

①2 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.12.91.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 25.06.93 Bulletin 93/25.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

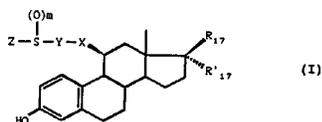
⑦2 Inventeur(s) : Claussner André, Nique François, Teutsch Georges et Van de Velde Patrick.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Bourgoïn André Roussel-Uclaf.

⑤4 Nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en position 11 β une chaîne thiocarbonée, leur procédé de préparation et les intermédiaires et leur application à titre de médicaments.

⑤7 L'invention a pour objet les composés de formule (I):



dans laquelle R₁₇ et R'₁₇ sont tels que:

- soit R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une cétone,
- soit R₁₇ est un hydroxyle ou un acyloxy et R'₁₇ représente un hydrogène, un alkyle, alcényle ou alcynyle, m a la valeur 0, 1 ou 2,

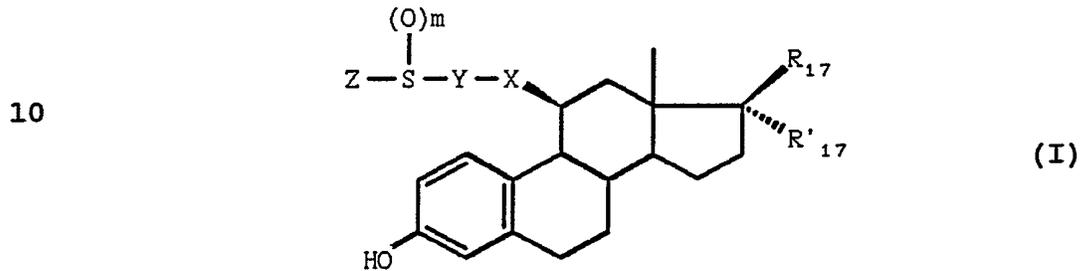
X, Y et Z sont tels que:

- X représente un méthylène, un arylène ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,
- Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée,
- Z représente un alkyle linéaire ou ramifié, ou un aryle ou arylalkyle, et les sels d'addition de ceux-ci, leur préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.



La présente invention concerne de nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en position 11bêta une chaîne thiocarbonée, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

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



15

dans laquelle R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
 - soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone et R'_{17} représente un atome
 20 d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, chacun de ces substituants étant éventuellement substitué,

m a la valeur 0, 1 ou 2,

X , Y et Z sont tels que :

25 - X représente un radical méthylène, un groupement arylène ou arylénoxy ayant au plus 10 atomes de carbone lié au stéroïde par un atome de carbone,

- Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone,

30 - Z représente :

un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et éventuellement substitué ou

un radical aryle ou arylalkyle, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué, dans lesquels le radical alkyle

35 renferme au plus 6 atomes de carbone et le radical aryle

représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons

ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à

10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement 1 ou

- plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
- les radicaux alkyle que peuvent représenter R'₁₇ et Z, les radicaux alcényle ou alcynyle que peut représenter R'₁₇ et les
- 5 radicaux aryle ou arylalkyle que peut représenter Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux :
- halogènes,
 - amino, alkylamino ou dialkylamino dans lesquels le ou les
 - 10 radicaux alkyle ont de 1 à 4 atomes de carbone, hydroxyle, carboxy libres, estérifiés ou salifiés,
 - alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène,
 - oxo,
 - 15 - cyano, nitro, formyle, acyle ou acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, carbamoyle,
 - alcényle ou alcynyle ayant au plus 4 atomes de carbone, aryle tel que défini ci-dessus,
 - 20 et les sels d'addition de ceux-ci.

Par radical acyloxy il peut s'agir notamment du dérivé d'un acide aliphatique ou cycloaliphatique saturé ou insaturé et notamment d'un acide alcanœïque tel que par exemple l'acide acétique, propionique, butyrique ou isobutyrique, valérique ou

25 undécyclique, d'un acide hydroxyalcanœïque tel que par exemple l'acide hydroxyacétique ; d'un acide cycloalcoylcarboxylique ou cycloalcoylalcanœïque tel que par exemple l'acide cyclopropyl, cyclopentyl ou cyclohexylcarboxylique, cyclopentyle ou cyclohexyle acétique ou propionique, d'un acide benzoïque,

30 d'un acide salicylique ou d'un acide phénylalcanœïque tel que l'acide phényle acétique ou phényle propionique, d'un amino acide tel que l'acide diéthylamino acétique ou aspartique, de l'acide formique ou d'un diacide éventuellement salifié, tel que par exemple l'acide butanedioïque ou le sel monosodique de

35 celui-ci. Il s'agit de préférence du dérivé de l'acide acétique, propionique ou butyrique.

Par radical acyle, on entend les radicaux correspondants aux radicaux acyloxy précédents.

Par radical alkoxy, il peut s'agir notamment des radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy et par radical alkylthio, il peut s'agir notamment des radicaux méthylthio, éthylthio.

Par radical alkyle, il peut s'agir du radical méthyle, 5 éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthyl pentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle, 2-méthyl hexyle, 2,2-diméthyl pentyle, 3,3-diméthyl pentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl 3-éthyl pentyle.

10 Il s'agit de préférence du radical méthyle.

Par radical alcényle, il peut s'agir d'un radical vinyle, propényle, isopropényle, allyle, 2-méthyl allyle, butényle ou isobutényle. Il s'agit de préférence du radical vinyle ou propényle.

15 Par radical alcynyle, il peut s'agir du radical éthynyle, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle. Il s'agit de préférence du radical éthynyle ou propynyle.

Lorsque X représente un groupement arylène, il s'agit de préférence du radical phénylène.

20 Lorsque X représente un groupement arylénoxy, il s'agit de préférence du radical phénylénnoxy.

Lorsque Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, il peut s'agir du radical méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, butylène, isobu- 25 tylène, ou tert-butylène, n-pentylène, n-hexylène, 2-méthyl pentylène, 2,3-diméthyl butylène, n-heptylène, 2-méthyl hexylène, 2,2-diméthyl pentylène, 3,3-diméthyl pentylène, 3-éthylpentylène, n-octylène, 2,2-diméthyl hexylène, 3,3-diméthyl hexylène, 3-méthyl 3-éthyl pentylène, nonylène, 2,4-diméthyl 30 heptylène, n-décylène, n-undécylène, n-dodécylène, n-tridécylène, n-tétradécylène, n-pentadécylène, n-hexadécylène, n-heptadécylène ou n-octadécylène, de préférence n-pentylène, n-hexylène, n-heptylène, n-octylène ou n-nonylène.

Il peut s'agir également des radicaux vinylène, isopropé- 35 nylène, allylène, 2-méthyl allylène, isobuténylène, buténylène, penténylène, hexénylène, hepténylène ou octénylène, de préférence hexénylène.

Il peut s'agir également des radicaux éthynylène, propy-

nylène, propargénylène, butynylène, isobutynylène, pentynylène, hexynylène, heptynylène ou octynylène, de préférence propynylène, hexynylène ou octynylène.

Lorsque Z représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, il peut s'agir des radicaux indiqués ci-dessus, de préférence propyle, butyle, n-pentyle.

Lorsque Z représente un groupement arylalkyle, le radical alkyl peut être l'un des radicaux définis ci-dessus, notamment un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-
10 butyle, n-pentyle ou n-hexyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle. Par groupement aryle qui peut être compris dans un groupement arylalkyle, on entend :

- un radical monocyclique carbocyclique, par exemple le radical phényle,
- 15 - un radical monocyclique hétérocyclique, par exemple les radicaux thiényle, furyle, pyrannyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazannyle, pyrrolinyle, imidazoliny-
20 ainsy que les isomères de position du ou des hétéroatomes que ces radicaux peuvent renfermer,
- un radical constitué de cycles condensés carbocycliques, par exemple le radical naphtyle ou le radical phénanthrényle,
- un radical constitué de cycles condensés hétérocycliques,
25 par exemple le benzofurannyle, le benzothiényle, le benzimidazolyle, le benzothiazolyle, le naphto[2,3-b]thiényle, le thianthrényle, l'isobenzofurannyle, le chroményle, le xanthé-
30 nyle, le phénoxathiinyle, l'indolizinyle, l'isoindolyle, le 3H-indolyle, l'indolyle, l'indazolyle, le purinyle, le quino-
lizinyle, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyle, le naphtyridinyle, le quinoxalinyle, le quinazolinyle, le cinno-
linyle, le ptéridinyle, le carbazolyle, le béta-carbolinyle, l'acridinyle, le phénazinyle, le phénothiazinyle, le phénoxa-
35 zinyle, l'indolinyle, l'isoindolinyle, l'imidazopyridyle, l'imidazopyrimidinyle ou encore les systèmes polycycliques condensés constitués de monocycliques hétérocycliques tels que définis, par exemple, ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole ou le thiéno[2,3-b]furanne.

Lorsque Z représente un groupement aryle ou arylalkyle, on peut citer comme exemple de tel radical aryle, en particulier, les radicaux phényle, furyle tel que 2-furyle, imidazolyle tel que 2-imidazolyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-
 5 pyridyle ou 4-pyridyle, pyrimidinyle tel que pyrimid-2-yle, thiazolyle tel que thiazol-2-yle, thiazolinyle tel que thiazolin-2-yle, triazolyle tel que triazol-2-yle, tétrazolyle tel que tétrazol-2-yle, benzimidazolyle tel que benzimidazol-2-
 yle, benzothiazolyle tel que benzothiazol-2-yle, purinyle tel
 10 que purin-7-yle ou quinolyle tel que 4-quinolyle et comme exemple de radicaux arylalkyle, on peut encore citer en particulier les radicaux méthyle ou éthyle substitués par l'un des radicaux aryles ci-dessus.

L'expression éventuellement substitué appliquée aux
 15 radicaux alkyle que peuvent représenter R'₁₇ et Z, alcényle ou alcynyle que peut représenter R'₁₇ et aryle ou arylalkyle que peut représenter Z indique que ceux-ci peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux indiqués précédemment et

20 notamment,

- halogène : fluor, chlore, brome, iode,
- amino, alkylamino tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino tel que diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino,
- 25 - hydroxyle éventuellement acylé, par exemple acétoxy ou un radical de formule $-O-CO-(CH_2)_n-COOH$ dans lequel $n = 1$ à 5 ,
- carboxy libre, estérifié tel que alkoxy carbonyle par exemple méthoxy carbonyle ou éthoxycarbonyle, ou salifié par exemple par un atome de sodium ou de potassium,
- 30 - alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple le fluor tel que le trifluorométhyle,
- oxo, cyano, nitro, formyle,
- 35 - acyle tel que acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle,
- acyloxy tel que acétoxy,
- alkoxy tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,

- alkylthio tel que méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- carbamoyle,
- alcényle tel que vinyle, propényle,
- 5 - alcynyle tel que éthyne, propyne,
- aryle tel que phényle, furyle, thiényle.

