

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 79 20926**

---

(54) A-nor-, a-nor-18-homo-stéroïdes et leur procédé de préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 J 1/00; A 61 K 31/565.

(22) Date de dépôt..... 14 août 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 13 du 27-3-1981.

---

(71) Déposant : CRABBE Pierre, résidant en France.

(72) Invention de : Pierre Crabbé.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

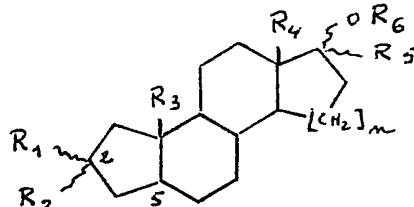
(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud,  
84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

---

La présente invention concerne des nouveaux A-nor-stéroïdes des séries de l'oestrane, de l'androstane et du gonane, ainsi que des séries 18-homo et D-homo correspondantes, leurs dérivés et des procédés de préparation de tels composés.

5 Plus particulièrement cette invention concerne les A-nor-5 $\alpha$ -oestrane, androstane et gonane, substitués par des hydrocarbures, groupements alcoyles et/ou alcools, éthers, esters et halogènes en position 2 et hydroxylés en position 17. Les composés de cette invention peuvent être représentés par la formule chimique développée :

10



15

dans laquelle R<sub>1</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alcoyle (méthyle, éthyle, propyle, cyclopropyle, butyle) ou aryle, soit un groupement hydroxyle, soit les éthers ou esters correspondants (acétate, propionate, trichloroacétate, oenanthate, undécanoate et esters apparentés) ; R<sub>2</sub> représente soit un hydrogène, soit des groupements alcanes, alcènes et alcynes inférieurs substitués ou non, tant de configuration  $\alpha$  que  $\beta$  ; le symbole R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ; R<sub>4</sub> se réfère à une chaîne aliphatique telle que méthyle, éthyle, propyle ; R<sub>5</sub> représente soit un hydrogène, soit des groupements 20 alcanes, alcènes et alcynes inférieurs substitués ou non ; R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un éther ou un ester (acétate, propionate, trichloroacétate, oenanthate, undécanoate et esters apparentés) ; n correspond à 0, 1, 2 et 3. Les composés selon l'invention peuvent également porter des substituants supplémentaires sur le noyau comme des groupes alkyles, par 30 exemple méthyle ou éthyle, et/ou des atomes d'halogène tels que des atomes de fluor aux positions 1 et/ou 4 et/ou 6 et/ou 7.

Les nouveaux composés de cette invention possèdent des propriétés physiologiques importantes. En particulier, ils sont utiles pour le réglage du cycle oestrogène chez les mammifères et présentent une activité 35 anti-nidatrice. Dans certains cas, ce sont des anti-androgènes utilisables pour le contrôle de la fertilité, ainsi que pour le traitement de quelques affections, telles que certaines dermatoses. Les composés selon l'invention peuvent être administrés en combinaison avec des véhicules ou excipients pharmacologiquement acceptables.

