



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 665 423 A5

⑤① Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 J 43/00  
C 07 J 75/00  
C 07 J 7/00

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

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 4442/85

⑳ Date de dépôt: 15.10.1985

⑳ Priorité(s): 16.10.1984 FR 84 15815

㉔ Brevet délivré le: 13.05.1988

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 13.05.1988

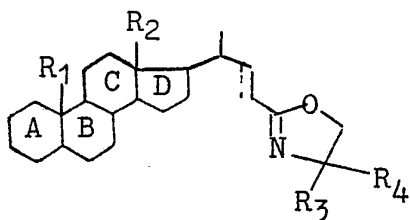
⑦③ Titulaire(s):  
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7<sup>e</sup> (FR)

⑦② Inventeur(s):  
Barton, Derek Harold Richard, Gif-sur-Yvette (FR)  
Zard, Samir Zard, Gif-sur-Yvette (FR)  
Wozniak, Jocelyne, Gif-sur-Yvette (FR)

⑦④ Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑤④ Stéroïdes, leur procédé de préparation, leur utilisation et intermédiaires de cette utilisation.

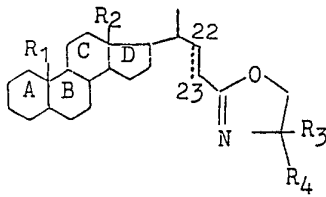
⑤⑦ Composés de formule:



dans laquelle R<sub>1</sub> = H ou CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> ou C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> = H ou Alk C<sub>1-4</sub>, A, B, C, D portent éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons, une ou plusieurs fonctions OH ou C = O éventuellement protégée, un ou plusieurs halogènes, un ou plusieurs radicaux Alk, Alkoxy C<sub>1-4</sub>, alkényle ou alknynyle C<sub>2-4</sub>, le trait pointillé représente une éventuelle seconde liaison; leur procédé de préparation, leur utilisation à la préparation de 20 cétoprégnanes et des intermédiaires de cette utilisation.

## REVENDICATIONS

## 1. Composés de formule générale I:



dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $R_2$  représente un radical méthyle ou éthyle, les noyaux A, B, C, D portent éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et sont éventuellement substitués par une ou plusieurs fonctions hydroxyle ou cétone éventuellement protégées, par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, le trait pointillé en position 22(23) indique la présence éventuelle d'une seconde liaison.

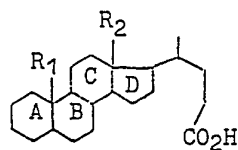
2. Composés de formule générale I selon la revendication 1, dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un radical méthyle et les noyaux A, B, C, D portent en position 3 une fonction hydroxyle éventuellement protégée et, éventuellement, une ou plusieurs autres fonctions choisies parmi les fonctions hydroxyles éventuellement protégées, en position 6, 7, 11 et 12 et les fonctions cétones éventuellement protégées, en position 7, 11 et 12.

3. Composés de formule générale I selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle les noyaux A, B, C, D portent en position 3 une fonction hydroxyle éventuellement protégée et éventuellement, une ou plusieurs autres fonctions choisies parmi les fonctions hydroxyles éventuellement protégées, en position 6, 7 ou 12 et les fonctions cétones éventuellement protégées, en position 7, 11 ou 12.

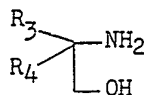
4. Composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 3 répondant aux formules suivantes:

la 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ) 24-norcholan 11-one et le composé 3-acétyloxy correspondant;  
la 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ) 24-norchalan 22-én 11-one et le composé 3-acétyloxy correspondant.

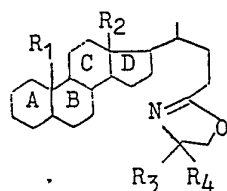
5. Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule II:



dans laquelle A, B, C, D,  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée à la revendication 1, par un composé de formule III:



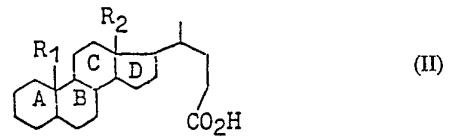
dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule Ia:



6. Procédé de préparation des composés de formule I selon la re-

2

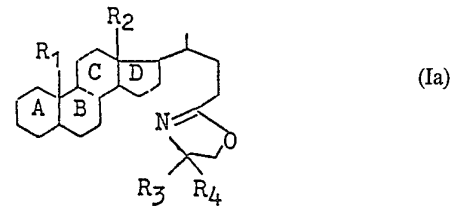
vendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule II:



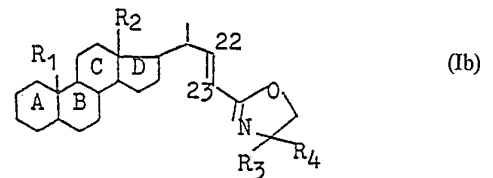
dans laquelle A, B, C, D,  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée à la revendication 1, par un composé de formule III:



15 dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule Ia:



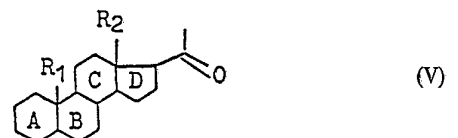
25 et l'on traite ce composé par un réactif d'oxydation, pour obtenir un composé de formule Ib:



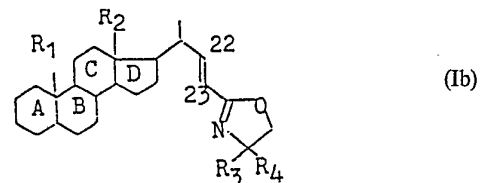
dans laquelle la double liaison en position 22(23) est sous forme E, Z ou d'un mélange d'isomères E et Z.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le réactif d'oxydation que l'on utilise pour passer des composés de formule Ia aux composés de formule Ib est choisi dans le groupe formé par l'anhydride phénylsélinique éventuellement préparé *in situ* et l'acide phénylsélinique.