Comme exemple de tels radicaux substitués, on peut citer par exemple un radical alkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par exemple le fluor, tel que le trifluoro-
 10 butyle, le pentafluoropropyle, le pentafluorobutyle, le pentafluoropentyle ou l'heptafluorobutyle, un radical aryle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène par exemple le chlore tel que le 2,3,5,6-tétrachloro 4-pyridyle, par un groupement amino tel que le 4,6-diamino 2-pyrimidinyle, par un
 15 hydroxyle tel que le 2,6-dihydroxy 4-pyrimidinyle, par un carboxyle estérifié par exemple un méthoxycarbonyle tel que le 2-méthoxycarbonyl phényle, par un alkyle par exemple un méthyle tel que le N-méthyl imidazolyle, le N-méthyl triazolyle ou le N-méthyl tétrazolyle, éventuellement substitué
 20 par un halogène par exemple le fluor tel que le 7-(trifluorométhyl) 4-quinolyle, par un groupe oxo et un radical alkyle par exemple un radical méthyle tel que le 1,3-diméthyl 2,4-dioxopurin-7-yle.

Parmi les composés de formule (I) préférés de l'inven-
 25 tion, on peut citer particulièrement les composés renfermant un groupement sulfoxyde pour lesquels $m = 1$ et ceux renfermant un groupement sulfone pour lesquels $m = 2$.

Parmi les valeurs préférées de Z, on peut citer le groupement : $-(CH_2)_p-CF_2-CF_3$ dans laquelle p représente les
 30 valeurs 1, 2 ou 3.

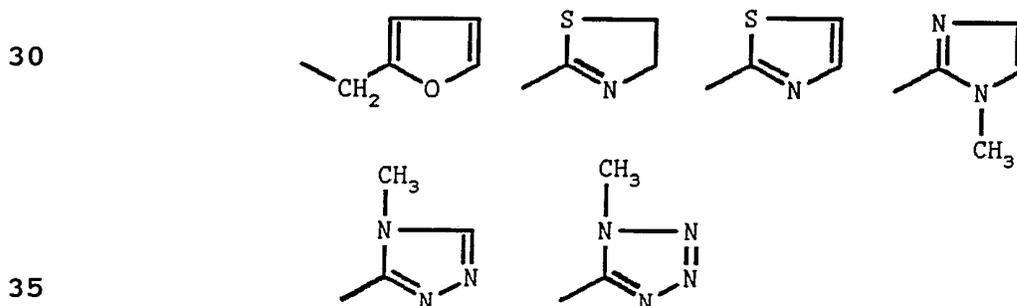
L'invention s'étend naturellement aux sels des composés de formule (I), comme par exemple les sels formés, lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction amino, avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique,
 35 phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthane ou éthanesulfoniques, arènesulfoniques, tels

que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques, ou lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction acide, avec les sels des métaux alcalins ou alcalino terreux ou d'ammonium éventuellement substitué.

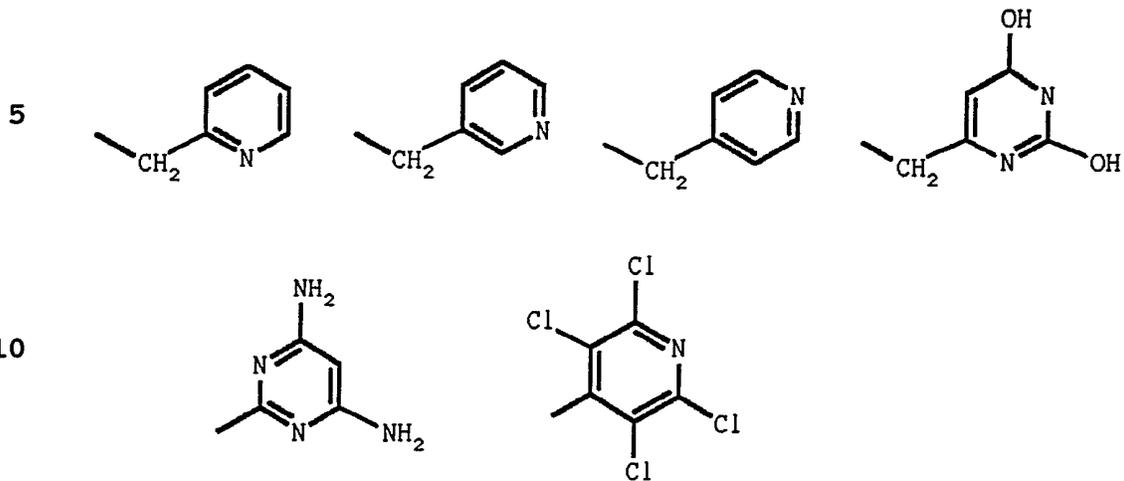
5 Parmi les composés de l'invention, on peut citer notamment les composés de formule (I), pour lesquels R_{17} est un radical hydroxyle et R'_{17} est un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de l'invention, on peut citer particulièrement les composés de formule (I), pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 7 à 9 atomes de carbone, ceux pour lesquels X représente un radical phénylène et Y représente une chaîne linéaire saturée ou insaturée renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque la chaîne est insaturée, elle comporte un groupement vinylique ou éthynyle lié directement au radical phénylène et ceux pour lesquels X représente un radical phénylèneoxy et Y représente une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 6 atomes de carbone. Lorsque X représente un radical phénylèneoxy, Y renferme de préférence 5 ou 6 atomes de carbone.

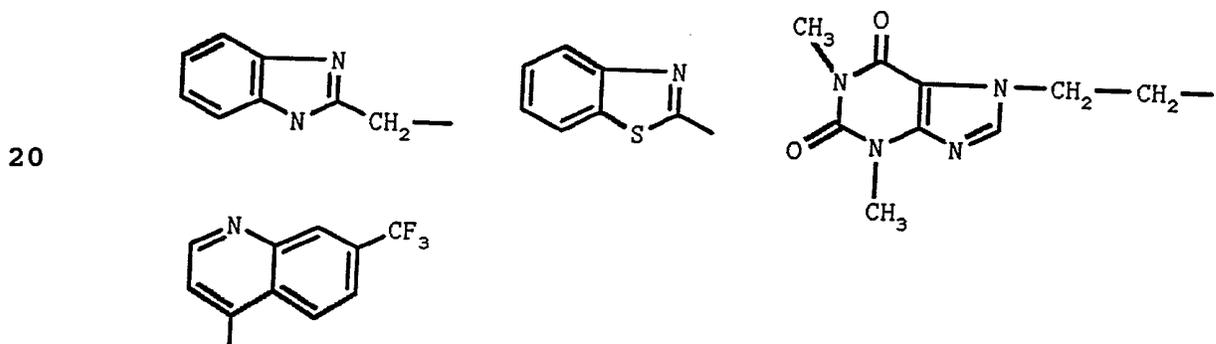
Parmi les composés de l'invention, on peut citer spécialement les composés de formule (I) pour lesquels Z représente un radical pentafluoroalkyle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, un radical ϕ -COO-alkyle dans lequel le radical alkyle renferme de 1 à 4 atomes de carbone, ou
 - un radical comprenant un hétérocycle à 5 chaînons choisi parmi :



- un radical comprenant un hétérocycle à 6 chaînons choisi parmi :



- un radical comprenant un hétérocycle à deux cycles condensés
15 choisi parmi :



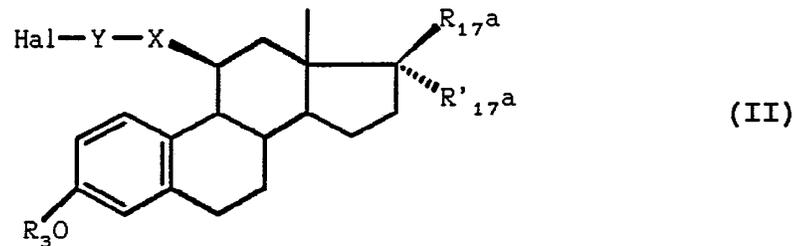
Parmi les valeurs préférées de Z, on peut citer plus particulièrement la valeur pentafluoroalkyle et notamment les valeurs pentafluoropropyle, pentafluorobutyle ou pentafluoropentyle.

- 30 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut donc citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus particulièrement :
- le 11bêta-[8-[2-pyridinylméthyl] thio] octyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
- 35 le 11bêta-[4-[3-[1-méthyl 1H-imidazol-2-yl] thio] 1-propynyl] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
- le 11bêta-[4-[5-[2-furanylméthyl] thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,

- le 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 5 le 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfinyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

10



15

20 dans laquelle :

- R_{17a} et R'_{17a} ont les significations indiquées précédemment pour R_{17} et R'_{17} et dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,
 - X et Y ont la même signification que précédemment,
 - 25 - R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,
 - hal représente un atome d'halogène ou un groupement pseudo-halogène tel qu'un tosylate,
- à l'action d'un mercaptan de formule (III) :

30



ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification indiquée précédemment pour Z dans lequel les éventuelles
 35 fonctions réactives sont éventuellement protégées, puis, le cas échéant, à l'action d'un agent d'élimination des groupes protecteurs que peuvent porter les fonctions hydroxyles en 3 et 17 et les fonctions réactives protégées que peut

comporter Z, pour obtenir le composé de formule (IA) correspondant au produit de formule (I) dans laquelle $m = 0$, produit de formule (IA) que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une quelconque des réactions suivantes, dans
5 un ordre quelconque :

- réduction de la fonction cétone que peuvent représenter ensemble R_{17} et R'_{17} ,
- addition sur la fonction cétone que peut représenter R_{17} et R'_{17} d'un complexe métallique de formule (IV) :

10



dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17a} a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne
15 s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

- acylation sélective en position 17 lorsque R_{17} est un hydroxyle,
- réduction partielle ou totale du groupement éthynylène, lorsque Y représente une chaîne insaturée,
- 20 - oxydation du soufre en sulfoxyde ou en sulfone,
- salification éventuelle par un acide ou une base.

Les composés de formule (IA) correspondant aux composés de formule (I) dans laquelle $m = 0$, sont obtenus en faisant réagir un composé de formule (II), dans laquelle hal est par
25 exemple un atome de chlore, un atome de brome ou un tosylate, OR_3 est un hydroxyle éventuellement protégé par exemple par un radical acétyle, tertibutyle ou tétrahydropyranylle et R_{17a} , R'_{17a} ont les fonctions réactives éventuellement protégées par
30 préférence sous forme de sel obtenu par addition par exemple de carbonate de sodium, de soude ou de méthylate ou d'éthylate de sodium, la réaction étant effectuée dans un solvant neutre par exemple le méthanol, la diméthylformamide, l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) ou l'acétonitrile (CH_3CN), seul ou en
35 mélange, en opérant, par exemple à environ $50^\circ C$ ou au reflux, si nécessaire en présence d'un réactif tel que l'iodure de sodium, puis le cas échéant en soumettant le composé obtenu à l'action d'un agent de déprotection des fonctions réactives.

