furyle, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux halogène, hydroxy éventuellement protégé, trifluorométhyle, alkyle, alcoxy, alkylthio éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, alkényloxy ayant au plus 6 atomes de carbone et phényloxy, soit R₁ représente un radical naphtyle ou phénylphényle ou un radical alkyle ou alkényle portant éventuellement plusieurs insaturations et ayant au plus 6 atomes de carbone,

25 R₂ représente un radical méthyle ou éthyle; ou bien R''₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement substitué, un radical hydroxy, acétyle éventuellement protégé sous forme de cétal, hydroxyacétyle, carboxyalcoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone estérifié ou acyl-oxyalcoyle, et

R'₄ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, par un halogène, un radical alkylthio, alcoxy, trialkylsilyl ou cyano;

ou bien R''₃ représente un radical cyano et R'₄ un groupement OH bloqué sous forme d'éther facilement clivable;

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α ou β ;

40 K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyoxyime, à l'exception des produits dans lesquels K représente un radical (1,2-éthanediyl) acétal, R₅ représente un atome d'hydrogène, et

a) R₂ représente un radical méthyle, et

45 a) R''₃ représente un radical cyano, R'₄ représente un radical triméthylsilyloxy et R₁ représente un radical phényle, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, tert-butyle, vinyle, allyle, isopropényle, o- ou p-méthoxyphényle, thiényle, méthoxyvinyle ou p-fluorophényle;

b) R''₃ représente un radical hydroxy, R'₄ représente un radical éthyneyle et R'₁ représente un radical éthyle, propyle, isopropyle, allyle, o- ou p-méthoxyphényle ou thiényle;

γ) R''₃ représente un radical acétyle, et:

i) R'₄ représente un radical hydroxy et R'₁ représente un radical éthyle, phényle ou vinyle, ou;

ii) R'₄ représente un radical méthyle et R'₁ représente un radical vinyle;

b) R₂ représente un radical éthyle, et:

R''₃ représente un radical hydroxy, R'₁ représente un radical vinyle et R'₄ représente un atome d'hydrogène.

60 Parmi ces produits, les substituants du radical thiényle peuvent être ceux décrits ci-dessus. Il en est de même des radicaux cycloalkyles et des valeurs de R'₁ identiques à celles de R₁.

Le radical hydroxy peut être protégé par un radical protecteur classique en chimie organique. On peut citer, par exemple, les radicaux acyles tels que acétyle, chloroacétyle, trifluoroacétyle, phenoxyacétyle.

65 On peut également citer les radicaux tels que les radicaux tétrahydropyrannyle, trityle, benzyle, benzhydryle ou triméthylsilyle.

Le radical acyloxyalkyle que peut représenter R''_3 est de préférence le radical 1-acétoxyéthyle.

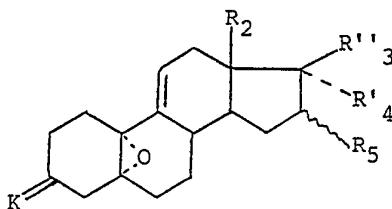
L'éther facilement clivable que peut représenter R'_4 est de préférence le triméthylsilyle.

Le groupement cétonique est de préférence bloqué sous forme d'éthanediyle.

Parmi les produits de formule II_a, on préfère ceux où R''_3 représente un radical hydroxyle, R'_4 représente un radical propynyle, R_5 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical méthyle.

Pour ce qui est de la valeur R'_1 , on préfère les valeurs cycloaldehyde, spécialement cyclopentyle, la valeur phényle éventuellement substitué par l'un des radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux chloro, fluoro, méthylthio, méthylsulfonyle, hydroxy méthoxy et allyloxy, enfin la valeur chlorothiényle.

Les produits de formule II_a peuvent être préparés par action, sur un produit de formule III:



dans laquelle K, R₂, R''₃, R'₄ et R₅ ont la signification indiquée ci-dessus, d'un produit de formule:



R'_1 ayant la signification précédente et Hal représentant un atome d'halogène, le cas échéant en présence d'une quantité catalytique d'halogénure cuivreux, pour obtenir un produit de formule II_a, produit que, si désiré, l'on soumet dans un ordre quelconque à l'une ou plusieurs des réactions suivantes:

- a) action d'un complexe acétylure de lithium/éthylènediamine sur un produit dans lequel R''_3 représente un radical cyano et R'_4 un groupement OH bloqué sous forme d'éther facilement clivable, pour obtenir un produit de formule II_a dans lequel R''_3 représente un radical hydroxyle et R'_4 représente un radical éthyne;
- b) action d'un halogénure de méthyl magnésium sur le même produit dans lequel R''_3 représente un radical cyano et R'_4 représente un groupement OH bloqué sous forme d'éther facilement clivable pour obtenir un produit dans lequel R''_3 représente un radical acétyle et R'_4 représente un radical hydroxyle;
- c) déprotection des groupements hydroxyle ou acétyle protégés.

Lorsque l'on utilise le composé de formule $(R'_1)_2CuLi$, on opère de préférence à une température comprise entre $-100^\circ C$ et $0^\circ C$.

Lorsque l'on utilise le composé de formule R'_1MgHal , Hal représente de préférence un atome de brome ou de chlore et l'on opère en présence d'une quantité catalytique de chlorure ou de bromure cuivreux, de préférence à une température comprise entre $-40^\circ C$ et $0^\circ C$.

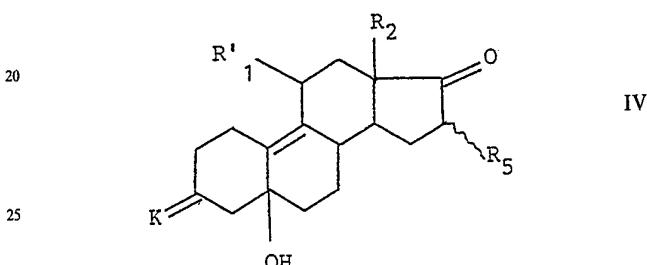
Lorsque l'on utilise le composé de formule R'_1Li , on opère en présence d'une quantité catalytique de chlorure ou de bromure cuivreux à une température comprise entre $-40^\circ C$ et $0^\circ C$.

L'halogénure cuivreux est éventuellement apporté sous forme de complexe avec un dialcoylsulfure.

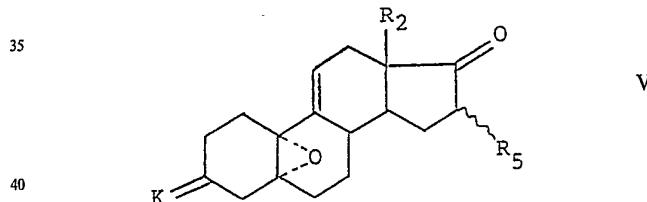
Dans tous les cas, l'on opère de préférence au sein d'un solvant organique ou d'un mélange de solvant comme par exemple l'éther

éthylique, l'éther isopropylique ou le tétrahydrofurane. Dans un mode de réalisation particulier du procédé de l'invention: lorsque R'_1 représente un radical différent du radical allyle, on utilise pour introduire le substituant 11 β le composé de formule R'_1MgBr en présence d'une quantité catalytique de chlorure cuivreux, en opérant à une température comprise entre $-40^\circ C$ et $-20^\circ C$ au sein de l'éther éthylique et/ou du tétrahydrofurane; lorsque R'_1 représente le radical allyle, on utilise pour introduire le substituant en 11 β le composé de formule $(R'_1)_2CuLi$, en opérant à une température comprise entre $-90^\circ C$ et $-10^\circ C$.

Les produits de formule II_a dans lesquels R''_3 représente un radical hydroxyle et R'_4 représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 12 atomes de carbone peuvent également être obtenus par action d'un halogénure d'alkyle, alkényle, ou alkynyle magnésium sur un produit de formule IV:

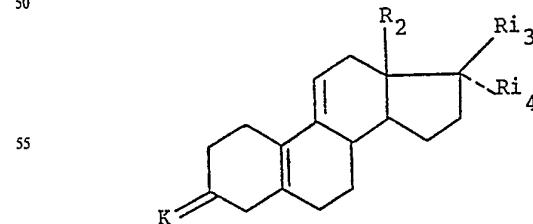


dans laquelle K, R₁, R₂ et R₅ ont la signification précédente. Les produits de formule IV peuvent être préparés par action d'un produit de formule $(R'_1)_2CuLi$, R'_1MgHal ou R'_1Li dans les conditions indiquées précédemment sur un produit de formule V:



Les produits de formules III ou V sont, pour beaucoup d'entre eux, connus dans la littérature ou peuvent être facilement préparés à partir de produits de la littérature.

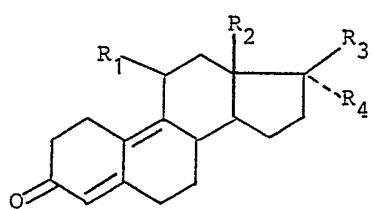
Ces produits sont préparés, en général par action d'un oxydant tel que l'eau oxygénée en présence d'un catalyseur ou d'un peracide organique sur un produit de formule:



dans laquelle Ri_3 et Ri_4 ont les valeurs précédemment indiquées pour R''_3 et R'_4 ou R'_3 et Ri_4 forment ensemble un radical céto.

On trouvera dans la partie expérimentale ci-après des exemples de préparations de produits de départ III ou V.