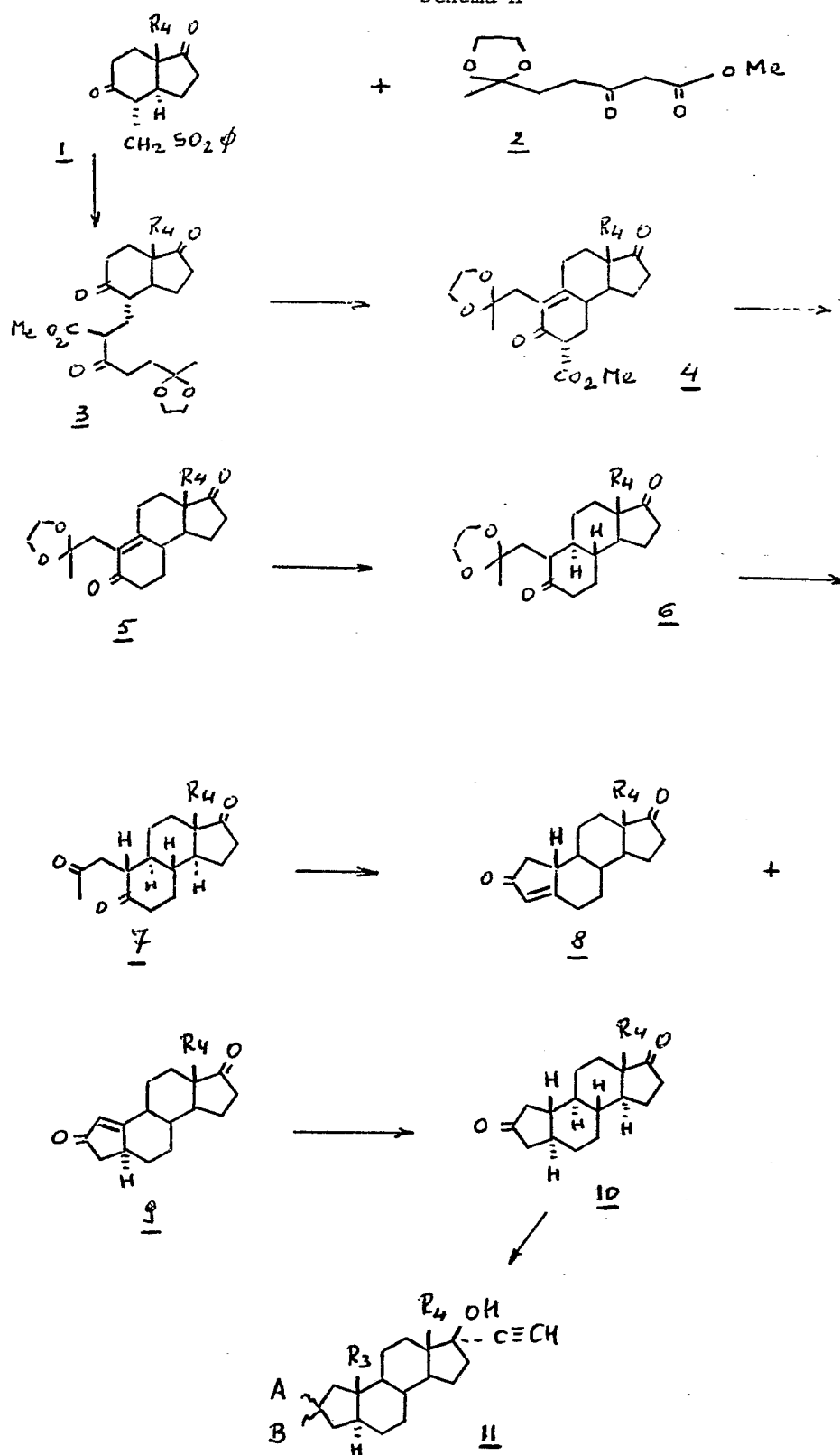
40 Les composés de départ, qui permettent la préparation des produits

selon l'invention sont des composés disponibles dans le commerce. En particulier, ce sont des hydrindane-diones-1,5 qui sont préparés par les méthodes classiques (voir C.J.V. Scanio, Synthesis, 12, 651 (1970) ; J. Org. Chem., 38, 3239 (1973) ; Chem. Comm., 275 (1977) ; R. Boeckman, J. Org. Chem., 42, 3630 (1977) ; F. Wiechert, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 16, 506 (1977)).