Les groupements protecteurs que l'on peut utiliser pour protéger les fonctions réactives, telles que par exemple les fonctions amino ou hydroxyle, sont choisis parmi les groupements usuels de la chimie organique et plus particulièrement 5 de la chimie des peptides. On trouvera une liste non exhaustive de ces groupements ainsi que les méthodes d'élimination correspondantes dans le brevet français FR 2 499 995 dont le contenu est incorporé dans la présente demande à titre de référence. On peut citer par exemple les radicaux tétrahydro-
10 pyrannyle ou trityle.

Dans un mode de réalisation préférée de l'invention :

- les composés de formule (II) comprennent une chaîne en 11bêta terminée par un halogène ou un pseudohalogène choisie dans le tableau suivant :

15

	- X	- Y	- hal
	- CH ₂	-(CH ₂) ₇	- O-SO ₂ -Φ-CH ₃
	- CH ₂	-(CH ₂) ₉	- O-SO ₂ -Φ-CH ₃
20	- Φ	-C≡C-(CH ₂)	- Cl
	- Φ	-C≡C-(CH ₂) ₄	- Cl
	- Φ	-C≡C-(CH ₂) ₆	- Cl
	- ΦO	-(CH ₂) ₅	- Cl
	- ΦO	-(CH ₂) ₆	- I

25

dans lequel Φ représente un radical phénylène, comme illustré dans les exemples ci-après,

- les composés de formule (III) sont choisis parmi les mercaptans :

30 l'ester méthylique de l'acide 2-mercapto benzoïque, le furfurylmercaptan, le 2-thiazoline-2-thiol, le 2-mercapto thiazole, le 2-mercapto 1-méthyl imidazole, le 1-méthyl 5-mercapto-1,3,4-triazole, le 1-méthyl 5-mercapto 1,2,3,4-tétrazole, le 2-pyridineméthanethiol, le 4,6-diamino pyrimidine-3-thiol, le
35 2,3,5,6-tétrachloro pyridine-4-thiol, le 2-mercapto benzothiazole, le 7-trifluorométhyl 4-quinolinethiol et le 4,4,5,5,5-pentafluoropentanethiol.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte des fonctions

réactives protégées, on obtient le composé déprotégé correspondant par action d'agents usuels, par exemple un agent de saponification tel que la potasse en milieu alcoolique ou un agent d'hydrolyse tel que l'acide chlorhydrique. Les méthodes
5 de déprotection utilisables sont décrites également dans le brevet français FR 2 499 995.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte une fonction cétone en 17, on obtient :

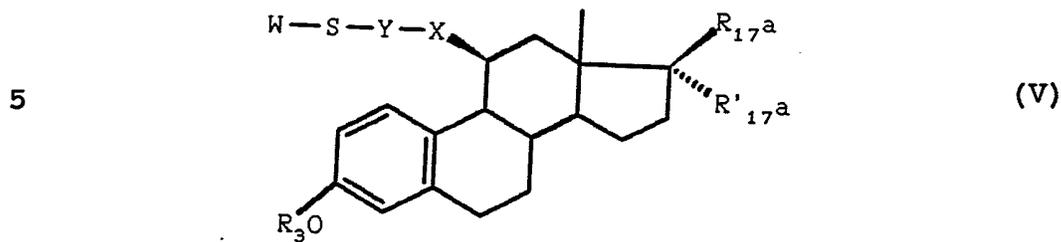
- le composé 17bêta hydroxylé correspondant, par exemple par
10 action d'un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvant neutre tel que le méthanol,
- le composé correspondant comportant un radical R'₁₇ représentant un radical alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué est obtenu, par addition d'un composé (IV), tel
15 que par exemple un complexe du lithium, selon le procédé décrit dans le brevet européen EP 57115.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte une fonction hydroxyle en 17, on obtient le composé 17 bêta acyloxylé correspondant, par action d'un agent d'acylation sélective par
20 exemple l'anhydride acétique dans la pyridine.

Lorsque le composé de formule (IA) comporte un groupement éthynylène, on obtient le composé correspondant ayant une liaison vinylique ou le composé saturé correspondant par action d'un agent de réduction partielle ou totale, soit à
25 l'aide d'hydrogène en présence de palladium, sur charbon actif ou sur sulfate de baryum et éventuellement en présence d'une base telle que la pyridine ou la quinoléine, dans le cas d'une réduction partielle, soit à l'aide d'hydroxyde de palladium seul dans la cas d'une réduction totale.

30 On peut soumettre les composés de formule (IA) à un agent de sulfoxydation, par exemple le métapériodate de sodium pour obtenir les composés de formule (I) dans laquelle $m = 1$, ou à un agent de sulfonation, par exemple l'acide perphthalique ou l'acide métachloroperbenzoïque pour obtenir les composés de
35 formule (I) dans laquelle $m = 2$.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (V) :



10

dans laquelle :

- R_{17a} et R'_{17a} ont les significations indiquées précédemment pour R_{17} et R'_{17} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,
- 15 - X et Y ont la même signification que précédemment,
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,
- W représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle $-COR$ dans lequel R comporte de 1 à 5 atomes de carbone,
- 20 à l'action d'un composé de formule (VI) :

Za-hal'

(VI)

ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification
 25 indiquée précédemment pour Z dans lequel les éventuelles
 fonctions réactives sont éventuellement protégées et hal'
 représente un groupement réactif tel qu'un halogène ou un
 pseudohalogène tel qu'un groupement mésylate ou tosylate, en
 présence d'une base, puis le cas échéant à l'action d'un agent
 30 de déprotection des fonctions hydroxyles protégées en position
 3 et 17 ou d'élimination des groupements protecteurs que
 peuvent porter les fonctions réactives protégées, pour obtenir
 le composé de formule (IA) telle que définie ci-dessus et que,
 si désiré et si nécessaire, on soumet à l'une quelconque des
 35 réactions indiquées pour le composé de formule (IA) ci-dessus.

Selon cette variante de procédé de l'invention, les
 composés de formule (IA) correspondants aux composés de for-
 mule (I) dans laquelle $m = 0$ sont obtenus en faisant réagir un

composé de formule (V) dans laquelle lorsque W est un groupe-
 ment acyle il peut s'agir par exemple d'un radical acétyle,
 propionyle, butyle ; OR_3 est un hydroxyle éventuellement pro-
 tégé, par exemple, par un radical acétyle, tertibutyle ou
 5 tétrahydropyrannyle ; les fonctions réactives que comportent
 R_{17a} et R'_{17a} sont éventuellement protégées par des méthodes
 usuelles, avec un composé de formule (VI) ou un sel de celui-
 ci, par exemple un chlorhydrate, la réaction s'effectuant dans
 un solvant tel que le méthanol ou le diméthylformamide que
 10 l'on chauffe éventuellement par exemple à environ $50^\circ C$ ou au
 reflux et en présence d'une base telle que le méthylate de
 sodium ou la soude concentrée.

Dans un mode de réalisation préférée de l'invention :

- les composés de formule (V) comprennent une chaîne en β terminée
 15 terminée groupement thiol ou thioacétyle choisie dans le
 tableau suivant :

	- X	- Y	- S-W
	- CH_2	- $(CH_2)_8$	- S-CO- CH_3
20	- Φ	- $(CH_2)_6$	- S-CO- CH_3
	- Φ	- $C\equiv C-(CH_2)_4$	- S-CO- CH_3
	- ΦO	- $(CH_2)_5$	- S-CO- CH_3
	- ΦO	- $(CH_2)_5$	- SH
	- ΦO	- $(CH_2)_6$	- S-CO- CH_3
25	- ΦO	- $(CH_2)_5$	- S-CO- CH_3

dans lequel Φ a la signification indiquée précédemment,

- les composés de formule (VI) sont choisis parmi :
 soit le 3-chlorométhylpyridine, le 4-chlorométhylpyridine, le
 30 6-(chlorométhyl) uracile, le 2-chlorométhylbenzimidazole, le
 7-(2-chloroéthyl) théophylline et les sels d'addition de ceux-
 ci tel que le chlorhydrate,
 soit le mésylate, le tosylate ou un halogénure de pentafluoro-
 pentyle, de préférence le 4,4,5,5,5-pentafluoriodopentane,
 35 comme illustré dans les exemples ci-après.

Le 4,4,5,5,5-pentafluoro iodopentane dont la préparation
 est décrite plus loin dans la partie expérimentale est obtenu
 par ioduration de l'alcool correspondant 4,4,5,5,5-fluoropen-

tanol, produit intermédiaire que l'on peut préparer par exemple, en soumettant à une réaction d'hydrogénation, en présence d'un catalyseur tel que par exemple le nickel de Raney dans le méthanol ou l'oxyde de platine dans l'éthanol, le produit
5 partiellement insaturé correspondant 4,4,5,5,5-pentafluoro-2-pentèn-1-ol qui est décrit par T. Kitazume et al., J. Am. Chem. Soc 1985, 107, 5186-5191.

L'alcool intermédiaire saturé ci-dessus peut être également préparé selon un procédé décrit par N. O. Brace, Journal
10 of Fluorine Chemistry 20 (1982), 313-327, en partant de iodo-pentafluoroéthane que l'on condense sous pression à de l'alcool allylique, en présence d'un catalyseur tel que par exemple l'azaisobutyronitrile (AIBN), le nickel de Raney dans l'éthanol, le tétra kis (triphénylphosphino) palladium dans
15 l'hexane ou l'étain et l'acétate d'argent dans le méthanol pour obtenir le 2-iodo-4,4,5,5,5-pentafluoropentanol que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation par exemple par l'hydrogène en présence de palladium à 10 % de magnésie dans le méthanol ou de nickel de Raney dans l'éthanol ou par réaction
20 avec l'hydrure de tributyl étain en présence d'azoisobutyronitrile.

Les composés de formule (IA) obtenus selon la variante du procédé sont ensuite, si nécessaire, soumis à l'une des réactions indiquées ci-dessus pour obtenir les composés de for-
25 mule (I).

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence qu'ils possèdent en particulier une remarquable activité anti-oestro-
30 gène et des propriétés antiprolifératives, comme le montrent les résultats des tests donnés plus loin.

Ces propriétés rendent les composés de formule (I) utilisables dans le traitement de carcinomes hormonaux-dépendants, comme par exemple les carcinomes mammaires et leurs métastases
35 et dans le traitement des tumeurs bénignes du sein.

L'invention a donc pour objet les produits de formule (I) à titre de médicament.

Parmi les médicaments de l'invention on peut citer parti-

culièrement les composés décrits dans la partie expérimentale et en particulier les produits des exemples. Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicament, les composés de formule (I) suivants :

- 5 le 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl]
 10 estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 15 le 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfinyl] hexyloxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

- 20 L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments tel que défini ci-dessus.