En plus des exemples suivants qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	CH ₃	OH	-C≡C-H
	CH ₃	OH	-C≡C-Cl
	CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
	CH ₃	OH	-CH ₂ -CH ₃
	CH ₃	OH	-C≡C-S-CH ₃
	CH ₃	OH	-C=C-CH ₂ -CH ₃
	CH ₃	-C≡C-H	-OH
	CH ₃	-C≡C-H	-OH
	CH ₃		H
	CH ₃	OH	-C≡C-H
	CH ₃	OH	-C≡C-CH ₃
	CH ₃	OH	-C≡C-Cl
	CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
	CH ₃	OH	-CH ₂ -CH ₃
	CH ₃	OH	-CH ₂ -CH ₃
	CH ₃	OH	-C≡C-H
	CH ₃	OH	-C≡C-Cl

R_1	R_2	R_3	R_4
$\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	OH	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	OH	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
$\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	OH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
$\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$-\text{OH}$
$\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{H}$
$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	CH_3	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$	H
$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	CH_3	$-\text{OH}$	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	CH_3	$-\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	CH_3	$-\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	CH_3	$-\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	CH_3	$-\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CN}$
$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	CH_3	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	OH	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	OH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	OH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	OH	$-\text{CH}_2\text{CN}$

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	CH ₃	OH	-CH ₂ -CH=CH ₂
	CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
	CH ₃	OH	-CH ₂ -CH ₃
	CH ₃	OH	-CH ₂ CN
	CH ₃		-CH ₃

Préparation 1:

3,3-éthylène bis(oxy) 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(2'-thiényl) estr-9-ène 5α, 17β-diol

On introduit à -25°C sous azote 0,82 g de chlorure cuivreux dans 162 cm³ de bromure de thiényle magnésium dans le tétrahydrofurane (1,05 M/l).

On agite pendant 15 minutes et introduit goutte à goutte de façon que la température ne s'élève pas au-dessus de -20°C une solution de 15 g de 3,3-éthylène bis(oxy) 5α,10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-9 (11)-én-17β-ol dans 80 cm³ de tétrahydrofurane.

On laisse sous azote, agite à -25°C pendant 17 heures puis 2 heures à 0°C. On verse ensuite dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium.

On agite, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche et concentre sous pression réduite; on obtient 18,8 g de produit brut. On purifie en chromatographiant sur silice [éluant: chloroforme/acétate d'éthyle (9/1)] et isole 9,85 g de produit. F = 250°C.

Préparation du produit de départ

Le 3,3-éthylène bis(oxy) 5α,10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-9(11)-én-17β-ol utilisé au départ de la préparation 1 a été préparé comme suit:

a) 3,3-bisméthoxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 5 (10) 9 (11) dién-17β-ol

a) Bromure de propyne magnésium:

On introduit sous azote 350 cm³ de solution de bromure d'éthyle magnésium dans le tétrahydrofurane (1,1 M/l). On refroidit à 0°C et fait barboter du propyne pendant 2 heures en maintenant la température à +10°C par bain de glace.

On laisse remonter la température à 20°C en continuant le barbotage de propyne.

β) Condensation:

Dans la solution précédente, on introduit à 20°C en 50 minutes une solution de 50 g de 3,3-bisméthoxy estra 5 (10) 9 (11) dién-17-one dans 240 cm³ de tétrahydrofurane et 2 gouttes de triéthylamine, agite 75 minutes puis verse dans une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium.

On agite 15 minutes puis extrait à l'éther et lave avec une solution saturée de carbonate acide de sodium dans l'eau contenant 2 gouttes de pyridine. On sèche, concentre sous pression réduite et obtient 62,4 g de produit brut, 974 mg de ce produit sont chromatographiés sur silice [éluant: éther éthylique/éther de pétrole (Eb. 60°-80°C 3/1)], on obtient 744 mg de produit purifié que l'on recristallise à chaud dans un mélange contenant 5,5 cm³ d'éther isopropylique, 0,4 cm³ de chlorure de méthylène et des traces de pyridine. On filtre, concentre, amorce la cristallisation, essore, lave à l'éther isopropylique, sèche et obtient 444 mg de produit pur. F = 138°C.

b) 3,3-éthylène bisoxo, 17α-(prop-1-ynyl) estra 5 (10) 9 (11) dién-17β-ol

On introduit sous azote 88,5 g de produit obtenu ci-dessus en a) dans 442,5 cm³ de glycol. On chauffe à 60°C sous agitation et azote et introduit 4,425 g de chlorhydrate de pyridine. On laisse sous agitation 15 minutes à 60°C puis refroidit à 20°C, au cours du refroidissement (à 40°C) on ajoute 17,7 cm³ de triéthylamine. La suspension à 20°C est versée dans 3 l d'eau glacée.

On garde 1 heure à 0°C puis essore, lave à l'eau, sèche et obtient 75,4 g de produit. F = 135-140°C.

c) 3,3-éthylène bis(oxy) 5α,10α-époxy 17β-(prop-1-ynyl)estr-9(11)-én-17β-ol

On refroidit à 0°C 30 g de produit obtenu ci-dessus en b) dans 150 cm³ de chlorure de méthylène contenant 2 gouttes de pyridine, puis ajoute 1,8 cm³ de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, on ajoute ensuite goutte à goutte 4,35 cm³ d'eau oxygénée à 85%, agite à 0°C pendant 72 heures puis verse dans un mélange de 250 g de glace dans 500 cm³ de thiosulfonate de sodium 0,2N. On agite puis extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique, la sèche, concentre sous pression réduite et obtient 31,6 g de produit attendu.

Préparation 2:

3,3-éthylène bis(oxy) 11β-(p-fluorophényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol

On fait agir, dans les mêmes conditions qu'à la préparation 1, le bromure de p-fluorophényl magnésium sur le même produit 3,3-éthylène bis(oxy) 5α,10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17β-ol en présence de chlorure cuivreux dans le tétrahydrofurane.

Après chromatographie, on obtient le produit attendu. $[\alpha]_D = -57,5 \pm 1,5$ (c = 1% CHCl₃).

Préparation 3:

3,3-éthylène bis(oxy) 11β-(p-trifluorométhylphényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol

On opère comme aux préparations 1 et 2 en utilisant le bromure de p-trifluorométhylphényl magnésium sur le même produit.

On obtient le produit attendu. $[\alpha]_D = -56 \pm 2,5$ (c = 0,4% CHCl₃).

Préparation 4:

3,3-bisméthoxy 11β-méthyl 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol

On refroidit sous azote à 0°C un mélange de 11,4 g d'iode cuivreux dans 120 cm³ d'éther et ajoute en 30 minutes 69 cm³ de méthyllithium à 1,74M dans l'éther. On agite encore 10 minutes à 0°C

puis introduit goutte à goutte, en 30 minutes, 5,5 g de 3,3-bisméthoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra-9(11)-én-17 β -ol dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. On laisse 2 heures sous agitation à 0°C puis verse dans une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium. On agite une heure à température ambiante. On extrait à l'éther, lave, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 5,7 g de produit brut.

On chromatographie 6,8 g de produit obtenu comme indiqué ci-dessus sur silice (éluant chlorure de méthylène/acétone (9/1) à 1% de triéthylamine). On obtient 4,05 g de produit attendu. F = 155°C. [α]_D = 80° ± 2° (c = 1% CHCl₃).

Préparation du produit de départ

Le 3,3-bisméthoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra-9(11)-én-17 β -ol utilisé au départ de la préparation 4 a été préparé comme suit:

On introduit sous azote 62,4 g de 3,3-bisméthoxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 5 (10) 9 (11) dién-17 β -ol préparé à la préparation 1 dans 280 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à 0°C sous agitation et ajoute en une fois 8,5 cm³ de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis goutte à goutte 10,1 cm³ d'eau oxygénée à 85%. On laisse 41 heures sous agitation à 0°C, on verse dans un mélange de 1,4 l de solution de bisulfite de sodium 0,5 M/l, 200 g de glace et 5 gouttes de pyridine. On agite 15 minutes puis extrait au chlorure de méthylène contenant 2 gouttes de pyridine. On lave la phase organique à l'eau contenant des traces de pyridine, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 63,8 g de produit attendu.

Préparation 5:

3,3-bisméthoxy 11 β -(propa-1,2-diényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol

a) Allenyllithium (CH₂ = C = CHLi)

On refroidit à 0°C 300 cm³ de tétrahydrofurane sec et fait barboter du gaz allène jusqu'à dissolution d'environ 18 à 20 g. On refroidit ensuite à -70°C et ajoute goutte à goutte en 30 minutes 180 cm³ de n-butyllithium dans le n-hexane à 1,35N. On agite 1 heure à -70°C.

b) Diallenyl cuprolithien [(CH₂)₂C = CH₂]₂CuLi

A la suspension précédente, on introduit par petites fractions en 15 minutes environ 24,66 g de complexe diméthylsulfure, bromure de cuivre. On agite encore 1 heure 30 à -70°C.

γ) Condensation sur l'époxyde

On introduit goutte à goutte à -70°C et en 10 minutes une solution de 11 g de 3,3-bisméthoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11)-én-17 β -ol dans 60 cm³ de tétrahydrofurane sec et laisse revenir lentement à -20°C (environ ± 5°C). On agite sous azote 18 heures à cette température.

On verse ensuite sous agitation dans une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, on extrait à l'éther, lave, sèche et concentre à sec sous pression réduite.

On obtient 11,2 g de produit brut attendu.

On chromatographie sur silice (éluant: chlorure de méthylène/acétone 9/1 à 1% de triéthylamine). On obtient 6,6 g de produit attendu. [α]_D = -25° ± 1° (c = 1%, CHCl₃).

Préparation 6:

3,3-bisméthoxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β -tert-butyl estr-9-ène 5 α ,17 β -diol

On procède comme indiqué à la préparation 1 au départ de 13,8 cm³ de chlorure de tert-butylmagnésium à 0,65M dans le tétrahydrofurane et 1,1 g de 3,3-bisméthoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11)-én-17 β -ol. Après une agitation de 3 heures à -20°C, on obtient le produit attendu. F = 148°-150°C.

Préparation 7:

3,3-bisméthoxy 11 β -(2-furyl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol

On procède comme à la préparation 5, le difuryl cupolithien est condensé sur le même produit 3,3-bisméthoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11)-én-17 β -ol.

On obtient le produit attendu. [α]_D = -62° ± 1,5° (c = 1% CHCl₃).

Préparations 8 à 28:

En opérant comme à la préparation 1, on obtient les produits suivants: voir tableau.