On peut préparer aisément 1'A,19-dinor-5 $\alpha$ -oestrane-dione-2,17 (composé 10) par traitement de la sulfone de la 7 $\alpha$ -méthyl-6H-7,7 $\alpha$ -dihydro-indane-dione-1,5 optiquement active (1 ; R<sub>4</sub> = Me) (voir G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef et R. Wiechert, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 14, 417 (1975)) avec le 6,6-cycloéthylènegécétal-3-oxooctanoate (2) (voir Z.G. Hajos et D.R. Parrish, J. Org. Chem., 38, 3239, 3244 (1973)) dans le toluène en présence d'hydruure de sodium qui donne le dérivé bicyclique substitué (3). La cyclisation en  $\beta$ -céto-acide (4), suivie de décarboxylation en composé tricyclique (5) est effectuée en milieu alcalin selon les méthodes connues (voir P. Muller et B. Siegfried, Tetrahedron Letters, 3565 (1973) ; B.S. Huang, E.J. Parish et D.H. Miles, J. Org. Chem., 39, 2647 (1974)). L'hydrogénation de la liaison éthylénique du produit (5) est effectuée dans l'alcool éthylique, en présence d'une trace de triéthylamine et de palladium sur charbon comme catalyseur. Le groupement dioxolane de la dicétone substituée (6) est libéré en milieu acide, livrant la trione-tricyclique (7), aisément cyclisée en milieu basique en un mélange d'énones (8) et (9). Une réduction de la double liaison par traitement au lithium dans l'ammoniac liquide fournit la dione connue (10) (P. Crabbé, H. Fillion, Y. Letourneux, E. Diczfalusy, A.R. Aedo, J. W. Goldzieher, A.A. Shaikh et V.D. Castracane, Steroids, 33, 85 (1979)).

Ce processus de préparation, applicable aussi bien à la série de l'oestrane (R<sub>4</sub> = Me) que du 13-éthyl-gonane (R<sub>4</sub> = Et), de l'androstane, du D-homo-androstane, du D-homo-oestrane et du D-homo-13-éthyl-gonane, est complété par une réaction d'alcoylation comme représenté sur le Schéma A ci-dessous, dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis plus haut.

Schéma A

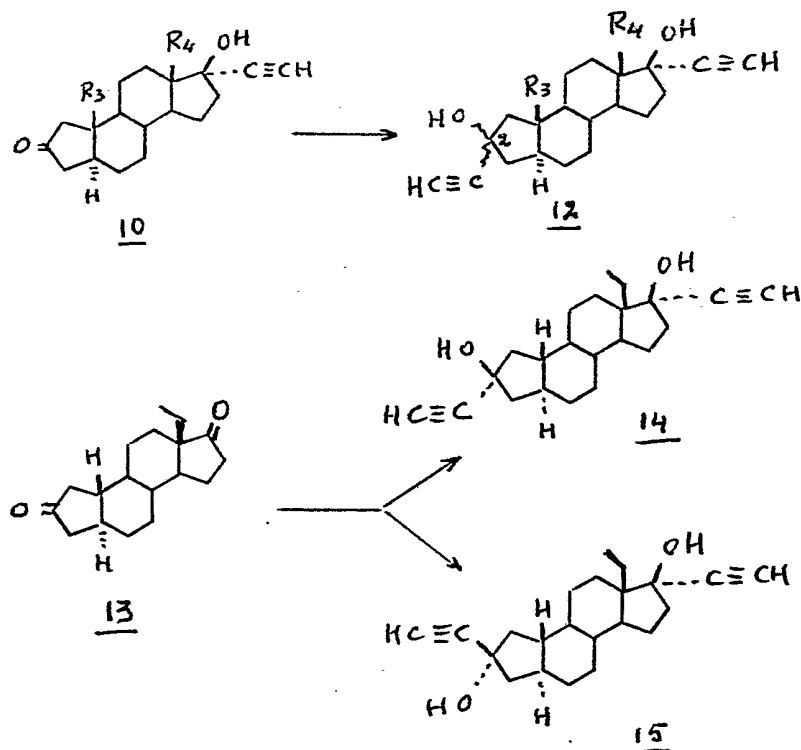


On peut utiliser le processus suivant pour la production d'un 2,17-diéther de A-nor-5 $\alpha$ -oestrane substitué en position 2 et 17, dans lequel les groupes éthers sont les mêmes et les autres substituants en C-2 et C-17 sont les mêmes ou différents. On fait réagir l'A-nor-5 $\alpha$ -oestrane-2,17-dione (composé 10) avec un réactif organométallique, comme par exemple un réactif de Grignard ou un alkyl-lithium, afin de former le 2,17-dihydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -oestrane correspondant substitué en C-2.