Les composés de formule (I) sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée.
 25 Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, de patchs, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

- 30 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
 35 animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Certains des intermédiaires de formule (II) ou (V) sont

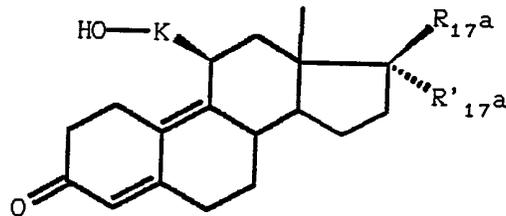
des produits nouveaux et l'invention a donc également pour objet les composés de formules (II) et (V) telles que définies précédemment.

Les composés intermédiaires nouveaux de formule (II) tels que définis précédemment sont préparés selon un mode opératoire dont un exemple est donné plus loin.

D'une manière générale, les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le procédé suivant :

- soit l'on soumet un composé de formule (VII) :

10



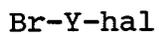
15

dans laquelle R_{17a} et R'_{17a} ont la signification donnée précédemment, K représente une chaîne aliphatique renfermant de 2 à 19 atomes de carbone liée au noyau stéroïde par un radical méthylène ou un groupement arylène,

a) à l'action d'un agent d'activation de la fonction alcool, par exemple le chlorure de tosylo dans la pyridine, ou à un agent de formation d'un halogénure par exemple le tétrachlorure de carbone en présence de triphénylphosphine dans un solvant neutre, lorsque K est une chaîne aliphatique,

b) à l'action d'un composé halogéné de formule (VIII) :

30



(VIII)

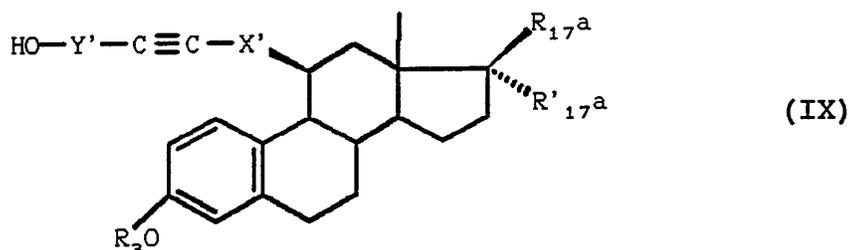
dans laquelle Y a la signification indiquée ci-dessus et hal représente un halogène, en présence d'une base, lorsque K est un groupement arylène,

puis, dans les deux cas, à un agent d'aromatisation tel que l'hydroxyde de palladium sur magnésie dans du méthanol ou le mélange bromure d'acétyle - anhydride acétique, pour obtenir

respectivement les composés de formule (II) dans laquelle X représente un radical méthylène et les composés de formule (II) dans laquelle X représente est un groupement arylénoxy, - soit l'on soumet un composé de formule (IX) :

5

10

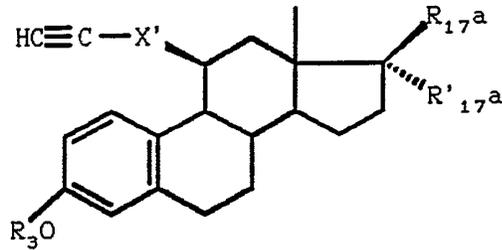


15 dans laquelle R_3 , R_{17a} et R'_{17a} ont la signification donnée précédemment, X' représente un groupement arylène et Y' représente Y tel que défini ci-dessus comportant 2 atomes de carbone de moins au niveau de la liaison avec le groupement arylène que représente X' , à l'action d'un agent d'activation
 20 de la fonction alcool, par exemple le tétrachlorure de carbone en présence de triphénylphosphine dans un solvant neutre ou le chlorure de tosyloxy dans la pyridine, pour obtenir les composés de formule (II) dans laquelle X est un groupement arylène et Y est lié directement à X par un groupement éthynylène, produits
 25 que l'on peut soumettre, si désiré, à une réaction partielle ou totale de la triple liaison.

Certains des produits de formule (VII) nécessaires à la mise en oeuvre du procédé sont des produits connus. Leur préparation est décrite à la préparation des produits de
 30 l'exemple 43 et de l'exemple 50, dans la demande de brevet européen EP 384842, dont le contenu est incorporé dans la présente demande à titre de référence. Les produits de formule (VII) nouveaux peuvent être préparés par analogie, par exemple, en suivant la méthode décrite dans la demande de
 35 brevet ci-dessus.

Les produits de formule (IX) nécessaires à la mise en oeuvre du procédé sont des produits que l'on prépare, selon des méthodes connues, à partir de produits de formule (X) :

5



(X)

10 dans laquelle R_3 , R_{17a} , R'_{17a} et X' ont la signification donnée précédemment.

A partir des produits de formule (X) on obtient les produits de formule (IX) en faisant agir par exemple soit le paraformaldéhyde en présence de chlorure de butyle et de
 15 lithium dans un solvant neutre, lorsque Y' représente un radical méthylène, soit un halogénure de formule $R_p-O-Y'-Hal_1$ dans laquelle Hal_1 est un halogène et R_p un groupement protecteur de la fonction alcool en présence d'une base forte, lorsque Y' représente une chaîne aliphatique ayant au moins 2
 20 atomes de carbone. Des exemples d'une telle préparation sont donnés ci-après dans la partie expérimentale.

On peut également obtenir directement certains produits de formule (II) dans laquelle hal représente un halogène en faisant réagir un halogénure de formule $Hal_2-Y'-Hal_1$ dans
 25 laquelle Hal_1 et Hal_2 représentent respectivement un halogène, en présence d'une base forte.

Des produits de formule (X) sont décrits par exemple dans la demande de brevet européen EP 384842 et d'autres produits de formule (X) peuvent être préparés par analogie, par exemple
 30 en suivant la méthode décrite à la préparation de l'exemple 31 de la demande ci-dessus.

Les composés intermédiaires nouveaux de formule (V) tels que définis précédemment sont préparés selon un mode opératoire dont un exemple est donné plus loin.

35 D'une manière générale, les composés de formule (V) peuvent être préparés selon le procédé suivant :

On soumet un composé de formule (II') correspondant au composé de formule (II) définie ci-dessus dans laquelle hal

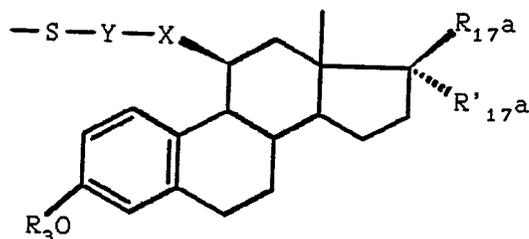
représente un atome de chlore ou de brome,
 - soit à l'action d'un agent d'ioduration, par exemple
 l'iodure de sodium dans un solvant neutre tel que l'acétone ou
 la méthyléthylcétone que l'on chauffe éventuellement au
 5 reflux, puis à l'action d'un sel d'acide thiocarboxylique de
 formule (XI) :



10 dans laquelle R a la signification donnée précédemment, pour
 obtenir le composé de formule (V) dans lequel W est un radical
 acyle,

- soit à l'action du composé de formule (XI) indiquée ci-
 dessus pour obtenir le composé disulfure de formule (XII) :

15

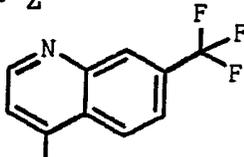


(XII)

20

25 dans laquelle R_3 , X, Y, R_{17a} et R'_{17a} ont la signification
 donnée précédemment, que l'on soumet à un agent de réduction
 du disulfure, par exemple la tri-n-butylphosphine dans un
 solvant neutre tel qu'un solvant organique aqueux pour obtenir
 le composé de formule (V) dans laquelle W est un atome
 30 d'hydrogène.

En plus des exemples suivants qui illustrent l'invention
 sans toutefois la limiter, les produits de formule (I) dans
 laquelle R_{17} représente un hydroxyle, R'_{17} représente un atome
 d'hydrogène, m a les valeurs 0, 1 ou 2 et X, Y, Z ont les
 35 valeurs données dans le tableau ci-dessous constituent des
 produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente
 invention :

	- X	- Y	- Z
	- Φ O	-(CH ₂) ₅	
5	- Φ	-C \equiv C-(CH ₂) ₄	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃
	- Φ	-(CH ₂) ₆	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃
	-CH ₂	-(CH ₂) ₈	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃
	- Φ O	-(CH ₂) ₄	-CH ₂ -CF ₂ -CF ₂ -CF ₃
	- Φ O	-(CH ₂) ₅	-CH ₂ -CF ₂ -CF ₂ -CF ₃
10	- Φ O	-(CH ₂) ₇	-CH ₂ -CF ₂ -CF ₂ -CF ₃
	- Φ O	-(CH ₂) ₆	-(CH ₂) ₃ -CF ₃

dans lequel Φ a la signification indiquée précédemment.

EXEMPLE 1 : 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estro-15 1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

Stade A : 17bêta-acétyloxy 11bêta-[8-(acétyloxy) octyl] estro-4,9-diène-3-one

A une solution de 1,4 g de 17bêta-(acétyloxy) 11bêta-(8-hydroxy octyl)-estro-4,9-diène-3-one (obtenu par un procédé analogue, au stade D de la préparation de l'exemple 50 de la demande de brevet européen EP 384 842) dans 10 cm³ de pyridine on ajoute 3,6 cm³ d'anhydride acétique et 95 mg de 4-(diméthylamino) pyridine. On agite la solution pendant une heure à température ambiante, ajoute 5 cm³ d'eau et 5 cm³ de méthanol, agite dix minutes à 0°/+5°C, coule dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite après avoir entraîné la pyridine avec du toluène. On obtient 1,61 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice éluant acétate d'éthyle-cyclohexane 3-7. On recueille ainsi 1,28 g du produit recherché.

Spectre I.R. : dans CHCl₃

C=O 1735 cm⁻¹

diènone 1660-1605 cm⁻¹

Stade B : Diacétate de 11bêta-[8-(acétyloxy) octyl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On dissout 1,273 g du produit obtenu au stade précédent

dans 13 cm³ de chlorure de méthylène avec 1,3 cm³ d'anhydride acétique et 0,65 cm³ de bromure d'acétyle, on agite 10 minutes à 0°C puis 1 heure 30 à température ambiante, refroidit et ajoute 2 gouttes d'eau et 3 cm³ de méthanol. On coule dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 1,387 g du produit recherché.

Spectre I.R. :

10 C=O 1740 - 1730 cm⁻¹
 Aromatique 1610 - 1590 - 1500 cm⁻¹

Stade C : 11bêta-(8-hydroxy octyl) estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 1,377 g du produit obtenu au stade précédent dans 42 cm³ de méthanol, on ajoute lentement 20 cm³ de soude 2 N et agite pendant 2 heures 30 à température ambiante, ajoute 21,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N puis coule dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 1,119 g du produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade D : 11bêta-(8-bromo octyl) estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

25 A une solution de 1,107 g du produit obtenu au stade précédent dans 32,5 cm³ d'acétonitrile avec 8,1 cm³ de tétrahydrofurane et 2,561 g de tétrabromure de carbone à 40°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,88 g de triphényl phosphine dans 8,1 cm³ de chlorure de méthylène. On agite une heure à température ambiante et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 6,05 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-cyclohexane 3/7). On obtient 283 mg du produit attendu.