(Tableau en pages suivantes)

Préparation 29:

3,3-éthylène bis(oxy) 17 α -triméthysilyloxy 11 β -(2'-méthyl prop-1-ényl) 5 α -hydroxy estr-9-ène 17 β -carbonitrile

On ajoute goutte à goutte à -40°C, 32 cm³ d'une solution 0,95M de 2-méthyl prop-1-ényl lithium dans l'éther à 3,1 g de complexe diméthylsulfure/bromure de cuivre en suspension dans 30 cm³ de tétrahydrofurane. On ajoute 4,16 g de 3-[1,2-éthanediyl]acétal de 5 α ,10 α -époxy 17 α -triméthysilyloxy 17 β -cyano estr-9(11)-én-3-one.

Après 30 minutes à -30°C, on verse dans une solution de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. On séche la phase organique et chasse le solvant sous pression réduite. On obtient 5,45 g de produit brut, on en prélève 570 mg que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant: benzène/acétate d'éthyle 8/2) et on isole 450 mg de produit pur. F = 154°C.

Analyse pour C₂₈H₄₂O₄NSi:

Calculé: C 69,38 H 8,73 N 2,89%

Trouvé: C 69,4 H 9,0 N 2,9 %

Préparation 29A:

3,3-éthylène bis(oxy) 17 α -éthynyl 18 β -(2'-méthyl prop-1-ényl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol

On dissout les 5,45 g de produit brut obtenus à la préparation 29 dans 30 cm³ d'éthylénediamine. On agite sous azote à 50°C et ajoute par petites fractions 6 g de complexe acétyleure de lithium/éthylénediamine. Après 3 heures à la même température, on verse le mélange réactionnel dans un mélange eau/glace et extrait à l'éther puis au chloroforme. Les phases organiques sont séchées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On chromatographie le produit brut sur silice (éluant: benzène/acétate d'éthyle 7/3 à 0,1% de triéthylamine) et obtient 2,763 g de produit attendu. Rf: 0,3 que l'on recristallise dans l'éther isopropylique. F = 208°C. (On obtient également, comme sous-produit, 0,26 g de produit 17-céto.)

Analyse pour C₂₆H₃₆O₄:

Calculé: C 75,69 H 8,80%

Trouvé: C 75,9 H 8,8

Préparation 30:

3,3-éthylène bis(oxy) 17 α -triméthysilyloxy 11 β -(3-méthoxyphényl) 5 α -hydroxy estr-9-ène 17 β -carbonitrile

On opère de façon similaire à celle décrite à la préparation 1 à partir du même produit de départ que celui de la préparation 29 et du bromure de 3-méthoxyphényl magnésium. On obtient ainsi 9,406 g de produit recherché. F = 166°C.

Analyse pour C₃₁H₄₃NO₅Si:

Calculé: C 69,23 H 8,06 N 2,60%

Trouvé: C 69,4 H 8,1 N 2,6 %

Produits de départ	Produits finaux	Conditions opératoires
<i>Préparation 8:</i> Bromure de 4-méthylphényle magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol	3,3-éthylène bis(oxy) 11 β -(4-méthyl)phényle 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 172 °C [α] _D = -70 °C ± 1,5° (c = 0,9%, CHCl ₃) 2 heures à -20 °C
<i>Préparation 9:</i> Bromure de 3-méthylphényle magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol	3,3-éthylène bis(oxy) 11 β -(3-méthyl)phényle 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 206 °C [α] _D = -72,5 °C ± 1,5° (c = 1%, CHCl ₃) 1 heures 30 à -20 °C
<i>Préparation 10:</i> Bromure de 4-chlorophényle magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol	3,3-éthylène bis(oxy) 11 β -(4-chloro)phényle 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F ≈ 180 °C [α] _D = -62 °C ± 2° (c = 1%, CHCl ₃) 2 heures à -10 °C
<i>Préparation 11:</i> Bromure de 2-chlorothiène-5-yl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol	3,3-éthylène bis(oxy) 11 β -(5-chlorothiényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 204 °C [α] _D = -23 °C ± 1° (c = 0,9%, CHCl ₃) 18 heures à -10 °C
<i>Préparation 12:</i> Bromure de 3-chlorophényle magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol	3,3-éthylène bis(oxy) 11 β -(3-chlorophényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 191 °C [α] _D = -67,5 °C ± 2° (c = 1%, CHCl ₃) 1 heure à -20 °C
<i>Préparation 13:</i> Bromure de 3-méthoxyphényle magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol	3,3-éthylène bis(oxy) 11 β -(3-méthoxyphényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 228 °C [α] _D = -74 °C ± 2° (c = 0,5%, CHCl ₃) 1 heure à -20 °C
<i>Préparation 14:</i> Bromure de 4-méthoxyphényle magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol	3,3-éthylène bis(oxy) 11 β -(4-méthoxyphényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 226 °C [α] _D = -68 °C ± 2,5° (c = 1%, CHCl ₃) 2 heures à -20 °C

Produits de départ		Produits finals	Conditions opératoires
<i>Préparation 15:</i> Bromure de 3,4-bisméthoxyphényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5a,10a-époxy 17a-(prop-1-ynil) estrra 9 (11) én-17β-ol [α] _D = −67° C ± 2° (c = 0,85%, CHCl ₃)	3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[3,4 bisméthoxy)phényl] 17α-(prop-1-ynil) estr-9-ène 5a,17β-diol. F = 230° C [α] _D = −67° C ± 2° (c = 0,85%, CHCl ₃)	≈ 2 heures à −15° C
<i>Préparation 16:</i> Bromure de 3-trifluorométhylphényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5a,10a-époxy 17a-(prop-1-ynil) estrra 9 (11) én-17β-ol [α] _D = −58° C ± 2° (c = 0,8%, CHCl ₃)	3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[3-trifluorométhyl)phényl] 17α-(prop-1-ynil) estr-9-ène 5a,17β-diol. F = 179° C [α] _D = −58° C ± 2° (c = 0,8%, CHCl ₃)	≈ 30 minutes à −20° C
<i>Préparation 17:</i> Bromure de 3-trifluorométhylphényl 4-chlorophényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5a,10a-époxy 17a-(prop-1-ynil) estrra 9 (11) én-17β-ol [α] _D = −47,5° C ± 1,5° (c = 0,9%, CHCl ₃)	3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[3-(trifluorométhyl) 4-chloro)phényl] 17a-(prop-1-ynil) estr-9-ène 5a,17β-diol. F = 179° C [α] _D = −47,5° C ± 1,5° (c = 0,9%, CHCl ₃)	30 minutes à −10° C
<i>Préparation 18:</i> Bromure de 2-naphthyl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5a,10a-époxy 17a-(prop-1-ynil) estrra 9 (11) én-17β-ol [α] _D = −14° C ± 2° (c = 0,5%, CHCl ₃)	3,3-éthylène bis(oxy) 11β-(2-naphthyl) 17a-(prop-1-ynil) estr-9-ène 5a,17β-diol. F = 276,5° C [α] _D = −14° C ± 2° (c = 0,5%, CHCl ₃)	30 minutes à −15° C
<i>Préparation 19:</i> Bromure de 4-phénoxyphényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5a,10a-époxy 17a-(prop-1-ynil) estrra 9 (11) én-17β-ol [α] _D = −68° C ± 1,5° (c = 1%, CHCl ₃)	3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[4-phénoxyphényl] 17α-(prop-1-ynil) estr-9-ène 5a,17β-diol. F = 163° C [α] _D = −68° C ± 1,5° (c = 1%, CHCl ₃)	45 minutes à −10° C
<i>Préparation 20:</i> Bromure de phényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5a,10a-époxy 17a-(prop-1-ynil) estrra 9 (11) én-17β-ol [α] _D = −74,5° C ± 2,5° (c = 0,5%, CHCl ₃)	3,3-éthylène bis(oxy) 11β-phényle 17a-(prop-1-ynil) estr-9-ène 5a,17β-diol. F = 234° C [α] _D = −74,5° C ± 2,5° (c = 0,5%, CHCl ₃)	3 h 15 min à −25° C + 16 heures à −0° C
<i>Préparation 21:</i> Bromure de [(3-bromo) phényl] magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5a,10a-époxy 17a-(prop-1-ynil) estrra 9 (11) én-17β-ol [α] _D = −6° C ± 1,5° (c = 1%, CHCl ₃)	3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[3-bromo)phényl] 17a-(prop-1-ynil) estr-9-ène 5a,17β-diol. [α] _D = −6° C ± 1,5° (c = 1%, CHCl ₃)	1 nuit à −20° C

Produits de départ	Produits finals	Conditions opérateires
<i>Préparation 22:</i> Bromure de [(4-bromo)phényl] magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol $[\alpha]_D = -55^\circ \text{C} \pm 2^\circ$ ($c = 0,8\%$, CHCl_3)	30 minutes à -15°C
<i>Préparation 23:</i> Bromure de 4-méthylthiophényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol $[\alpha]_D = -57^\circ \text{C} \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)	2 heures à -20°C
<i>Préparation 24:</i> Bromure de 3-thienyl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol $[\alpha]_D = -38^\circ \text{C} \pm 2,5^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)	1 heure à -20°C
<i>Préparation 25:</i> Bromure de propyl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol $[\alpha]_D = -108,5^\circ \text{C} \pm 3^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)	1 heure à -20°C
<i>Préparation 26:</i> Bromure de 3-fluorophényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol $[\alpha]_D = -58,5^\circ \text{C} \pm 2,5^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)	1 heure à -15°C
<i>Préparation 27:</i> Bromure de Phénolxyphényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol $[\alpha]_D = -59,5^\circ \text{C} \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)	45 minutes à -20°C
<i>Préparation 28:</i> Bromure de 4-phénylphényl magnésium	3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) én-17 β -ol $[\alpha]_D = -52^\circ \text{C} \pm 2^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)	1 heure à -20°C

Préparation 30A:

3,3-éthylène bis(oxy) 5 α ,17 α -dihydroxy 11 β -(3-méthoxyphényl) 19-norprégn-9-ène 20-one

On concentre 20 cm³ d'une solution de 1,3M de bromure de méthyl magnésium dans le tétrahydrofurane de manière à obtenir une solution 2M (7 cm³ de tétrahydrofurane sont éliminés). On ajoute 2,79 g de produit obtenu à la préparation 30 et chauffe au reflux pendant une nuit. On rajoute 10 cm³ de solution 1,3M de magnésien et distille 5 cm³ de tétrahydrofurane et on chauffe à 100°C pendant 7 heures. On hydrolyse à l'aide d'une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, sèche et évapore le solvant sous pression réduite.