Plus précisément, l'addition d'acétylène en position 2 (soit à l'aide du réactif de Grignard soit de l'alkynyl lithium dans le diméthylsulfoxyde anhydre) au composé (10) fournit le dérivé acétylénique (12). Les liaisons en traits sinueux ( $\curvearrowright$ ) indiquent que le substituant peut avoir la configuration  $\alpha$  ou  $\beta$ . Les liaisons en pointillés indiquent que la configuration est  $\alpha$ , quant aux liaisons en traits forts, elles signifient que la configuration du substituant est  $\beta$ .

De manière similaire, l'addition d'acétylène en position 2 au composé (13) fournit le dérivé acétylénique correspondant sous forme d'un mélange d'isomères 2 $\alpha$  et 2 $\beta$ , séparé par chromatographie en dérivés acétyléniques (14) et (15) sous forme pure, comme représenté dans le Schéma B ci-dessous.

Schéma B



On peut réduire au préalable le carbonyle en position 17 par exemple au niveau du produit (4) (Schéma A). Ultérieurement l'oxydation du groupe hydroxyle en position 17, suivie de traitement par un réactif de Grignard, qui peut être le même que ci-dessus ou différent, ou par un mélange d'acétylure de lithium et d'éthylènediamine en solution dans le diméthylsulfoxyde et le tétrahydrofurane, donne les 2,17-dihydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -stéroïdes disubstitués en positions 2 et 17. On traite ensuite ce composé avec un réactif tel que le méthyl-lithium ou le butyl-lithium en présence d'un halogénure d'alkyle à substitution basique, comme par exemple un iodure de diéthylaminoéthyle, ou l'oxyde d'argent ou un halogénure d'alkyle à substitution basique, pour former le diéther désiré symétriquement substitué en 2 et en 17. Si le substituant en C-2 ou C-17 contient un atome d'hydrogène ou modérément mobile, par exemple du type que l'on trouve dans un groupe alkynyle, et que l'on utilise un alkyl- ou aryl-lithium comme base, on préfère que la quantité de la base utilisée soit comprise entre environ 1 et 1,2 équivalent. Les stades de réactions décrits ci-dessus sont représentés dans le Schéma C, dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> de même que n, ont les mêmes significations que ci-dessus.

Schéma C

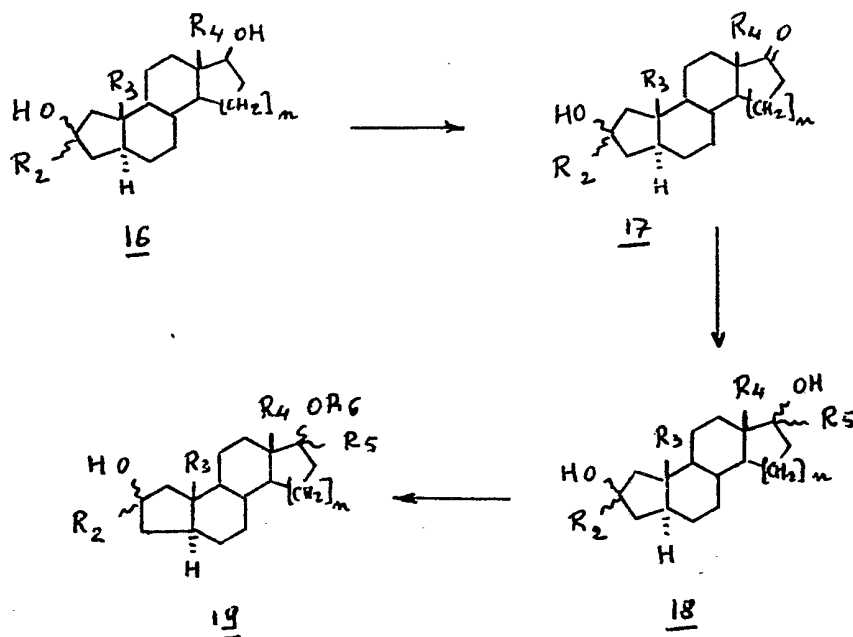
20

25

30

35

40



On peut convertir le 2-hydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -oestrane-17-one substitué en C-2 en un 2,17-diéther de A-nor-5 $\alpha$ -oestrane-2,17-disubstitué, dans lequel les deux groupes éther et les groupes substituants sont les mêmes ou différents, par un procédé qui consiste à faire réagir le produit