Spectre I.R. :

35 OH 3605 cm⁻¹
 Aromatique 1615-1600-1590-1500 cm⁻¹

Stade E : 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On agite 5 minutes un mélange de 125 mg de 2-pyridine méthane thiol et 0,98 cm³ d'une solution à 51,3 mg/cm³ de méthylate de sodium dans le méthanol puis ajoute à température ambiante une solution de 155 mg du produit obtenu au stade 5 précédent dans 4 cm³ de méthanol, ajoute 60 mg d'iodure de sodium et agite le tout pendant une heure au reflux. On refroidit, coule dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 224 mg de 10 produit que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol 97,5/2,5 puis à nouveau avec acétate d'éthyle-cyclohexane 40/60).

Spectre I.R. :

	OH	3604 cm ⁻¹
15		1616
	Aromatiques	1598
		1584
	hétérocycles	1571
		1498

20 **EXEMPLE 2** : 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol
Stade A : 3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 11bêta-(4-éthynyl phényl) estra-1,3,5(10)-triène

On agite dans une cuve à ultrasons un mélange de :
 25 0,1 cm³ de chlorobutane, 14 mg de lithium poudre, 540 mg de 3-[4-[3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl] phényl] prop-2-yn-1-ol (obtenu au stade D de la préparation B de l'exemple 31 de la demande de brevet EP 384842) et 2 cm³ de tétrahydrofurane on agite 30 pendant trente minutes à 30/35°C et ajoute 29 mg de paraformaldéhyde agite encore quelques minutes à 30/35°C, dilue à l'eau, acidifie avec du phosphate monosodique, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 613 mg de produit que l'on chromatographie 35 sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1/1) on recueille ainsi 400 mg de produit recherché (F = 214°C).

Spectre I.R. :

C≡CH	absence
------	---------

OH 3609 cm^{-1}

aromatique 1607 - 1572 - 1555 - 1492 cm^{-1}

Stade B : 3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 11bêta-[4-(3-chloro-1-propynyl) phényl] estra-1,3,5(10)-triène

5 On agite 1 heure à température ambiante et 2 heures au reflux une solution renfermant : 570 mg du produit obtenu au stade précédent, 14 cm^3 de tétrachlorure de carbone, 2 cm^3 de tétrahydrofuranne et 4 cm^3 d'acétonitrile et enfin, par portions, 530 mg de triphényl phosphine. On ajoute 5 g de silice
10 et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 8-2). On recueille 370 mg de produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl_3 sur Nicolet

OH 3598 cm^{-1}

15 $\text{C}\equiv\text{C}$ 2268 (f) - 2220 cm^{-1}

aromatique 1606 - 1560 - 1531 - 1506 cm^{-1}

Stade C : 3,17bêta-bis-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl] phényl] estra-1,3,5(10)-triène

20 A une solution refroidie à 0°C renfermant 90 mg de 2-mercapto-1-méthyl imidazole et 2 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute 38 mg d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans l'huile. On agite 1 heure à 0°C. On ajoute une solution de 2 g du produit obtenu au stade précédent dans 2 cm^3 de tétrahydro-
25 furanne. On laisse la température revenir à l'ambiante et agite encore 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le produit obtenu est chromatographié sur silice
30 (éluant acétate d'éthyle-cyclohexane 2/8). On obtient 180 mg du produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl_3 sur Nicolet

OH 3600 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{C}$ 2218

35 aromatique + hétérocycle 1608 - 1582 - 1506 cm^{-1} complexe

Stade D : 11bêta(4(3-(méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio) 1-propynyl) phényl) estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On agite 2 heures à température ambiante un mélange

contenant 143 mg du produit obtenu au stade précédent, 2 cm³ d'éthanol et 2 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. On concentre à volume réduit, extrait à l'acétate d'éthyle et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur 5 silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1/1). On recueille 96 mg du produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl₃ sur Nicolet

OH 3608 cm⁻¹+ associé

C≡C 2210 cm⁻¹

10 aromatique hétérocycle 1583 - 1554 - 1505 cm⁻¹

EXEMPLE 3 : 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

Stade A : 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-4,9-diène-3,17-dione

15 On chauffe pendant 6 heures sous agitation une solution renfermant : 28,2 g de 11bêta-(4-hydroxyphényl) estra-4,9-diène-3,17-dione (obtenu à la préparation de l'exemple 43 de la demande de brevet EP 384842), 450 cm³ d'acétone, 45 cm³ de soude 2 N et 18,5 cm³ de 1-bromo-5-chloropentane. On évapore 20 l'acétone et reprend le résidu avec 200 cm³ de chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et concentre jusqu'à un volume de 100 cm³, ajoute 10 cm³ d'éther isopropylique et concentre jusqu'à début de cristallisation, essore, sèche et recueille 26,3 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant 25 essence G-acétate d'éthyle 1/1). On obtient 4,2 g du produit attendu (F= 220°C).

Spectre I.R. : CHCl₃

17 céto 1735 cm⁻¹

3 céto 1658 cm⁻¹

30 C=C et aromatique 1609 - 1580 - 1509 cm⁻¹

Stade B : 3-acétyloxy 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-17-one

A une solution de 30 g du produit, obtenu au stade précédent, dans 300 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 30 cm³ 35 d'anhydride acétique et 15 cm³ de bromure d'acétyle. On laisse revenir à température ambiante, agite une heure, ajoute en refroidissant, 30 cm³ de méthanol et 500 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium. On agite 45 minutes à tempé-

rature ambiante, décante, lave à l'eau, sèche puis évapore à sec.

On obtient 37 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

5 Stade C : 3-hydroxy 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

On agite pendant 40 minutes à température ambiante une solution renfermant 37 g du produit obtenu au stade précédent, 200 cm³ de tétrahydrofurane et 64 cm³ de soude 2 N. On ajoute 10 64 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N et évapore les solvants sous pression réduite. On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et amène à sec sous pression réduite. On obtient 32 g de produit recherché que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

15 Stade D : 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution renfermant 32 g du produit obtenu au stade précédent dans 150 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 150 cm³ de méthanol et, à 0+5°C en 10 minutes, 2,56 g d'hydrure de 20 bore et de sodium (à 95 %). On agite 1 heure à 0+5°C et ajoute 10 cm³ d'acétone, distille les solvants, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec On obtient 34 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant toluène-acétate d'éthyle 8/2). On recueille 25 15,15 g du produit attendu (F=165°C recristallisé de l'acétate d'éthyle).

Spectre I.R. : (Nujol)

absorption région NH/OH

aromatique 1618 - 1608 - 1582 - 1512 - 1492 cm⁻¹

30 Stade E : 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On agite au reflux pendant 4 heures un mélange renfermant 0,15 cm³ de furfuryl mercaptan (à 90-95 %), 81 mg de méthylate de sodium, 90 mg d'iode de sodium, 4 cm³ de méthanol et 35 234 mg du produit obtenu au stade précédent. On distille le méthanol sous pression réduite, reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 340 mg de produit que l'on chromatographie

sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 6-4). On recueille 260 mg de produit que l'on chromatographie sur Lichrosorb RP18 (éluant méthanol-eau 9-1). On obtient ainsi 140 mg du produit recherché.

5 **Spectre I.R.** : (CHCl₃)

OH 3602 cm⁻¹

aromatique + système conjugué 1610 - 1581 - 1512 - 1504 cm⁻¹

EXEMPLE 4 : 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

10 On chauffe 3 heures, au reflux, une solution renfermant 0,17 cm³ de 2-pyridine méthanethiol, 81 mg de méthylate de sodium, 234 mg du produit obtenu au stade D de l'exemple 3 et 4 cm³ de méthanol. On distille le méthanol, reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et amène à sec sous
15 pression réduite. On recueille 360 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 8/2) et obtient ainsi 280 mg du produit attendu.

Spectre I.R. : (CHCl₃)

OH 3605 cm¹

20 aromatique 1610 - 1581 - 1511 cm¹

pyridine 1594 - 1571 cm¹

EXEMPLE 5 : 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 172 mg du produit obtenu à l'exemple 4
25 dans 12 cm³ de méthanol, on ajoute 3,7 cm³ d'une solution 0,1 M de métapériodate de sodium dans l'eau. On agite 1 heure 30 minutes et ajoute 3,4 cm³ de méthanol et 0,6 cm³ de la solution de métapériodate, après 3 heures 30 d'agitation le milieu réactionnel est coulé dans l'eau, extrait avec de
30 l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau salée et évaporé à sec sous pression réduite. On obtient 176 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice par deux fois (éluant chlorure de méthylène-méthanol (92,5-7,5)). On recueille 107 mg de produit recherché.

35 **Spectre I.R.** : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH 3606 cm¹

hétérocycle et aromatique 1610 - 1596 - 1583 - 1572 - 1512 cm¹

sulfoxyde 1031 cm¹

EXEMPLE 6 : 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

Stade A : (11bêta, 11'bêta) 11,11'-[dithiobis-[5,1-pentoxy-(4,1-phénylène)]] di-estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

5 On agite au reflux pendant 17 heures 1,9 g de 11bêta-[4-[(5-chloro-pentyl) oxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol obtenu au stade D de l'exemple 3 et 910 mg de thioacétate de potassium dans 20 cm³ d'éthanol. On ajoute 910 mg de thioacétate de potassium et agite 10 heures au
10 reflux. On distille l'éthanol, reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 2,1 g de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4) on recueille ainsi 1,72 g du produit recherché.

15 **Spectre I.R. :** (nujol)

absorption région NH/OH

aromatique 1609 - 1580 - 1510 cm⁻¹

Stade B : 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

20 a) réduction du disulfure :

Dans une solution de 5 cm³ de méthanol à 10 % d'eau et 2 cm³ de tétrahydrofurane, préalablement dégazée, on introduit 465 mg du produit obtenu au stade précédent et 0,25 cm³ de tributylphosphine. On agite 2 heures à température
25 ambiante, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 640 mg de mercaptan.

b) alkylation :

On dissout le mercaptan obtenu dans 5 cm³ de méthanol et
30 ajoute 160 mg de méthylate de sodium et 342 mg de chlorhydrate de (3-chlorométhyl) pyridine à 96 %.

On agite cette suspension pendant 55 minutes au reflux, ramène à température ambiante, acidifie avec 2 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N, alcalinise avec du bicarbonate de sodium,
35 extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 650 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 8/2). On obtient 370 mg du produit

recherché.

Spectre I.R. : CHCl_3

OH 3607 cm^{-1}

aromatique 1610 - 1580 - 1512 cm^{-1}

5 **EXEMPLE 7 :** 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On opère comme à l'exemple 5 à partir de 177 mg du produit obtenu à l'exemple 6. On obtient 185 mg de produit brut auxquels on joint 24 mg d'une précédente venue et
10 chromatographie le tout sur silice par deux fois (éluant chlorure de méthylène-méthanol 9/1). On recueille 138 mg du produit recherché.