On chromatographie sur silice (éluant: benzène/acétate d'éthyle 6/4 à 0,1% de triéthylamine) et obtient 1,722 g de produit attendu pur que l'on recristallise dans un mélange éther isopropylique/chlorure de méthylène. F ≈ 190°C.

Analyse pour C₂₉H₃₈O₆:

Calculé: C 72,17 H 7,95%

Trouvé: C 72,5 H 8,0 %

Préparation 31:

3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 11 β -propyl 5 α -hydroxy 19-norprégn-9-ène 3,20-dione

On opère de façon similaire à celle décrite à la préparation 1 à partir du 3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 5 α ,10 α -époxy 19-norprégn-9(11)-ène 3,20-dione et du bromure de propylmagnésium (2 heures à -30°C).

Préparation du produit de départ

Le 3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 5 α ,10 α -époxy 19-norprégn-9(11)-ène 3,20-dione utilisé au départ de la préparation 31 a été préparé comme suit:

a) *3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 19-norprégn-5 (10) 9 (11)-diène 3,20-dione*

On ajoute 1,5 g de monohydrate de l'acide paratoluènesulfonique à une solution de 21 g de 17 α -méthyl 19-norprégn-4,9-diène 3,20-dione dans un mélange de 200 cm³ de chlorure de méthylène, 200 cm³ d'éthylèneglycol et 100 cm³ d'orthoformate d'éthyle. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 7 heures et ajoute 2 cm³ de triéthylamine. On élimine une partie du solvant par distillation, ajoute de l'eau et recueille le précipité par filtration, puis le lave

à l'eau, le dissout dans du chlorure de méthylène et le sèche. Après addition d'éther isopropylique et concentration, le produit attendu cristallise (22,65 g). Un échantillon analytique est obtenu par chromatographie puis recristallisation dans l'éther isopropylique. F = 175°C.

Analyse pour C₂₅H₃₆O₄:

Calculé: C 74,96 H 9,06%

Trouvé: C 75,0 H 9,1 %

10 b) *3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 5 α ,10 α -époxy 19-norprégn-9 (11)-ène 3,20-dione*

On dissout 100 mg de produit obtenu ci-dessus en a) dans 2 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute 450 mg de carbonate acide de sodium et agite à 0°C. On ajoute 0,1 cm³ de chloral puis 0,1 cm³ d'eau oxygénée (110 volumes). La réaction est terminée au bout de 4 heures. On verse le mélange réactionnel dans une solution de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On isole 98 mg d'époxyde attendu.

20 **Préparation 31A:**

3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 11 β -vinyl 19-norprégn-9-én-5 α -ol

On opère de façon similaire à celle décrite à la préparation 1 à partir du produit de départ de la préparation 31 et de bromure de vinyl magnésium (2 heures à -30°C).

25 On obtient le produit attendu. F = 192°C.

Analyse pour C₂₇H₄₀O₅:

Calculé: C 72,94 H 9,07%

Trouvé: C 72,7 H 9,2 %

(Tableau en pages suivantes)

Préparation 36:

[(3,3-éthylène bisoxy 11 β -(3-méthoxyphényl) 17 α -(prop-1-ynyl) 17 β -estr-9-ène 5 α -hydroxy 17-yl] oxyacétate de tert-butyle

On refroidit à -40°C une solution de 960 mg de 3,3-éthylène bisoxy 11 β -(3-méthoxyphényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol préparé à la préparation 13 dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, et ajoute goutte à goutte 3,2 cm³ de butyllithium dans le n-hexane (à 1,25 M/l). On laisse remonter à température ambiante puis ajoute goutte à goutte 1,3 cm³ de bromacétate de tert-butyle.

Après 1 heure 30 minutes on verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave, sèche, évapore à sec et obtient le produit attendu.

	Produits de départ	Produits finaux	Conditions opératoires
<i>Préparation 32:</i> Bromure de 4-méthylthiophényl magnésium	3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 5 α ,10 α -époxy 3,20-dione (préparé comme à la prépara- tion 31)	3,3-20,20-biséthylène bisoxy 17 α -méthyl 11 β -(4-méthylthiophényl) 19-norprégn-9-én-5 α -ol addition goutte à goutte à -15°C	
<i>Préparation 33:</i> Diméthyl cuprolithien	3,20-biséthylène cétal du 16 α -méthyl 5 α ,10 α -époxy 3,20-dione décrit dans le Brevet français N° 2.423.486	3,3-20,20-biséthylène bisoxy 11 β ,16 α -diméthyl 19-norprégn-9-én-5 α -ol F = 140°C	1 heures à -0°C
<i>Préparation 34:</i> Bromure de 4-méthylthiophényl magnésium	3,30-biséthylène cétal du 16 α -méthyl 5 α ,10 α -époxy 3,20-dione décrit dans le Brevet français N° 2.423.486	3,3-20,20-biséthylène bisoxy 16 α -méthyl 11 β -(4-méthylthiophényl) 19-norprégn-9-én-5 α -ol. F = 189°C	1 heure à -15°C
<i>Préparation 35:</i> Cyclopropyl cuprolithien (d'après «J. Org. Chem.» 41, p. 3629, 1976)	3,3-éthylène bisoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) én-17 β -ol	11 β -cyclopropyl 3,3-éthylène bisoxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol	30 minutes à -70°C et 3 h 30 à -40°C

Produits de départ	Produits finals	Conditions opératoires
<i>Préparation 39:</i> Bromure de 4-isopropylphényl magnésium	3,3-éthylène bisoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α - (prop-1-ynyl) estr-9(11)-én-17 β -ol $[\alpha]_D = -66,5^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,5\%$, CHCl ₃)	3,3-éthylène bisoxy 11 β -(4-isopropylphényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 194 °C $[\alpha]_D = 1$ heure à -20 °C puis 1 h 30 à -0 °C
<i>Préparation 40:</i> Bromure de 3-méthylthiophényl magnésium	3,3-éthylène bisoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α - (prop-1-ynyl) estr-9(11)-én-17 β -ol	3,3-éthylène bisoxy 11 β -(3-méthylthiophényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 250 °C $[\alpha]_D = -65,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,7\%$, CHCl ₃)
<i>Préparation 41:</i> Bromure de 3- (2-propényloxy)phényl magnésium	3,3-éthylène bisoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α - (prop-1-ynyl) estr-9(11)-én-17 β -ol	3,3-éthylène bisoxy 11 β -[3-(propényloxy)phényl] 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol. F = 165 °C $[\alpha]_D = -71^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,8\%$, CHCl ₃)

Produits de départ	Produits finals	Conditions opératoires
<i>Préparation 43:</i> Bromure de cyclopentyl magnésium	3,3-éthylène bisoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α - (prop-1-ynyl) estr-9(11)-én-17 β -ol	3,3-éthylène bisoxy 11 β -cyclopentyl 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol $[\alpha]_D = -98^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl ₃)
<i>Préparation 49:</i> Bromure de 4-(3- méthylbutylthio)phényl magnésium	3,3-éthylène bisoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α - (prop-1-ynyl) estr-9(11)-én-17 β -ol	3,3-éthylène bisoxy 11 β -[4(3-méthylbutylthiophényl)] 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol $[\alpha]_D = -52^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,5\%$, CHCl ₃)

Préparation 42:

3,3-éthylène bisoxy 11β-thién-2-yl 17α-méthyl 5α,21-dihydroxy 19-norprégn-9-ène 20-one

On ajoute 300 mg de chlorure cuivreux à 40 cm³ de bromure de thiényle magnésium à 0,5M dans le tétrahydrofurane. On refroidit à -20°C à -25°C et laisse en contact 30 minutes. On ajoute ensuite goutte à goutte 2,02 g de 3,3-éthylène bis(oxy) 17α-méthyl, 5α,10α-époxy 21-hydroxy 19-norprégn-9 (11)-ène 20-one en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane sec.

On laisse deux heures en contact à -20°C à -25°C puis hydrolyse avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther éthylique et obtient 2,218 g de résine que l'on chromatographie sur silice (éluant: benzène/acétage d'éthyle 1/1) et obtient 701 mg de produit attendu. Rf = 0,29, F = 204°C.

Préparation du produit de départ

a) On refroidit à -50°C un mélange de 120 cm³ de tétrahydrofurane et 6,6 cm³ de N-cyclohexylisopropylamine et ajoute en 12 minutes 19,6 cm³ de n-butyllithium dans l'hexane. On agite puis ajoute 8,9 g de 3,3-éthylène bis(oxy) 17α-méthyl 19-norprégn-5 (10) 9 (11) dién-20-one.

On agite une heure à -35°C -40°C puis ajoute 17,4 g de réactif d'oxydation [oxodiperoxo pyridino (hexaméthylphosphoramido) molybdène VI décrit dans Bull. Soc. 1481 (1969)] et agite à -30°C -35°C pendant 1 heure 30 minutes. On verse alors sur de l'eau glacée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave puis sèche et concentre à sec.

On chromatographie le résidu sur silice (éluant: benzène) et obtient 4,03 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

b) On refroidit à 0°/+5°C une solution de 1,826 g de 3,3-éthylénedioxy 17α-méthyl 21-hydroxy 19-norprégn-5 (10) 9 (11) dién-20-one obtenu ci-dessus dans 18,3 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute 7,8 cm³ d'une solution molaire d'hydroperoxyde d'hexafluoroacétone dans le chlorure de méthylène. On laisse 75 minutes à 0°/+5°C puis verse dans une solution 0,5M de thiosulfate de sodium. On extrait au chloroforme, lave, sèche et obtient 2,02 g de produit utilisé tel quel.