5 avec le dihydropyranne pour obtenir l'éther 2-tétrahydropyranylique, que l'on traite ensuite pour obtenir le composé correspondant substitué en position 17. On introduit le groupe éther en C-17 et on hydrolyse le groupe tétrahydropyranylique en position 2 par traitement avec un acide faible pour obtenir un éther en C-17 de 2-hydroxy-A-nor-oestrane substitué en

10 position 2 (et/ou 17). On peut éthérifier ce dernier composé d'une façon similaire pour obtenir le diéther correspondant. Les stades de la réaction qui viennent d'être décrits sont représentés sur le Schéma D dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et n ont les mêmes significations que ci-dessus.

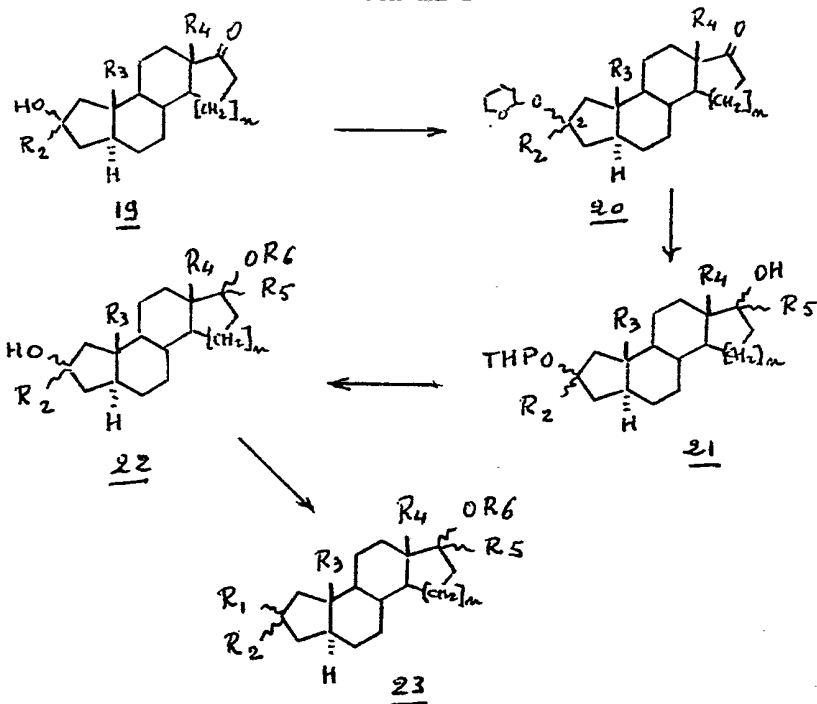
15

Schéma D

20

25

30



On peut préparer un 2,17-diéther de A-nor-5 $\alpha$ -oestrane dans lequel

35 les groupes éther sont les mêmes ou différents, à partir du composé (11), par un procédé qui consiste à traiter ce composé avec un agent d'éthérification afin d'obtenir l'éther correspondant en C-17, à faire réagir le carbonyle en C-2 de ce dernier produit avec un agent réducteur tel que l'hydrure de lithium et aluminium ou le borohydrure de zinc ou de sodium,

40 ou de potassium, obtenant ainsi le 2-hydroxy-17-éther correspondant. On

éthérifie ce dernier produit par un agent d'éthérification qui peut être le même ou différent de celui qui a servi pour le groupe 17-hydroxyle.

On peut également introduire un substituant en position 17 par réaction du 17-céto-stéroïde correspondant avec un réactif de Grignard tel que le bromure ou l'iodure d'éthyl-magnésium, et des réactifs organométalliques analogues.

On hydrolyse un groupe 2 ou 17-tétrahydropyranyloxy par traitement avec une solution d'un acide minéral dans un alcool inférieur, extraction du mélange réactionnel avec un solvant non miscible à l'eau tel que l'éther, séchage et évaporation à sec.