Spectre I.R. : (CHCl_3 sur Nicolet)

OH 3606 cm^{-1} + absorption générale

15 aromatique + hétéroaromatique 1610 - 1580 - 1512 cm^{-1}

sulfoxyde ~1030 - 1040 cm^{-1}

Exemple 8 : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) thio] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

Stade A : 11bêta-[4-[(6-chloro hexyl) oxy] phényl] estra-4,9-
20 diène-3,17-dione.

On agite 5 heures au reflux 362 mg de 11bêta-(4-hydroxyphényl) estra-4,9-diène-3,17-dione (obtenu à la préparation de l'exemple 43 de la demande de brevet EP 384842), 5 cm^3 d'acétone, 1,5 cm^3 de 6-bromo-chloro hexane et 138 mg de carbonate
25 de potassium. On ajoute alors 1 cm^3 de 6-bromo-chloro hexane et agite pendant 16 heures en laissant revenir à température ambiante. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2 N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 3,48 g de
30 produit que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4). On recristallise le résidu obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient ainsi 290 mg du produit recherché ($F = 221^\circ\text{C}$).

Stade B : 3-hydroxy 11bêta-[4-[(6-chloro hexyl) oxy] phényl]
35 estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

On opère comme aux stades B et C de l'exemple 3 à partir de 481 mg de produit obtenu au stade A ci-dessus en utilisant 0,5 cm^3 d'anhydride acétique et 0,25 cm^3 de bromure d'acétyle.

On obtient 483 mg du produit recherché.

Stade C : 11bêta-[4-[(6-chloro hexyl) oxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

On opère comme au stade D de l'exemple 3 à partir de 5 465 mg du produit obtenu ci-dessus, en utilisant 60 mg d'hydrure de bore et de sodium. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 6/4) et recristallisation dans le chlorure de méthylène, 300 mg du produit recherché (F = 176°C).

10 Stade D : 11bêta-[4-[(6-iodo hexyl) oxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 310 mg de produit obtenu au stade C dans 6 cm³ de méthyléthylcétone on ajoute 150 mg d'iodure de sodium et agite 24 heures au reflux. On ajoute 100 mg d'iodure 15 de sodium, agite 2 heures au reflux et 16 heures en laissant revenir à température ambiante. On reprend à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 470 mg de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

20 Stade E : 11bêta-[4-[[6-(thioacétyl) hexyl] oxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 470 mg de produit obtenu au stade D dans 6 cm³ d'éthanol, on ajoute 150 mg de thioacétate de potassium et agite 1 heure 50 minutes à 50 °C. On distille 25 l'éthanol, reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 400 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4 puis 8/2). On recueille 265 mg de produit recherché (F # 90°C).

30 **Spectre I.R.** : CHCl₃ sur Nicolet

OH 3602 cm⁻¹

C=O 1686 cm⁻¹

aromatique 1610 - 1581 - 1512 cm⁻¹

35 Stade F : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) thio] hexyloxy] phényl] estro-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

A une solution de 200 mg du produit obtenu ci-dessus et 127 mg de 4,4,5,5,5-pentafluoroiodopentane (dont la préparation est donnée ci-après) dans 5 cm³ de méthanol, on ajoute

0,1 cm³ de lessive de soude. On agite pendant 1 heure à 50°C puis évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec du chlorure de méthylène et de l'acide chlorhydrique 2 N. On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à 5 l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (éluant essence G-acétate d'éthyle 65/35). On obtient 149 mg du produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl₃

10 OH 3600 cm⁻¹
aromatique 1620 - 1580 - 1512 cm⁻¹

EXEMPLE 9 : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfinyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

15 A une solution de 110 mg du produit obtenu à l'exemple 8 dans 5,5 cm³ de méthanol, on ajoute 0,61 cm³ d'une solution 0,5 M de métapériodate de sodium dans l'eau. On agite 1 heure à température ambiante et évapore le méthanol sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique
20 2 N, extrait avec du chlorure de méthylène. Après séchage et évaporation à sec du solvant, le résidu est chromatographié sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol 95/5). On obtient 96 mg du produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl₃

25 OH 3605 cm⁻¹ + associés
aromatique 1610 - 1580 - 1512 cm⁻¹
sulfoxyde 1031 cm⁻¹

EXEMPLE 9 A : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfonyl] hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-
30 diol

 A une solution de 150 mg du produit obtenu à l'exemple 8 dans 2 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 150 mg d'acide perphthalique à 70 %. On agite 1 heure 15 minutes puis on ajoute une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et une
35 solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (éluant acétate d'éthyle-essence G 6/4). On obtient 130 mg de

produit recherché.

Spectre I.R. : CHCl_3

OH 3603 cm^{-1} + associés

aromatique 1622 - 1610 - 1570 - 1511 - 1505 cm^{-1}

5 sulfone 1305 - 1132 cm^{-1}

PREPARATION DE L'EXEMPLE 9 : 4,4,5,5,5-pentafluoro iodopentane

Stade A : 4,4,5,5,5-pentafluoro pentanol

On dissout 10 g de 4,4,5,5,5-pentafluoro-2-pentèn-1-ol
(obtenu selon J. Am. Chem. Soc., 107, (1985), 5186-5191 :

10 T. Kitazume et N. Ishikawa) dans 100 cm^3 de méthanol, et
hydrogène en présence de 0,5 g de nickel de Raney. On filtre
le catalyseur, lave avec de l'éthanol et après distillation à
pression ordinaire, on recueille l'alcool attendu Eb : 133°C.
 n_D^{23} : 1,3305

15 **Stade B :** 4,4,5,5,5-pentafluoro iodopentane

A une solution de 2,65 g de triphénylphosphine et 0,69 g
d'imidazole dans 20 cm^3 de chlorure de méthylène, on ajoute
2,54 g d'iode et, en maintenant la température inférieure à
25°C, une solution de 1,78 g du produit obtenu au stade A dans
20 3 cm^3 de chlorure de méthylène. On agite 3 heures, filtre,
distille le chlorure de méthylène et reprend le résidu avec du
pentane, plusieurs fois. Après distillation du pentane, on
obtient 3,45 g de résidu contenant le produit attendu que l'on
peut distiller (Eb. 42-45°C sous 40 mb).

25 n_D^{23} : 1,4054

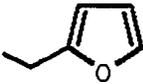
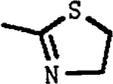
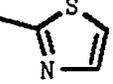
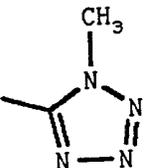
EXEMPLES 10 A 13 :

En suivant la méthode de préparation de l'exemple 1, on
prépare le composé de l'exemple 10 et en suivant la méthode de
préparation de l'exemple 1 mais en partant des composés de
30 formule (II) correspondants, on prépare les composés des
exemples 11 à 13, composés de formule (I) dans laquelle R_{17}
représente un hydroxyle, R'_{17} représente un atome d'hydrogène,
m a la valeur 0, X, Y et Z ont les valeurs données dans la
table I ci-dessous, en utilisant pour chaque exemple le mer-
35 captan de formule (III) dans laquelle Z_a a la valeur donnée
pour Z dans la table I.

Les spectres IR des produits des exemples 10 à 13 sont
donnés dans la table I.

Les produits correspondants aux exemples 10 à 13 de formule (I) dans laquelle m a la valeur 1 sont préparés en suivant la méthode de l'exemple 5.

Table I

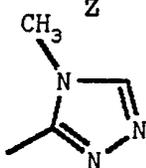
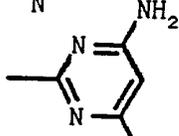
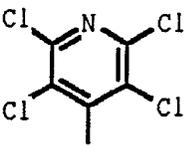
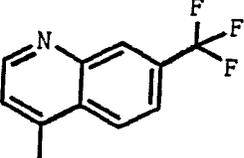
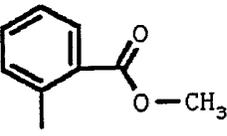
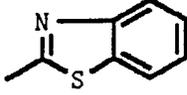
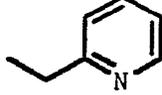
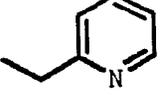
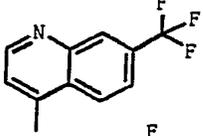
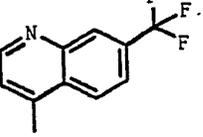
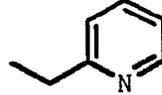
5 Exemples	X	Y	Z	IRcm ⁻¹
10	CH ₂	(CH ₂) ₇		3602 (OH), 1609,1585,1501
10				
11	CH ₂	(CH ₂) ₉		3603 (OH), 1609,1561,1498
15				
12	CH ₂	(CH ₂) ₉		3602 (OH), 1615,1609,1583,1498
20				
13	CH ₂	(CH ₂) ₉		3603 (OH), 1609,1580,1500

EXEMPLES 14 A 24 :

En suivant la méthode de préparation de l'exemple 2, on prépare les composés des exemples 14 à 21 et en suivant la méthode de préparation de l'exemple 2 mais en partant des 5 composés de formule (II) correspondants, on prépare les composés des exemples 22 à 24, composés de formule (I) dans laquelle R_{17} représente un hydroxyle, R'_{17} représente un atome d'hydrogène, m a la valeur 0, X, Y et Z ont les valeurs données dans la table II ci-dessous, en utilisant pour chaque 10 exemple le mercaptan de formule (III) dans laquelle Za a la valeur donnée pour Z dans la table II.

Les spectres IR des produits des exemples 14 à 24 sont donnés dans la table II.

Les produits correspondants aux exemples 14 à 24 de 15 formule (I) dans laquelle m a la valeur 1 sont préparés en suivant la méthode de l'exemple 5.