(Voir page précédente)

Préparation 48:

20R-acétoxy 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-(3-méthoxyphényl) 17α-méthyl 19-norprégn-9-én-5α-ol

On opère comme indiqué précédemment à partir de 80 cm³ de bromure de 3-méthoxyphényl magnésium à 0,9M dans le tétrahydrofurane et 7,5 g de 20R-acétoxy 5α,10α-époxy 3,3-éthylène bisoxy 17α-méthyl 19-norprégn-9 (11)-ène. Après 18 heures d'agitation à -20°C on obtient, après chromatographie sous pression, 5,4 g de produit attendu que l'on peut cristalliser dans l'éther. F = 160°C [α]_D + -19,5° ± 1° (c = 1%, CHCl₃).

Préparation du produit de départ

a) On ajoute sous agitation à 25°C, 2,7 g d'acide paratoluène sulfonique hydraté puis 40 cm³ de chlorure de méthylène à une suspension de 45 g de 20R-acétoxy 17α-méthyl prégrna-4,9-dién-3-one dans 180 cm³ de glycol et 180 cm³ d'orthoformate d'éthyle.

On agite 45 minutes à température ambiante sous azote puis ajoute 10 cm³ de triéthylamine.

On chasse le solvant sous pression réduite. On ajoute en une heure 500 cm³ d'eau glacée, verse sous agitation dans 2 litres d'eau glacée contenant de la pyridine.

Après agitation à 0°C, on essore, lave, sèche et obtient 50,5 g de produit que l'on recristallise par dissolution à reflux dans 10 cm³ d'éther isopropylique à 1% de triéthylamine et recristallisation à froid. On obtient 450 mg de produit attendu. F = 148°C. [α]_D + -121° ± 3,5° (c = 0,5%, CHCl₃).

b) On refroidit à 0°C un mélange de 40 g de 20R-acétoxy 3,3-éthylène bisoxy 17α-méthyl 19-norprégn-5,9-diène préparé ci-

dessus et 200 cm³ de chlorure de méthylène contenant 0,1 cm³ de pyridine, et ajoute 2,5 cm³ de sesquihydrate d'hexafluoroacétone et 1 cm³ d'eau oxygénée à 85%, puis 0,1 cm³ de pyridine. On agite pendant 6 à 7 heures à 0°C, verse le mélange dans 1,5 l de solution de thiosulfate de sodium à 0,2M, 500 g de glace et 1 cm³ de pyridine.

On agite 10 minutes à température ambiante puis décante, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution 0,2M de thiosulfate de sodium, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 44 g de produit brut. On reprend par 40 cm³ d'éther isopropylique à 10% de pyridine à 60°C puis laisse revenir à température ambiante. On obtient 27,6 g de produit attendu. F = 166°C. [α]_D = -4,5° ± 1° (c = 1%, CHCl₃).

15 Préparation 55:

1,2-éthanediyl acétal cyclique du 17α-[3-(diméthylamino prop-1-ynyl) 5α,17β-dihydroxy 11β-(3-méthoxyphényl) ester-9-én-3-one]

a) *3,3-éthylène bisoxy 11β-(3-méthoxy)phényl 5α-hydroxy estr-9-én-17-one*

On agite jusqu'à dissolution à température ambiante un mélange de 5 g de 3,3-éthylène bisoxy 5α,10α-époxy estr-9 (11)-én-17-one dans 50 cm³ de tétrahydrofurane contenant 310 mg de chlorure cuivreux et 195 mg de chlorure de lithium. On refroidit à -20°C et ajoute goutte à goutte 31 cm³ d'une solution 0,75M de bromure de 3-méthoxyphényl magnésium dans le tétrahydrofurane.

On laisse une heure à -20°C, réchauffe à -15°C puis rajoute la même quantité de magnésien.

On verse dans une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium, agite, extrait à l'éther puis au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant.

Après chromatographie on obtient le produit attendu.

b) *1,2-éthanediyl acétal cyclique du 17α-[3-(diméthylamino prop-1-ynyl) 5α,17β-dihydroxy 11β-(3-méthoxyphényl) estr-9-én-3-one]*

On amène à -50°C 30 ml de diisopropylamidure de lithium à 0,67 M/l dans l'éther (préparé selon «J. Org. Chem.», 43, 704 (1978)) et ajoute lentement 3,9 cm³ de N,N-diméthylaminopropyne. On laisse remonter la température à 0°C puis refroidit à -40°C et introduit alors goutte à goutte 4 g de 3,3-éthylène bisoxy 11β-(3-méthoxy)phényl 5α-hydroxy estr-9-én-17-one obtenue ci-dessus en solution dans 11 cm³ de tétrahydrofurane.

c) On laisse remonter la température à 0°C en 1 heure, verse dans 500 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, évapore le solvant et obtient 4,9 g de produit attendu. 600 mg de ce produit sont chromatographiés sur silice (éluant: chlorure de méthylène/méthanol 92/8). On obtient 200 mg de produit pur. [α]_D = -62° ± 2,5° (c = 0,5%, CHCl₃).

Analyse:

Calculé: C 73,6 H 8,3%

Trouvé: C 73,3 H 8,3%

Préparation 57:

[3,3-éthylène bisoxy 11β-(4-hydroxyphényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol]

a) *Préparation du bromure de 4-triméthylsilyloxyphényl magnésium*

On ajoute 7,8 g de p-bromophénol dissous dans 15 cm³ de tétrahydrofurane puis 5,75 cm³ de chlorure de triméthylsilyle à 50 cm³ d'une solution 0,9M de chlorure d'isopropyl magnésium dans le tétrahydrofurane. On verse la solution sur 1,2 g de magnésium en tournure. On ajoute un peu de 1,2-dibromoéthane puis 2 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide et chauffe ensuite 2 heures 30 minutes au reflux.

b) [3,3-éthylène bisoxy 11 β -(4-hydroxyphényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol]

On ajoute 350 mg de chlorure cuivreux puis 1,45 g de 3,3-éthylène bisoxy 5 α ,10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11)-én-17 β -ol dissous dans 15 cm³ de tétrahydrofurane à 75 cm³ de la solution du magnésien décrite ci-dessus.

On verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution N de soude. On sèche puis évapore le solvant sous pression réduite.

Après chromatographie sur silice (éluant: benzène/acétate d'éthyle 7/3), on isole 207 mg de produit cherché.

Analyse pour C₂₉H₃₆O₅:

Calculé: C 74,97 H 7,81%

Trouvé: C 75,0 H 7,9 %

[α]_D = -58,5° ± 2,5° (c = 0,5%, CHCl₃).

Exemple 1:

17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β -(2-thiényl) estra 4,9-dién-3-one

On introduit 9,85 g de produit obtenu à la préparation 1 dans 330 cm³ d'éthanol à 95°. On chauffe au reflux et ajoute en une fois 9,85 g de résine Redex CF. On laisse au reflux sous agitation et azote pendant 4 heures. On filtre, rince à l'éthanol et concentre sous pression réduite. On obtient 9 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant: chloroforme/acétate d'éthyle 9/1). On isole 6,5 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique. On essore, rince à l'éther isopropylique, sèche et obtient 5,315 g de produit pur. F = 192° C.

Analyse pour C₂₅H₂₈O₂S:

Calculé: C 76,5 H 7,18 S 8,16%

Trouvé: C 76,4 H 7,5 S 8,0 %

⁵ [α]_D = +83° ± 2° (1%, CHCl₃).

(Tableau en pages suivantes)

Exemple 36:

[11 β -(3-méthoxyphényle) 3-oxo 17 α -(prop-1-ynyl) (17 β) estra 4,9-dién-17-yl oxy] acétate de tert-butyle

On reprend par 40 cm³ de méthanol et 4 cm³ d'acide chlorhydrique 2N le [[3,3-éthylène bisoxy 11 β -(3-méthoxyphényle) 17 α -(prop-1-ynyl) (17 β) estr-9-ène 5 α -hydroxy 17-yl oxy] acétate de tert-butyle obtenu à la préparation 36. Après une heure d'agitation à température ambiante, on verse dans une solution aqueuse au demi de bicarbonate de sodium, agite 5 minutes, extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite.

On chromatographie le résidu sur silice (éluant: éther de pétrole, éb. 60-80° C/acétate d'éthyle 7/3). On obtient finalement 720 mg de produit attendu, utilisé tel quel.

Exemple 37:

Acide [[11 β -(3-méthoxyphényle) 3-oxo 17 α -(prop-1-ynyl) (17 β) estra 4,9-dién-17-yl oxy] acétique

On chauffe au reflux pendant 5 heures un mélange de 5 g de produit obtenu comme à l'exemple 36, 500 mg d'acide paratoluène-sulfonique et 100 cm³ de benzène. On évapore à sec la résine obtenue, la chromatographie sur silice (éluant: chlorure de méthylène/méthanol 92,5/7,5). On recueille 886 mg de produit attendu. [α]_D²⁰ = +50,5°, c = 0,3%, dans CHCl₃.