On peut réduire le groupe carbonyle en position 2 ou 17 d'un stéroïde en un groupe hydroxyle en utilisant un agent réducteur non acide comme le borohydrure de zinc ou de sodium ou de potassium ou l'hydrure de lithium et aluminium. Pour la réduction avec le borohydrure de zinc ou de sodium ou de potassium, on ajoute le réducteur à une solution du céto-stéroïde dans un alcool inférieur (méthanol ou éthanol) qui peut contenir une base organique en solution, de préférence la pyridine. On agite le mélange pendant une durée d'environ 0,5 à 4 heures et on le neutralise ensuite par une solution aqueuse d'un acide très doux, par exemple du chlorure d'ammonium aqueux, ou d'un autre acide doux qui ne peut hydrolyser le groupe éther tétrahydropyranylique. Pour effectuer la réduction par l'hydrure de lithium et aluminium, on verse le réducteur dans une solution du céto-stéroïde dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane ou un mélange des deux. On agite le mélange pendant 0,5 à 3 heures environ et on le neutralise comme ci-dessus. Après réduction, on récupère le 17-hydroxy-stéroïde en diluant le mélange réactionnel neutralisé à l'eau, en extrayant par un solvant convenable comme l'éther ou l'acétate d'éthyle, en lavant l'extrait avec de l'eau, en séchant et en chassant le solvant par distillation sous pression réduite.

Les esters en position 2 et/ou position 17 des stéroïdes décrits ci-dessus sont préparés par les méthodes classiques, c'est-à-dire soit par réaction de l'alcool en présence du chlorure d'acide approprié (acétique, propionique, oenanthique, undécanoïque et leurs analogues), soit par réaction de l'alcool avec l'anhydride de l'acide, en présence de pyridine ou d'une amine. En général, la réaction se fait une nuit à température ambiante pour un alcool secondaire et exige un bref chauffage, dans des conditions modérées, pour un alcool tertiaire.

Les composés qui entrent dans le cadre de l'invention sont notamment :

Le 2 $\alpha$ -éthynyl-17 $\beta$ -hydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -oestrane ;

Le 2 $\beta$ -éthynyl-17 $\beta$ -hydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -oestrane;



Le 2 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diéthynyl 2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -oestrane ;

Le 2 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diéthynyl 2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -androstane ;

Le 2 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diéthynyl 2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -13 $\beta$ -éthyl-gonane ;

Les acétates et diacétates, trichloroacétates, propionates et dipro-  
5 pionates, oenanthates et dioenanthates, undécanoates et diundécanoates  
correspondants ;

Les dérivés identiques de la série D-homo-oestrane ;

Les dérivés identiques de la série 13 $\beta$ -éthyl-D-homo-gonane ;

Les dérivés identiques de la série D-homo-androstane et  
10 les éthers et esters correspondants.

Les nouveaux composés de l'invention peuvent être administrés par  
voie orale ou parentérale et dans ce but on peut utiliser des dosages  
très variés pour l'obtention desquels les composés peuvent être combinés  
avec un diluant solide inerte ou peuvent être dissous, dispersés ou mis  
15 en suspension dans un véhicule liquide approprié. Lorsqu'ils sont combi-  
nés avec un diluant solide inerte, les composés peuvent être avantageuse-  
ment administrés sous forme de doses unitaires et en particulier sous  
forme d'un comprimé, d'une dose de poudre ou d'une capsule. Quand on les  
combine avec un diluant liquide, les compositions peuvent exister sous  
20 forme de solutions, émulsions ou suspensions.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention, aussi bien en  
ce qui concerne les produits que les procédés mis en oeuvre, sans aucune-  
ment en limiter la portée.

Exemple 1.

25 On porte à reflux durant 18 h. une solution contenant 22,8 g. d'hexa-  
nedione-2,5, 12,4 g. d'éthylèneglycol et 0,5 g. d'acide p-toluènesulfoni-  
que dans le toluène. Après refroidissement, on lave au bicarbonate de so-  
dium, sèche sur carbonate de potassium, évapore le solvant et distille le  
mono-cétal sous vide.