Table II		X	Y	Z	IR cm^{-1}
Exemples					
5	14	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		OH, NH, 2218 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1612, 1575, 1508, 1499
	15	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		OH, NH 1614, 1580, 1543, 1500
10	16	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3601 (OH), 1605, 1583, 1555, 1504
15	17	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3601 (OH), 2212 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1609, 1571, 1505
	18	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3600, 3330 (OH), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1617, 1603 1585, 1575, 1560, 1505
20	19	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3601 (OH), 2212 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1610 11584, 1555, 1505
25	20	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		3602 (OH), 1607, 1593, 1571, 1554, 1505
	21	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)$		OH, NH, 1601, 1504
30	22	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4$		3604 (OH), 1613, 1571, 1505
	23	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_6$		3605 (OH), 1615, 1610, 1571, 1505
35	24	Φ	$\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_6$		3600 (OH), 1609, 1596, 1571, 1505

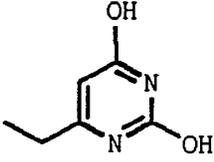
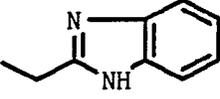
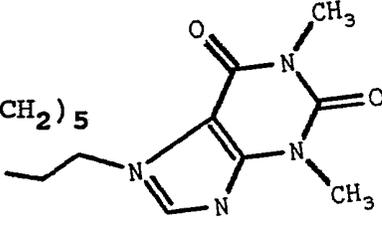
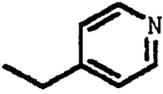
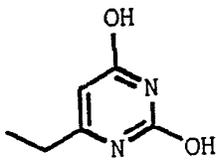
EXEMPLES 25 A 29 :

En suivant la méthode de préparation de l'exemple 6, on prépare les composés des exemples 25 à 27, en suivant la méthode de préparation de l'exemple 8 on prépare le composé de l'exemple 28, composés de formule (I) dans laquelle R_{17} représente un hydroxyle, R'_{17} représente un atome d'hydrogène, m a la valeur 0, X, Y et Z ont les valeurs données dans la table III ci-dessous, en utilisant pour chaque exemple le composé de formule (VI) dans laquelle Z_a a la valeur donnée pour Z dans la table III.

On prépare les composés correspondants aux exemples 25 à 28 de formule (I) dans laquelle m a la valeur 1 en suivant la méthode de l'exemple 5. L'exemple 29 est préparé selon cette méthode à partir du composé de l'exemple 25.

15 Les spectres IR des produits des exemples 25 à 29 sont donnés dans la table III.

Table III

Exemples	X	Y	Z	IR cm ⁻¹
5 25	ΦO	(CH ₂) ₅		OH, NH 1708, 1660 (C=O), 1608, 1578, 1510
10 26	ΦO	(CH ₂) ₅		OH, NH 1610, 1580, 1530, 1510
15 27	ΦO	(CH ₂) ₅		3608 (OH), 1705, 1658 (C=O), 1609, 1578, 1551, 1512, 1503
20 28	ΦO	(CH ₂) ₅		3606 (OH), 1609, 1581, 1565, 1512 1609, 1585, 1501
25 29	ΦO	(CH ₂) ₅		OH, NH 1708, 1660 (C=O), 1608, 1578, 1510, 1015 (SO)

EXEMPLE 30 : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) thio] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta- diol

30 En suivant la méthode de préparation de l'exemple 8, mais en faisant réagir au stade A le 5-bromochloropentane sur le 11bêta-(4-hydroxy phényl) estra-4,9-diène-3,17-dione, on obtient le produit recherché.

Spectre IR : CHCl₃ sur Nicolet.

35 C=O absence

OH : 3600 cm⁻¹

Aromatique : 1625, 1613, 1570, 1511, 1500 cm⁻¹.

EXEMPLE 31 : 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)

sulfinyl] pentyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol

En suivant la méthode de préparation de l'exemple 9 et en partant du produit de l'exemple 30, on prépare le composé 5 recherché.

Spectre IR : CHCl_3 sur Nicolet.

OH : 3606 cm^{-1} + Associé

Aromatique : $1622, 1610, 1570, 1511, 1505 \text{ cm}^{-1}$

Sulfoxyde : 1030 cm^{-1}

10 COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 5 50 mg
- Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium) ..
- 15 q.s. pour un comprimé terminé à 120 mg

Etude pharmacologique des produits de l'invention

1 - Etude de l'activité des produits de l'invention sur le récepteur estrogène de l'utérus de souris :

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont 20 sacrifiées, les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter teflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4 (1 g de tissu pour 25 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (209 000 g x 30 mn) à 0°C . Des aliquotes du surnageant ainsi 25 obtenu, sont incubées à 25°C pendant 5 heures avec une concentration constante (T) d'estradiol tritié en présence de concentration croissantes soit d'estradiol froid (0 - $1000 \cdot 10^{-9}$ M), soit du produit froid à tester (1 à $25\ 000 \times 10^{-9}$ M). La concentration d'estradiol tritié lié (B) est 30 ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).

On trace les 2 courbes suivantes : pourcentage de l'hormone tritiée liée B/BO en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide ou en fonction du 35 logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation suivante :

$$I_{50} = 100 (B/BO + B_{min}/BO)/2 \text{ soit } I_{50} = 100 (1+B_{min}/BO)/2 = 50 (1+B_{min}/BO).$$

BO = % de liaison de l'hormone tritiée liée en l'absence de tout produit froid.

B = % de l'hormone tritiée liée en présence d'une concentration X de produit froid.

B min = % de l'hormone tritiée liée en présence d'un grand excès de l'hormone froide de référence (500 nM).

10 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 spécifique de l'hormone tritiée sur le récepteur.

15 L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation :

$$ARL = 100 (CH)/(CX).$$

20	Produits des exemples	Récepteur Oestrogène incubation 5H à 25°C
	5	21,2
	7	26,3

25 **2 - Activité anti-proliférative des produits de l'invention sur la croissance de cellules tumorales mammaires MCF-7.**

Description du test :

a) Culture cellulaire :

Les lignées MCF-7 sont maintenues en culture en milieu SVF (d'après 1) à 37°C en atmosphère humide contenant 5 % CO₂. Les cellules à subconfluence sont récoltées par trypsination (trypsine 0,05 %, EDTA 0,02 %) puis rincées par centrifugation douce. Un échantillon des cellules en suspension est compté sur cellule de Malassez.

35 b) Etude de la croissance :

Les cellules resuspendues dans du milieu DSE (d'après 1) sont ensemencées à raison de 50 000 cellules par puits dans des plaques multipuits (24 puits de 2,5 cm²). Vingt quatre

heures après l'ensemencement (J0), le produit à tester est ajouté au milieu en solution éthanolique (concentration finale en éthanol : 0,1 %), à la concentration de 10^{-11} à 10^{-6} M, les puits contrôles recevant la même concentration en éthanol. Les 5 milieux sont renouvelés toutes les 48 heures. En fin d'expérience (J7 à J9), le milieu est aspiré et les cellules sont immédiatement fixées par 150 microlitres de méthanol afin de doser l'ADN.

L'activité anti-proliférative des produits est évaluée par leur capacité à inhiber l'augmentation d'ADN.

c) Dosage de l'ADN :

L'ADN est dosé par une méthode fluorimétrique utilisant le DABA (Acide 3,5 diaminobenzoïque) (d'après 2) : 150 microlitres de DABA sont ajoutés dans chaque puits ; les plaques 15 sont alors incubées 45 mn à 56°C, puis 2 ml d'HCL 1N sont ajoutés. La fluorescence est mesurée à l'aide d'un fluorimètre (longueur d'onde excitatrice : 408 nm, longueur d'onde d'émission : 510 nm).

La quantité d'ADN par puits est évaluée par rapport à une 20 gamme étalon obtenue en traitant dans les mêmes conditions un standard d'ADN de thymus de veau.

Résultats :

La concentration en nM qui inhibe de 50 % la croissance des cellules MCF₇ (CI₅₀) a été déterminée de la manière indiquée ci-dessus :

Résultats :

produit de l'exemple 1	:	CI 50 = 0,024 nM
produit de l'exemple 5	:	CI 50 = 0,012 nM
30 produit de l'exemple 7	:	CI 50 = 0,026 nM

(1) Un milieu de base est préparé comme suit :

Milieu MEM (Minimal Essential Medium) auquel sont ajoutés :

- acides aminés non essentiels (GIBCO) 1 %,
- 35 - péni-strepto (pénicilline 100 U/ml, streptomycine 0,1 mg/ml),
- fungizone 0,1 %,
- glutamine 2 mM,

- bicarbonate de sodium 2,25 mg/ml.

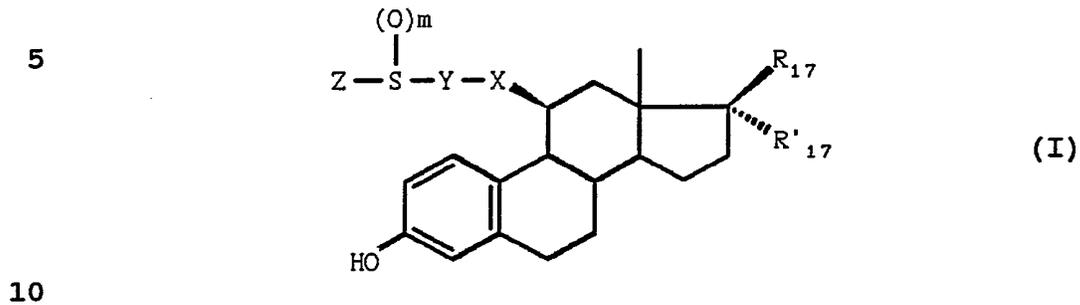
Le milieu SVF est composé de 95 % de milieu de base et 5 % de sérum de veau foetal.

Le milieu DSE est composé de 95 % de milieu de base, 5 % de sérum de veau foetal déstéroïdé sur charbon-dextran et 10^{-10} M d'oestradiol.

(2) Puzas et Goodman, Analytical Biochemistry, Vol 86, p. 50, 1978.

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



dans laquelle R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
 - soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy
- 15 ayant au plus 12 atomes de carbone et R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, chacun de ces substituants étant éventuellement substitué,

m a la valeur 0, 1 ou 2,

20 X, Y et Z sont tels que :

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène ou arylénoxy ayant au plus 10 atomes de carbone lié au stéroïde par un atome de carbone,
 - Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée,
- 25 saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone,
- Z représente

un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et éventuellement substitué ou

- 30 éventuellement substitué, dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 6 atomes de carbone et le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement 1 ou plu-
- 35 sieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

les radicaux alkyle que peuvent représenter R'_{17} et Z, les

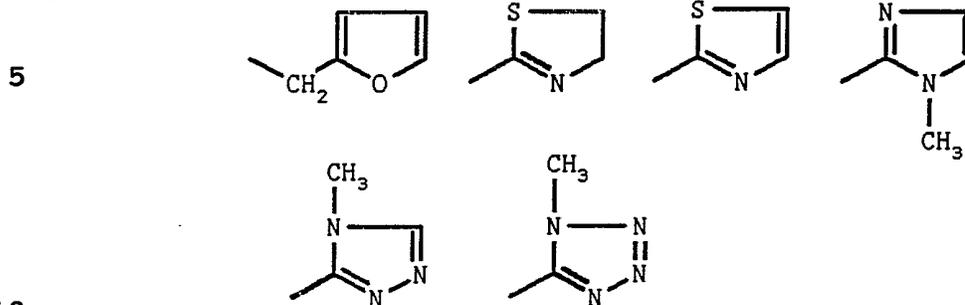
radicaux alcényle ou alcynyle que peut représenter R'_{17} et les

radicaux aryle ou arylalkyle que peut représenter Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux :

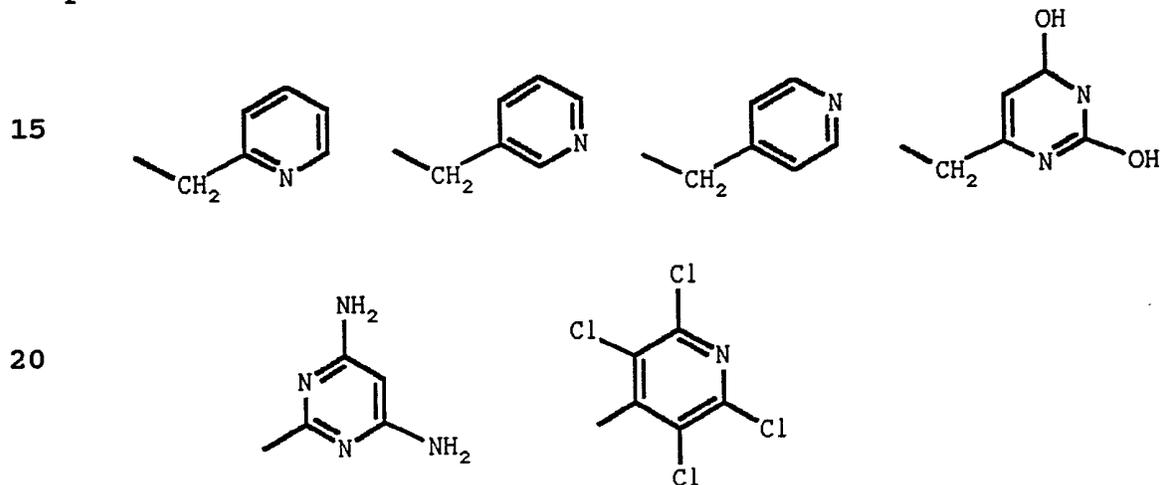
- halogènes,
- 5 - amino, alkylamino ou dialkylamino dans lesquels le ou les radicaux alkyle ont de 1 à 4 atomes de carbone, hydroxyle, carboxy libres, estérifiés ou salifiés,
- alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- 10 - oxo,
- cyano, nitro, formyle, acyle ou acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, carbamoyle,
- alcényle ou alcynyle ayant au plus 4 atomes de carbone,
- 15 aryle tel que défini ci-dessus,
- et les sels d'addition de ceux-ci.
- 2) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, pour lesquels R₁₇ est un radical hydroxyle et R'₁₇ est un atome d'hydrogène.
- 20 3) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 2 pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 7 à 9 atomes de carbone.
- 4) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une des
- 25 revendications 1 à 2 pour lesquels X représente un radical phénylène et Y représente une chaîne linéaire saturée ou insaturée renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque la chaîne est insaturée, elle comporte un groupement vinylène ou éthynylène lié directement au radical phény-
- 30 lène.
- 5) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 2 pour lesquels X représente un radical phénylén oxy et Y représente une chaîne linéaire saturée renfermant de 4 à 7 atomes de carbone.
- 35 6) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels Z représente un radical pentafluoroalkyle renfermant de 3 à 5 atomes de carbone, un radical Φ -COO-alkyle dans lequel le radical alkyle

renferme de 1 à 4 atomes de carbone, ou

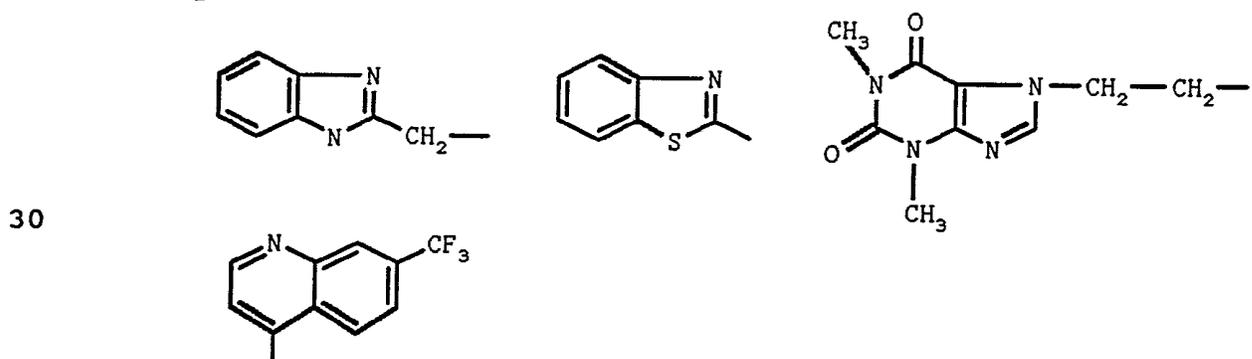
- un radical comprenant un hétérocycle à 5 chaînons choisi parmi :



- un radical comprenant un hétérocycle à 6 chaînons choisi parmi :



- un radical comprenant un hétérocycle à deux cycles condensés
25 choisi parmi :

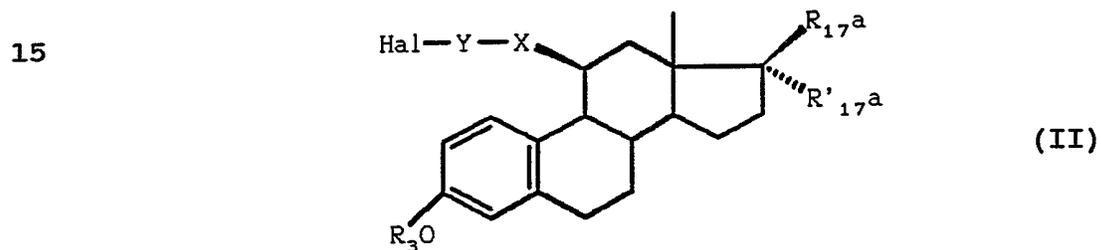


7) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une
35 quelconque des revendications 1 à 6 dont les noms suivent :

le 11bêta-[8-[(2-pyridinylméthyl) thio] octyl] estra-
1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,

le 11bêta-[4-[3-[(1-méthyl 1H-imidazol-2-yl) thio] 1-propynyl]

- phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[5-[(2-furanylméthyl) thio] pentyloxy] phényl]
 estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[5-[(2-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy]
 5 phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[5-[(3-pyridinylméthyl) sulfinyl] pentyloxy]
 phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol,
 le 11bêta-[4-[6-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl) sulfinyl]
 hexyloxy] phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17bêta-diol.
- 10 8) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle
 que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on
 soumet un composé de formule (II) :



20

- dans laquelle :
- R_{17a} et R'_{17a} ont les significations indiquées à la revendication 1 pour R_{17} et R'_{17} dans lesquelles les éventuelles
 - 25 fonctions réactives sont éventuellement protégées,
 - X et Y ont la même signification qu'à la revendication 1,
 - R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,
 - hal représente un groupement réactif tel qu'un halogène ou
 - 30 un pseudohalogène tel qu'un tosylate,
- à l'action d'un mercaptan de formule (III) :



- 35 ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification indiquée à la revendication 1 pour Z dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, puis, le cas échéant, à l'action d'un agent de déprotection

des fonctions hydroxyles en position 3 et 17 et d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées, pour obtenir le composé de formule (IA) correspondant au produit de formule (I) dans laquelle $m = 0$,
 5 produit de formule (IA) que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une quelconque des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

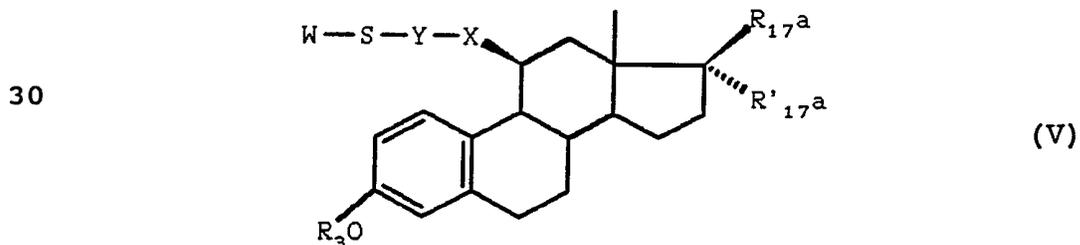
- réduction de la fonction cétone que peuvent représenter ensemble R_{17} et R'_{17} ,
- 10 - addition sur la fonction cétone que peut représenter R_{17} et R'_{17} d'un complexe métallique de formule (IV) :



15 dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17a} a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

- acylation sélective en position 17 lorsque R_{17} est un hydroxyle,
- 20 - réduction partielle ou totale du groupement éthynylène lorsque Y représente une chaîne insaturée,
- oxydation du soufre en sulfoxyde ou en sulfone,
- salification éventuelle par un acide ou une base.

9) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle
 25 que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (V) :



35

dans laquelle :

- R_{17a} et R'_{17a} ont les significations indiquées à la revendication 1 pour R_{17} et R'_{17} dans lesquelles les éventuelles

fonctions réactives sont éventuellement protégées,

- X et Y ont la même signification qu'à la revendication 1,

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle,

- 5 - W représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle -COR dans lequel R a de 1 à 5 atomes de carbone, à l'action d'un composé de formule (VI) :

Za-hal'

(VI)

10

ou un sel de celui-ci, dans laquelle Za a la signification indiquée à la revendication 1 pour Z dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et hal' représente un groupement réactif tel qu'un halogène ou un
15 pseudohalogène tel qu'un groupement mésylate ou tosylate, en présence d'une base, puis le cas échéant à l'action d'un agent de déprotection des fonctions hydroxyles en position 3 et 17 ou d'élimination des groupements protecteurs que peuvent
porter les fonctions réactives protégées, pour obtenir le
20 composé de formule (IA) ayant la même signification qu'à la revendication 8 et que, si désiré et si nécessaire, on soumet à l'une quelconque des réactions indiquées pour le composé de formule (IA) à la revendication 8.

10) A titre de médicament, les composés de formule (I) telle
25 que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6.

11) A titre de médicament, les composés de formule (I) définis à la revendication 7.

12) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments définis à la revendication
30 10 ou 11.

13) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules (II) et (V) telles que définies à la revendication 8 et 9.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9115856
FA 469212

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 384 842 (ROUSSEL-UCLAF) * page 102 - page 103; exemples 76,77 * ---	1, 2, 5, 10, 12
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, no. 12, Décembre 1990, WASHINGTON US pages 3155 - 3160; R. HANSON ET AL: 'Synthesis and Estrogen Receptor Binding of Novel 11-beta-Substituted Estra-1,3,5(10)-triene-3-17-beta-Diols' * page 3156, composés 8 et 9; page 3157 * ---	13
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 18, 15 Septembre 1989, LETCHWORTH GB pages 1330 - 1331; E. NAPOLITANO ET AL: 'Synthesis of 1,11-beta-Eth anoestra-1,3,5(10)-triene-3,17-beta-diol: A Novel Bridged Steroid Derivative.' * page 1331, composé 3 * ---	13
A	EP-A-0 097 572 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * -----	1, 10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07J A61K
Date d'achèvement de la recherche 11 AOUT 1992		Examinateur WATCHORN P.W.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		