Produits de départ	Produits finals	Durée du reflux
<i>Exemple 2:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β - (4-fluorophényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 2)	11β -(4-fluorophényl) 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 135^\circ - 140^\circ C$ puis $162^\circ - 164^\circ C$ $[\alpha]_D = +19^\circ C \pm 1,5^\circ (c = 0,8\%, CHCl_3)$	2 heures
<i>Exemple 3:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β (4-trifluorométhylphényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 3)	11β -[(4-trifluorométhylphényl) 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 180^\circ C$ puis $218^\circ C$ $[\alpha]_D = +29^\circ C \pm 1^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	2 heures
<i>Exemple 4:</i> 3,3-bisméthoxy 11β -méthyl 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 4)	11β -méthyl 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 213^\circ C$ $F = -153^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 1,5\%, CHCl_3)$	1 heure 30 minutes
<i>Exemple 5:</i> 3,3-bisméthoxy 11β -(propa-1,2-diényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 5)	11β -(propa 1,2-diényl) 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 133^\circ C$ $[\alpha]_D = +122^\circ C \pm 2^\circ (c = 0,9\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 6:</i> 3,3-bisméthoxy 11β -tert-butyl 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 6)	11β -tertbutyl 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 168^\circ C$ $F = -152^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 7:</i> 3,3-bisméthoxy 11β -(2-furyl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 7)	11β -(2-furyl) 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 208^\circ C$ $F = +2,5^\circ C \pm 1^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 8:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β [(4-méthyl)phényl] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 8)	11β -(4-méthyl)phényl 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 232^\circ C$ $[\alpha]_D = +70^\circ C \pm 1,5^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure 30 minutes

Produits de départ	Produits finals	Durée du reflux
<i>Exemple 9:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -[3-méthyl]phényle] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 9)	11β -[(3-méthyl)phényle] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 182^\circ C$ $[\alpha]_D = +35^\circ C \pm 1^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	2 heures
<i>Exemple 10:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -[(4-chloro)phényle] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 10)	11β -[(4-chloro)phényle] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 214^\circ C$ $[\alpha]_D = +87^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 0,5\%, CHCl_3)$	45 minutes
<i>Exemple 11:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -(5-chlorothiényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 11)	11β -(5-chlorothiényl) 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $[\alpha]_D = -115,5^\circ C \pm 2^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	2 heures
<i>Exemple 12:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -(3-chlorophényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 12)	11β -(3-chlorophényl) 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. Analyse: Calculé: C 77,03 H 6,94 Cl 8,42% Trouve: C 76,8 H 7,0 Cl 8,4% $[\alpha]_D = +44^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 0,5\%, CHCl_3)$	45 minutes
<i>Exemple 13:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -(3-méthoxyphényle) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 13)	11β -(3-méthoxyphényle) 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 120^\circ C$ $[\alpha]_D = +45^\circ C \pm 2^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure 30 minutes
<i>Exemple 14:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -(4-méthoxyphényle) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 14)	11β -[(4-méthoxyphényle) phényle] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F \simeq 120^\circ C$ $[\alpha]_D = +73^\circ C \pm 2^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure 30 minutes
<i>Exemple 15:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -[(3,4-bisméthoxy)phényle] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 15)	11β -[(3,4-bisméthoxy)phényle] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 209^\circ C$ $[\alpha]_D = +53,5^\circ C \pm 1,5^\circ (c = 1,2\%, CHCl_3)$	1 heure 15 minutes

Produits de départ	Produits finals	Durée du reflux
<i>Exemple 16:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[3-(3-trifluorométhyl)phényl] 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 16)	11β-[3-(3-trifluorométhyl)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. F = 202°C [α] _D = +21,5° C ± 1° (c = 0,9%, CHCl ₃)	45 minutes
<i>Exemple 17:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[3-(3-trifluorométhyl), 4-chlorophényl] 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 17)	11β-[3-(3-trifluorométhyl)-4-chlorophényl] 4,9-dién-3-one. F = 188°C [α] _D = +69° C ± 2,5° (c = 0,7%, CHCl ₃)	1 heure
<i>Exemple 18:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-(2-naphthyl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 18)	11β-(2-naphthyl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. F ≠ 170°C [α] _D = +252° C ± 4° (c = 1%, CHCl ₃)	30 minutes
<i>Exemple 19:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-(4-phénoxyphényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 19)	11β-[4-phénoxyphényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. [α] _D = +73,5° C ± 1,5° (c = 0,8%, CHCl ₃)	1 heure
<i>Exemple 20:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-phényl 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 20)	11β-phényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. F = 190°C [α] _D = +35,5° C ± 2° (c = 0,5%, CHCl ₃)	1 heure
<i>Exemple 21:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[3-bromo]phényl] 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 21)	11β-[3-bromo]phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. Analyse: Calculé: C 69,67 H 6,28 Br 17,17% Trové: C 69,7 H 6,3 Br 17,2% [α] _D = +45,5° C ± 1,5° (c = 1%, CHCl ₃)	1 heure
<i>Exemple 22:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β-[4-bromo]phényl] 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 22)	11β-[4-bromo]phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. F = 214°C [α] _D = +88,5° C ± 2° (c = 1%, CHCl ₃)	1 heure 15 minutes

Produits de départ	Produits finals	Durée du reflux
<i>Exemple 23:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -[(4-méthylthio)phényl] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène $5\alpha,17\beta$ -diol (préparation 23)	11β -[(4-méthylthio)phényl] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 148-150^\circ C$ $[\alpha]_D = +2,135^\circ \pm 2,5^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 24:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -(3-thiényl) 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène $5\alpha,17\beta$ -diol (préparation 24)	11β -[(3-thiényl)] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 202^\circ C$ $[\alpha]_D = +91,5^\circ \pm 2^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	2 heures
<i>Exemple 25:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -propyl 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène $5\alpha,17\beta$ -diol	11β -propyl 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 141^\circ C$ $[\alpha]_D = -146,5^\circ \pm 2,5^\circ (c = 0,75\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 26:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -[(3-fluoro)phényl] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène $5\alpha,17\beta$ -diol	11β -[(3-fluoro)phényl] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 172^\circ C$ $[\alpha]_D = +25^\circ \pm 2^\circ (c = 0,5\%, CHCl_3)$	1 heure 30 minutes
<i>Exemple 27:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -[(3-phényloxy)phényl] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène $5\alpha,17\beta$ -diol (préparation 27)	11β -[(3-phényloxy)phényl] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. Analyse: Calculé: C 82,81 H 7,16% Trouvé: C 82,6 H 7,3% $[\alpha]_D = +51^\circ \pm 1,5^\circ (c = 0,92\%, CHCl_3)$	1 heure 30 minutes
<i>Exemple 28:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -(4 phényl)phényl] 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène $5\alpha,17\beta$ -diol (préparation 28)	11β -[(4 phényl)phényl] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. $F = 240^\circ C$ $[\alpha]_D = +181,5^\circ \pm 3^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 29:</i> 3,3-éthylène bis(oxy) 11β -(2-méthyl prop-1-ényl) 17α -éthynyl estr-9-ène $5\alpha,17\beta$ -diol (préparation 29A)	11β -(2-méthyl prop-1-ényl) 17β -hydroxy 17α -éthynyl estra 4,9-dién-3-one. $F = 150^\circ C$ Analyse: Calculé: C 82,24 H 8,63 Trouvé: C 82,1 H 8,5 $[\alpha]_D = -212,5^\circ \pm 3^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	35 minutes

Produits de départ	Produits finals	Durée du reflux
<i>Exemple 30:</i> 3,3-éthylène bisoxo) 5 α ,17 α -dihydroxy 11 β [(3-méthoxyphényl) 19-norprégn-9-én-20-one (préparation 30A)	11 β -(3-méthoxyphényl) 17 α -hydroxy 19-norprégn-4,9-diène 3,20-dione. F = 173°C [α] _D = +108,5° C ± 2,5° (c = 0,5%, CHCl ₃)	1 heure
<i>Exemple 31:</i> 3,20-biséthylène cétal du 17 α -méthyl 5 α -hydroxy 11 β -propyl 19-norprégn-9-ène 3,20-dione (préparation 31)	11 β -propyl 17 α -méthyl 19-norprégn-4,9-diène 3,20-dione. F = 122°C Analyse: Calculé: C 81,31 H 9,67% Trouvé: C 81,3 H 9,7% [α] _D = -105° C ± 2° (c = 1%, CHCl ₃)	1 heure
<i>Exemple 32:</i> 3,3,20,20-biséthylène bisoxo 17 α -méthyl 11 β -(4-méthylthiophényl) 19-norprégn-9-én-5 α -ol (préparation 32)	11 β [(4-méthylthio)phényl] 17 α -méthyl 19-norprégn-4,9-diène 3,20 dione. Analyse: Calculé: C 77,37 H 7,88 S 7,38% Trouvé: C 77,6 H 8,0 S 7,4% [α] _D = +263° C ± 4,5° (c = 0,6%, CHCl ₃)	2 heures 30 minutes
<i>Exemple 33:</i> 3,3,20,20-biséthylène bisoxo 11 β ,16 α -diméthyl 19-norprégn-9-én-5 α -ol (préparation 33)	11 β ,16 α -diméthyl 19-norprégn-4,9-diène 3,20-dione. F = 155°C, rf = 0,26	1 heure
<i>Exemple 34:</i> 3,3,20,20-biséthylène bisoxo 16 α -méthyl 11 β -(4-méthylthiophényl) 19-norpregn-9-én-5 α -ol (préparation 34)	16 α -méthyl 11 β -(4-méthylthiophényl) 19-norprégn-4,9-diène 3,20-dione. Analyse: Calculé: C 77,37 H 7,88 S 7,38% Trouvé: C 77,6 H 8,0 S 7,4% [α] _D = +290° C ± 5° (c = 0,6%, CHCl ₃)	1 heure
<i>Exemple 35:</i> 11 β -cyclopropyl 3,3-éthylène bisoxo 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α ,17 β -diol (préparation 35)	11 β -cyclopropyl 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one. Analyse: Calculé: C 82,24 H 8,63% Trouvé: C 82,2 H 8,7% rf = 0,28	1 heure

Exemple 38:

Sel de sodium de l'acide [[11 β -(3-méthoxyphényle) 3-oxo 17 α -(prop-1-ynyl) (17 β) estra 4,9-dién-17-yl] oxy] acétique

On agite jusqu'à dissolution un mélange de 305 mg d'acide obtenu à l'exemple 37 et 3 cm³ de soude éthanolique (0,2 M/l), filtre le léger insoluble. On évapore à sec sous pression réduite, triture le résidu avec l'éther isopropylique jusqu'à concréation. On agite, essore et rince à l'éther isopropylique. On sèche et obtient 280 mg de produit attendu. F > 270 °C.

% Calculé en Na: 4,63

% Trouvé: 4,45.

(Tableau en page suivante)

Exemple 44:

9 α ,10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-méthoxyphényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estra-4-én-3-one

On ajoute sous agitation, par fractions, 700 mg d'acide métachloroperbenzoïque à 85% à une solution à 0 °C de 1,3 g de 11 β -(4-méthoxy)phényle 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one préparé comme à l'exemple 14 dans 25 cm³ de chlorure de méthylène.