30 Exemple 2.

4,32 g. d'hydrure de sodium (solution huileuse à 50%), lavé au penta-  
ne, est suspendu dans 30 ml. d'éther anhydre. On ajoute au reflux de l'é-  
ther 5,4 g. de carbonate de diméthyle, puis une solution de 4,74 g. du  
mono-cétal obtenu ci-dessus, dans 20 ml. d'éther anhydre. Après 4 h. la  
35 réaction est complète. On ajoute 5 ml. d'éthanol, verse dans 100 ml. d'eau  
contenant 7 ml. d'acide acétique. On neutralise au bicarbonate de sodium,  
extrait, lave et sèche. Après élimination du solvant on distille le g-  
céto-ester (2) sous vide.

Exemple 3.

40 On fait réagir 640 mg. de la sulfone (1) et 550 mg. du céto-ester (2)

en solution dans 20 ml de toluène anhydre, en présence de 240 mg. d'hydrure de sodium. Après 2 h., le solvant est éliminé sous vide.

Le produit brut est dissout dans 20 ml. de méthanol auquel on ajoute 500 mg. d'hydroxyde de sodium dans 5 ml. d'eau. Après 10 h. on évapore le méthanol sous vide partiel, on ajoute une solution aqueuse d'acide acétique et extrait au chlorure de méthylène. Les extraits sont lavés, séchés et filtrés, puis les solvants sont éliminés. On ajoute ensuite 30 ml. de toluène et porte à reflux. Le solvant est ensuite évaporé et le produit décarboxylé (5) est purifié par chromatographie sur gel de silice.

10     Exemple 4.

A une solution contenant 506 mg. de l'énone (5) dans 50 ml. d'alcool éthylique et 0,5 ml. de triéthylamine on ajoute 50 mg. de palladium sur charbon à 5%. On agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène. Après absorption d'une molécule d'hydrogène, on filtre le catalyseur, évapore le solvant et purifie le produit saturé (6) par chromatographie.

15     Exemple 5.

On dissout 500 mg. de cétal (6) dans 30 ml. d'acétone et ajoute 2 ml. d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique. Après 30 min. à température ambiante, on neutralise le mélange par une solution diluée de bicarbonate de sodium, ajoute du chlorure de méthylène, extrait, lave et sèche. Après évaporation du solvant on obtient la tricétone tricyclique (7).

20     Exemple 6.

On chauffe à reflux un mélange constitué de 276 mg. de trione (7) dans 30 ml. de méthanol contenant 1,7 g. d'hydroxyde de potassium. Après évaporation du solvant, on ajoute de l'eau, acidifie à l'acide acétique, neutralise au bicarbonate de sodium, et extrait au chlorure de méthylène. On sèche les extraits, filtre et évapore les solvants sous vide. On obtient un mélange des énones (8) et (9) qui n'est pas séparé, mais directement soumis à l'étape de réduction.

25     Exemple 7.

On ajoute 50 mg. du mélange d'énones, dans 2 ml. d'éther anhydre, à une solution de 100 mg. de lithium dans 20 ml. d'ammoniac liquide. On laisse réagir durant 30 min., puis ajoute 1 g. de chlorure d'ammonium. Après évaporation de l'ammoniac, on dissout le résidu dans le chlorure de méthylène. Les extraits sont oxydés par 500 mg. de chlorochromate de pyridinium. On lave au carbonate de potassium, sèche et évapore les solvants. Après chromatographie on obtient l'A-nor-5 $\alpha$ -oestrane-2,17-dione (10) cristallisée, identique à un échantillon authentique.

30     Exemple 8.

40     On fait barboter durant 30 min. un courant d'acétylène sec dans une

solution, maintenue entre 0 et 5°, contenant 250 mg. de la dicétone ci-dessus, dissoute dans 5 ml. de DMSO anhydre, à laquelle 272 mg. de complexe acétylure de lithium dans l'éthylène diamine ont été ajoutés. On laisse reposer une nuit à température ordinaire, puis jette dans l'eau et obtient, après chromatographie, le 2 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diéthynyl 2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-A-nor-5 $\alpha$ -oestrane attendu, aisément séparé de l'isomère 2 $\beta$ .

On prépare les diacétates, des dipropionates, les divalérates, les dibutyrate, les dibenzoates, les dioenanthates, les diundécanoates et autres diesters correspondants en dissolvant les diols (ca. 700 mg.) dans environ 3 à 5 ml. de pyridine anhydre et en ajoutant 7 ml. d'anhydride d'acide. On chauffe au bain d'huile (110°-115°) pendant une nuit. On ajoute ensuite du méthanol pour détruire l'excès d'anhydride, puis de la glace. On extrait le diester, lave, sèche, filtre et élimine les solvants sous vide. On obtient les diesters purs par chromatographie.

On peut aussi préparer les diesters par traitement des diols par les chlorures d'acides dans un solvant inerte dans des conditions douces.

On peut préparer des diéthers par réaction au dihydropyranne, par exemple, en présence d'une trace d'un acide comme l'acide p-toluènesulfonique.

On peut aussi préparer les mono-éthers par éthérification successive, comme mentionné ci-dessus.

On prépare les homologues 18-homo en utilisant le produit (1), dans lequel R<sub>4</sub> = Et (G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef et R. Wiechert, Angew. Chem. Int. Edit., 14, 417 (1975)), et en appliquant les procédés décrits ci-dessus.

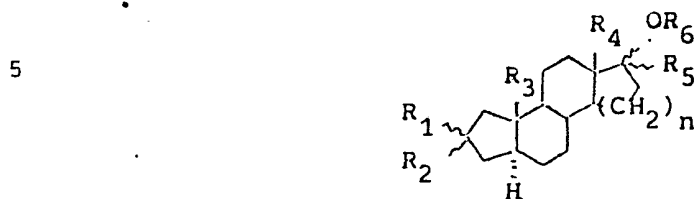
30

35

40

## REVENDECATIONS

1. Composés stéroïdes caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule suivante :



10 dans laquelle  $R_1$  représente, soit un groupement hydroxyle, soit un groupement ester ;  $R_2$  représente un groupement alcyne inférieur substitué ou non, tant de configuration  $\alpha$  que  $\beta$  notamment un groupement éthynyle ;  $R_4$  représente une chaîne aliphatique notamment méthyle, éthyle, propyle ;  $R_5$  représente un groupement alcyne inférieur substitué ou non, tant de configuration  $\alpha$  que  $\beta$ , notamment un groupe-  
15 ment éthynyle ;  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, un éther ou un ester (acétate, propionate, trichloroacétate, valérate, oenanthate, undécanoate) et  $n$  correspond à 1, le symbole  $R_1$  ci-dessus défini pouvant avoir la configura-  
20 tion  $\alpha$  ou  $\beta$ .

2. Procédé de préparation de A-nor-homostéroïdes et A-nor-18-homostéroïdes selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape suivante :

25 a) la réaction d'une diceto-sulfone bicyclique dont les cycles sont en trans, optiquement active de formule :



avec le 6,6-cycloéthylèneacétal-3-oxooctanoate pour obtenir un dérivé tricétonique ;

35 b) l'hydrolyse, la cyclisation et la décarboxylation du produit obtenu selon l'étape a) pour obtenir une énone ;

- c) l'hydrogénation catalytique de ladite énone  
pour obtenir une dione ;
- d) l'hydrolyse acide pour obtenir une trione ;
- e) la cyclisation du produit de l'étape d)
- 5 pour obtenir un mélange d'étones isomères ;
- f) la soumission du susdit mélange à un traitement au lithium dans l'ammoniac liquide pour réduire la double liaison et à une oxydation ————— pour obtenir la dione 2,7 correspondante saturée avec
- 10 la stéréochimie trans A:B
- g) l'éthynylation du produit selon f) pour obtenir un mélange d'isomères 2  $\alpha$  et 2  $\beta$  et
- h) la séparation des isomères par chromatographe.