Après une heure à 0 °C, on laisse revenir à température ambiante, lave à l'aide d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium 0,5N puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. On sèche puis évapore le solvant. On chromatographie sur silice le résidu (éluant: chlorure de méthylène/acétone 95/5) et obtient 1,075 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange méthanol, éther isopropylique. F = 185-189 °C.

Exemple 45:

9 α ,10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-méthylsulfonyl)phényle 17 α -(prop-1-ynyl) estra-4-én-3-one

On ajoute en 5 minutes par petites positions 960 mg d'acide métachloroperbenzoïque à 85% à une solution de 570 mg de 11 β -(4-méthylthio)phényle 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 23 dans 13 cm³ de chlorure de méthylène refroidi à 0 °C.

On agite 1 heure 30 minutes à 0 °C sous azote puis verse sous agitation dans 100 cm³ de solution aqueuse 0,5M de thiosulfate de sodium et agite quelques instants à température ambiante.

On extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et concentre à sec.

Le produit obtenu est chromatographié sur silice (éluant: benzène/acétate d'éthyle 1/1). On obtient 750 mg de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange d'éther isopropylique et de chlorure de méthylène. F = 205-208 °C. [α]_D = +67,5° ± 1,5° (c = 1%, CHCl₃).

Exemple 46:

3-méthoxyimino 11 β -(4-bromophényle) 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-17 β -ol [isomères syn (Z) et anti (E)]

On ajoute 170 mg de chlorhydrate de méthylhydroxylamine à une solution de 700 mg environ de 11 β -(4-bromo)phényle 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 22 dans 10 cm³ d'éthanol et agite 2 heures à température ambiante. On verse dans l'eau, extrait à l'éther puis au chlorure de méthylène. On sèche la phase organique, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice (éluant: benzène/acétate d'éthyle 9/1).

On obtient ainsi 408 mg de produit anti isomère (E), F = 185 °C, puis 200 mg de produit syn isomère Z. F = 217 °C.

Analyse du produit anti:

Calculé: C 68,01 H 6,52 N 2,83 Br 16,16%

Trouvé: C 68,3 H 6,6 N 2,9 Br 16,0 %

Exemple 47:

11 β -(3-fluorophényle) 3-hydroxyimino 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-17 β -ol [isomères syn (Z) et anti (E)]

On ajoute en une seule fois 1,27 g de chlorhydrate d'hydroxylamine à une solution de 3,7 g de 11 β -(3-fluoro)phényle 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 26 dans 44,4 cm³ d'éthanol absolu et 7,6 cm³ de pyridine.

On chauffe 1 heure au reflux, refroidit à 0 °C puis verse sous agitation dans 450 cm³ d'un mélange eau/glace. On extrait du chlorure de méthylène, lave les phases organiques à l'eau, les sèche puis concentre sous pression réduite.

Le produit brut est chromatographié sous pression (éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3). On obtient finalement 2,7 g d'isomère anti isomère (E) et 857 mg d'isomère syn isomère (Z).

Le produit anti est recristallisé dans un mélange de 20 cm³ d'éther isopropylique et 10 cm³ de chlorure de méthylène. On obtient 2,145 g de produit pur. F = 210 °C. [α]_D = +35 °C ± 2,5° (c = 0,5%, CHCl₃).

20 Analyse:

Calculé: C 77,3 H 7,21 N 3,34%

Trouvé: C 77,3 H 7,5 N 3,3 %

(Tableau en page suivante)

Exemple 50:

11 β -tert-butyl 9 α ,10 α -époxy 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra-4-én-3-one

En opérant comme à l'exemple 44 en partant de 2,11 g de 11 β -tert-butyl 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 6 et 2,92 g d'acide métachloroperbenzoïque, on obtient, après chromatographie, 0,55 g de produit attendu. F = 186-187 °C.

40 Analyse:

Calculé: C 78,49 H 8,96%

Trouvé: C 78,4 H 9,0 %

[α]_D = +38° ± 1° (c = 1%, CHCl₃).

Exemple 51:

11 β -cyclopentyl 9 α ,10 α -époxy 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra-4-én-3-one

On opère comme à l'exemple 44 au départ de 1,5 g de 11 β -cyclopentyl 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 43 et 0,8 g d'acide métachloroperbenzoïque. On obtient, après chromatographie, 0,7 g de produit attendu. F = 170 °C.

55 Analyse:

Calculé: C 79,15 H 8,68%

Trouvé: C 79,6 H 8,7 %

[α]_D = +6,5° ± 1° (c = 1%, CHCl₃).

60 Exemple 52:

11 β -(3-méthoxyphényle) 9 α ,10 α -époxy 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra-4-én-3-one

On opère comme à l'exemple 44 au départ de 1,05 g de 11 β -(3-méthoxyphényle) 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 13 et 0,608 g d'acide métachloroperbenzoïque. On obtient après chromatographie 0,65 g de produit attendu. [α]_D = +43° ± 2,5° (c = 0,6%, CHCl₃).

Produits de départ	Produits finals	Durée du reflux
<i>Exemple 39:</i> 3,3-éthylène bisoxy 11β-(4-isopropylphényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène, 5α,17β-diol (préparation 39)	11β-[{(4-isopropyl)phényl] 17β-hydroxy, 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. $F = 192^\circ C$ $[\alpha]_D = +73^\circ C \pm 2^\circ (c = 0,7\%, CHCl_3)$	45 minutes
<i>Exemple 40:</i> 3,éthylène bisoxy 11β-(3-méthylthiophényl) 17β-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 40)	11β-[{(3-méthylthio) phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. Analyse: Calculé: C 77,73 H 7,45% Trouvé: C 77,7 H 7,6% $[\alpha]_D = +52,5^\circ C \pm 1,5^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 41:</i> 3,2-éthylène bisoxy 11β-[3-(2-propényleoxy)phényl] 17β-prop-1-ynyl) estr-9-ène 17β-diol (préparation 41)	11β-[3(2-propényleoxy)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one Analyse: Calculé: C 81,41 H 7,74% Trouvé: C 81,7 H 7,9% $[\alpha]_D = +52,5^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 0,7\% \text{ dans } CHCl_3)$	40 minutes
<i>Exemple 42:</i> 3,2-éthylène bisoxy 11β-thien-2-yl 17α-méthyl 5α,21-dihydroxy 19-norprégn-9-ène 20-one (préparation 42)	11β-thienyl 17α-méthyl 21-hydroxy 19-norprégn-4,9(10)-diène 3,20-dione. Analyse: Calculé: C 73,3 H 7,5 S 7,6% Trouvé: C 73,13 H 7,36 S 7,81% $[\alpha]_D = +138,5^\circ \pm 3,5^\circ (c = 0,57\%, C_2H_5OH)$	30 minutes à 60°C
<i>Exemple 43:</i> 3,3-éthylène bisoxy 11β-cyclopentyl 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 43)	11β-cyclopentyl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. Analyse: Calculé: C 82,49 H 9,05% Trouvé: C 82,2 H 9,3% $[\alpha]_D = +122^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 0,9\%, CHCl_3)$	1 heure
<i>Exemple 48:</i> 20R-acétoxy, 3,3-éthylène bisoxy 11β-(3-méthoxyphényl) 17α-méthyl 19-norprégn-9-ène 5α-ol (préparation 48)	20R-acétoxy 11β-(3-méthoxyphényl) 17β-méthyl 19-norprégn-4,9-dién-3-one. $F = +145^\circ C$ Analyse: Calculé: C 77,88 H 8,28% Trouvé: C 77,6 H 8,2% $[\alpha]_D = +168^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	2 heures
<i>Exemple 49:</i> 3,3-éthylène bisoxy 11β-[4(3-méthyl)butylthiophényl] 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (préparation 49)	11β-[4(3-méthyl)butylthiophényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dién-3-one. Analyse: Calculé: C 78,62 H 8,25 S 6,56% Trouvé: C 78,4 H 8,3 S 6,4 $[\alpha]_D = +133,5^\circ C \pm 2,5^\circ (c = 1\%, CHCl_3)$	45 minutes

Exemple 53:

11β-phényl 9α,10α-époxy 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yanyl) estr-4-én-3-one

On opère comme à l'exemple 44 au départ de 1,15 g de 11β-phényl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yanyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 20 et 0,608 g d'acide métachloroperbenzoïque.

On obtient, après chromatographie, 0,85 g de cristaux. F = 186-187°C.

Analyse:

Calculé: C 80,56 H 7,51%

Trouvé: C 80,6 H 7,3 %

[α]_D = +47,5° ± 1,5° (c = 1%, CHCl₃).

Exemple 54:

11β-[[(4-(3-méthyl)butylsulfonyl)phényl] 9α,10α-époxy 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yanyl) estr-4-én-3-one

On opère comme à l'exemple 45 au départ du 11β-[4-(3-méthyl)-butylthio]phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yanyl) estra 4,9-dién-3-one tel qu'obtenu à l'exemple 49. On obtient le produit attendu. F = 174°C. [α]_D = +62° ± 2,5° (c = 0,6%, CHCl₃)

Exemple 55:

23-N,N-diméthylamino 17β-hydroxy 11β-(3-méthoxyphényl) 19,21,24-trinor 17α-chola 4,9-dién-20-yn-3-one

On agite 1 heure à température ambiante 4,3 g de 1,2-éthanediylacétal cyclique de 17α-(3-diméthylamino 1-propynyl) 5α,17β-dihydroxy 11β-(3-méthoxyphényl) estr-9-én-3-one tel qu'obtenu à la préparation 55 dans 100 cm³ de méthanol et 3 cm³ d'acide chlorhydrique 2N.

On verse dans un mélange de 300 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ de solution aqueuse de carbonate acide de sodium 0,25M. On décante, réextrait à l'acétate d'éthyle, réunit les phases organiques. On lave à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, évapore le solvant, et chromatographie le résidu sur silice [éluant: (chlorure de méthylène/méthanol 95/5) (acétone/acétate d'éthyle 3/1)]. On isole 1,7 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant. [α]_D = +40° ± 1° (c = 1%, CHCl₃).

Exemple 56:

Chlorhydrate de 23-N,N-diméthylamino 17β-hydroxy 11β-(3-méthoxyphényl) 19,21,24-trinor 17α-chola 4,9-dién-20-yn-3-one

On dissout 1,5 g de produit obtenu à l'exemple 55 dans 50 cm³ d'éther, agite 10 minutes à température ambiante et élimine le léger insoluble. On introduit alors goutte à goutte 16,5 cm³ d'une solution éthérrée d'acide chlorhydrique gazeux. On agite 10 minutes la suspension puis essore, rince à l'éther et obtient 1,4 g de produit attendu. F = 190°C. [α]_D = +49° ± 2° (c = 0,5%, eau).

Analyse:

Calculé: C 72,63 H 7,72 N 2,82%

Trouvé: C 72,5 H 7,7 N 2,7 %

Exemple 57:

17β-hydroxy 17α-(prop-1-yanyl) 11β-(4-hydroxyphényl) estra 4,9-dién-3-one

On agite deux heures à température ambiante une solution de 90 mg de 3,3-éthylène bisoxy 11β-(4-hydroxyphényl) 17α-(prop-1-yanyl) estr-9-ène 5α,17β-diol (tel qu'obtenu à la préparation 57) dans 2 cm³ de méthanol et 0,3 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On verse dans une solution glacée de carbonate acide de sodium au demi, extrait à l'éther puis au chlorure de méthylène.

On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium sèche, concentre à sec sous pression réduite et chromatographie le résidu sur silice (éluant: chlorure de méthylène/acétone 92,5/7,5). On obtient 71 mg de produit attendu. [α]_D = +67° (c = 0,25%, CHCl₃).

Exemple 58:

11β-(3-hydroxyphényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yanyl) estra 4,9-dién-3-one

Stade A: 3,3-éthylènedioxy 11β-[3-(2-tétrahydronannyloxy) phényl] 17β-(prop-1-yanyl) estr-9-ène 5α,17β-diol

a) Préparation du magnésien

On mélange sous azote 20,6 g d'éther tétrahydronannylique du métabromophénol et 160 cm³ de tétrahydrofurane. On verse 10 cm³ de la solution sur 2,2 g de tournure de magnésium puis, après démarrage de la réaction, verse lentement le reste de la solution en maintenant la température à 52° ± 2°C. On porte ensuite au reflux pendant 30 minutes et refroidit à 20°C.

b) Addition du magnésien

On dissout sous gaz inerte, 5,55 g de 3,3-éthylènedioxy 5α,10α-époxy 17α-(prop-1-yanyl) estr-9(11)-én-17β-ol dans 55 cm³ de tétrahydrofurane et ajoute 0,36 g de chlorure cuivrique anhydre et 0,18 g de chlorure de lithium. On ajoute à la solution en 30 minutes à 0, +3°C, 102 cm³ de la solution de magnésien obtenu ci-dessus.

On maintient 1 heure sous agitation à 0°C, puis introduit 50 cm³ de solution aqueuse de chlorure d'ammonium. On décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène/acétate (95/5) à 1% de triéthylamine. On obtient 6,3 g de produit attendu que l'on cristallise dans l'éther éthylique. F = 216°C.

Stade B: 11β-(3-hydroxyphényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yanyl) estra 4,9-dién-3-one

On met en suspension à 20°C sous gaz inerte, 5,42 g de produit obtenu au stade A, dans 100 cm³ d'éthanol à 95%. On ajoute 5,5 g de résine Redex CF puis porte au reflux pendant 1 heure 30 minutes. On filtre, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (1/1). On obtient 3,8 g de produit attendu que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle puis dans l'acétone. F = 215°C.
[α]_D = +34,5° ± 1° (c = 1% CHCl₃).

Analyse pour C₂₇H₃₀O₃ (402,51)

Calculé: C 80,56 H 7,51%

Trouvé: C 80,5 H 7,5 %

Etude pharmacologique des produits de l'invention**I. Etude de l'activité des produits de l'invention sur les récepteurs hormonaux****Récepteur minéralocorticoïde du rein du rat:**

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160 g, surrenalectomisés depuis 4 à 8 jours, sont sacrifiés et leurs reins sont perfusés *in situ* avec 50 ml d'un tampon Tris 10mM, saccharose 0,25M, HCl pH 7,4. Les reins sont ensuite prélevés, décapsulés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter Téflon-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon). L'homogénat est centrifugé pendant 10 minutes à 800 g à 0°C.

Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoïde, le 11β,17β-dihydroxy 21-méthyl prégrna 1,4,6-trién-20-yn-3-one stéroïde se fixant uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10⁻⁶M. Ce surnageant est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 minutes à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes (0-2500 · 10⁻⁹M) d'aldostérone froide ou du produit froid à étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur androgène de la prostate de rat:

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS de 160 à 200 g sont castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés, les

prostata sont prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un Potter Téflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g pendant 60 minutes) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps E d'incubation avec une concentration constante (T) de testostérone tritiée en présence de concentrations croissantes (0-1000 · 10⁻⁹M), soit de testostérone froide, soit du produit à tester. La concentration de testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur progestogène de l'utérus de lapine:

Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 µg d'estadiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés, les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un Potter Téflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g × 90 min) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps t, avec une concentration constante (T) de produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-prégnadiène 3,20-dione) en présence de concentrations croissantes (0-2500 · 10⁻⁹M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat:

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrenalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogénéisés à 0°C dans un tampon Tris 10 mM, saccharose 0,25M, dithiothréitol 2 mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g × 90 min) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0-2500 · 10⁻⁹M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur estrogène de l'utérus de souris:

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont sacrifiées, les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter Téflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 25 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g × 90 min) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C ou à 25°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estadiol tritié en présence de concentrations croissantes (0-1000 · 10⁻⁹M) soit d'estadiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estadiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison:

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les deux courbes suivantes: le pourcentage de l'hormone tritiée liée $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation $I_{50} = \left(\frac{B}{T} \max + \frac{B}{T} \min \right) / 2$.

$\frac{B}{T} \max$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

$\frac{B}{T} \min$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500 · 10⁻⁹M).

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50% la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation $ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$

Les résultats obtenus sont les suivants:

Produits des exemples	Temps d'incubation à 0°C		Minéralo-corticoïde		Androgène		Progestogène		Gluco-corticoïde		Estrogène	
	1 H	24 H	½ H	24 H	2 H	24 H	4 H	24 H	2 H	5 H (25°C)		
10	0,9	0,01	1,3	3	274	536	213	217		≤ 0,01		
11	1	0,1	11,5	1	160	80	274	249		≤ 0,01		
12	3,4	0,4	9,6	0,3	63	126	189	125		≤ 0,01		
23	0,4	0,04	6,3	12,4	236	910	210	227		< 0,01		
26	3,1	0,2	7,7	2,0	33	129	210	106		< 0,01		
28	≤ 0,01		≤ 0,1	0,6	108	513	164	204		≤ 0,01		
32	1,9	0,7	1,1	3,0	66	230	42	27		≤ 0,01		
34	0,5	0,1	0,4	1,6	38	176	65	43		≤ 0,01		
35	0,02	0,02	0,6	0,4	11	9	186	128		≤ 0,01		
41	0,3	0,1	18	6,4	8,2	3,6	171	117		≤ 0,01		
44	1,4	0,1	13	5,6	41	67	136	140		≤ 0,01		
45	0,5	0,07	8,3	2,4	24	62	40	64		≤ 0,01		
47	0,35	0,04	0,13	0,05	19	16	160	100		3,5, 0,80		

Conclusion:

Les produits étudiés, particulièrement le produit de l'exemple 23, présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène, ainsi qu'une affinité modérée pour le récepteur androgène.

Des résultats obtenus on peut conclure que les produits peuvent présenter des activités agonistes ou antagonistes des glucocorticoïdes, des progestogènes et des androgènes.

II. Activités antiglucocorticoïde:

La technique utilisée découle de la méthode décrite par Dausse et coll. dans Molecular Pharmacology 13, 948-955 (1977) («the relationship between glucocorticoid structure and effects upon Thymocytes»), pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrénalectomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif renfermant $5 \cdot 10^{-8}$ M de dexaméthasone en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée et poursuit l'incuba-

sion pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5%, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoïdes et en particulier la dexaméthasone provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits des exemples 10, 11, 12, 23, 26, 32, 34, 35, 41, 44, 45 et 47 s'opposent à cet effet.

Produit de l'exemple:	$5 \cdot 10^{-8}$ Dexaméthasone + produit à tester à la concentration de:	% d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone
10	10^{-8} M	9
	10^{-7} M	42
	10^{-6} M	89
11	10^{-8} M	19
	10^{-7} M	61
	10^{-6} M	75
12	10^{-8} M	11
	10^{-7} M	54
	10^{-6} M	85
23	10^{-8} M	26
	10^{-7} M	64
	10^{-6} M	85
26	10^{-8} M	11
	10^{-7} M	45
	10^{-6} M	93
32	10^{-8} M	0
	10^{-7} M	4
	10^{-6} M	100
34	10^{-8} M	0
	10^{-7} M	11
	10^{-6} M	68
35	10^{-8} M	7
	10^{-7} M	22
	10^{-6} M	61
41	10^{-8} M	15
	10^{-7} M	21
	10^{-6} M	100
44	10^{-8} M	0
	10^{-7} M	23
	10^{-6} M	65,5
45	10^{-8} M	13
	10^{-7} M	17
	10^{-6} M	49
47	10^{-8} M	26
	10^{-7} M	76
	10^{-6} M	72

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisés seuls les produits testés ne provoquent aucun effet du type glucocorticoïde.

Conclusion:

Les produits étudiés présentent une activité antiglucocorticoïde très marquée tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

Compositions pharmaceutiques:

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 23	50 mg
Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésien)	q.s. pour un comprimé terminé à
	120 mg