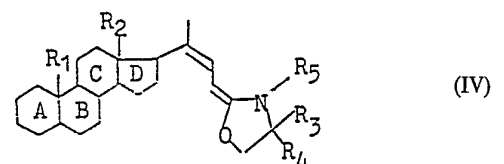
8. Utilisation des composés de formule I selon la revendication 1, pour protéger des composés de formule V:



50 dans laquelle A, B, C, D,  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée à la revendication 1, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule Ib:



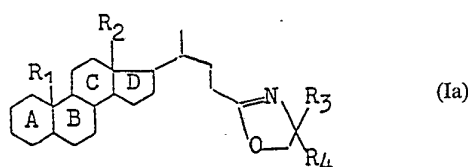
60 à l'action d'un réactif de migration des doubles liaisons, de manière à obtenir le composé de formule IV:



dans laquelle  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement organique, et l'on soumet le composé de formule IV à un réactif d'oxydation.

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que le réactif de migration de la double liaison que l'on utilise pour transformer les composés de formule Ib en composés de formule IV est le phosgène et en ce que, dans les composés de formule IV,  $R_5$  représente un radical COCl.

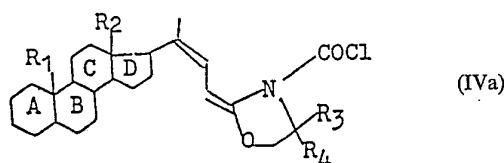
10. Utilisation des composés de formule I selon la revendication 1, pour préparer des composés de formule V selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule Ia:



à l'action d'un réactif d'oxydation.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'on fait agir un agent d'oxydation sur le 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ) 24-norcholan 11-one pour obtenir le 3, 11, 20 trione prégnane 1,4-diène.

12. Composés de formule IVa:

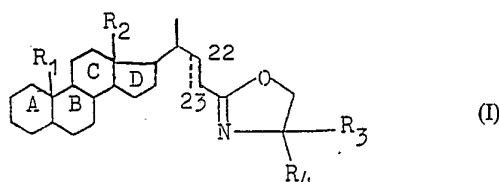


dans laquelle A, B, C, D,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ont la signification indiquée à la revendication 1, en tant que produits intermédiaires de l'utilisation selon la revendication 8.

## DESCRIPTION

La présente invention concerne de nouveaux composés stéroïdes comportant, en position 23, un radical dihydrooxazolyle, leur procédé de préparation, leur application à la préparation de composés de la série des 20 cétoprégnanes et des intermédiaires de cette application.

La présente invention a pour objet les composés de formule générale I:



dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $R_2$  représente un radical méthyle ou éthyle, les noyaux A, B, C, D portent éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et sont éventuellement substitués par une ou plusieurs fonctions hydroxyle ou cétone éventuellement protégées, par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux alkényle ou alkyne renfermant de 2 à 4 atomes de carbone,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, le trait pointillé en position 22(23) indique la présence éventuelle d'une seconde liaison.

Lorsque les noyaux A, B, C et D portent une ou plusieurs doubles liaisons, il s'agit de préférence de doubles liaisons en 1(2), 4(5), 5(6) ou 9(11) ou d'un système de doubles liaisons conjugués en 3(4) et 5(6) ou en 4(5) et 6(7) ou d'un système aromatique de trois doubles liaisons 1, 3, 5 ou d'un système de trois doubles liaisons 1(2), 4(5), 6(7). On utilise cependant de préférence des produits ne comportant pas de double liaison.

Lorsque les cycles A, B, C et D sont substitués par une ou plusieurs fonctions hydroxyles, il s'agit de préférence d'une ou plusieurs fonctions hydroxyles en 3, 6, 7, 11 et/ou 12.

Lorsque les cycles A, B, C et D sont substitués par une ou plusieurs fonctions cétones, il s'agit de préférence d'une fonction cétone en 3, en 7, en 11 ou en 12.

Lorsque les cycles A, B, C et D sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de fluor, de chlore ou de brome, en position 6 ou 9 $\alpha$  par exemple.

Lorsque les cycles A, B, C et D sont substitués par un ou plusieurs radicaux alkyles, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle en 2, 6, 7, en 16 $\alpha$  ou en 16 $\beta$ .

Lorsque les cycles A, B, C et D sont substitués par un ou plusieurs radicaux alkyloxy, il s'agit de préférence d'un radical méthoxy ou éthoxy en 3 ou 11 $\beta$ .

Lorsque les cycles A, B, C et D sont substitués par un ou plusieurs radicaux alkényles, il s'agit de préférence d'un radical vinylyle ou allylyle en position 11 $\beta$  par exemple.

Lorsque les cycles A, B, C et D sont substitués par un ou plusieurs radicaux alkynyles, il s'agit de préférence du radical éthynyle en position 11 $\beta$  par exemple.

Les groupements hydroxyles peuvent être protégés selon les modes habituels connus dans la littérature. On peut par exemple citer les groupements acétonides, les carbonates cycliques, les orthoesters, les sulfites cycliques, l'éther formé avec le tétrahydropyranyle, le groupement trityle, benzyle, les radicaux acyles, tels qu'acétyle, succinyle ou formyle.

Les groupements cétoniques peuvent de même être protégés par les groupements protecteurs classiques, tels que les cétales, plus spécialement l'éthylène cétal, les thiocétales, les hémithiocétales, les éthers d'énols, les acétates d'énols, les énamines, les oximes.

On préfère cependant les groupements cétales et spécialement l'éthylène cétal pour protéger les groupements cétoniques. Lorsque les produits de formule I comportent un groupement cétonique en position 3, ce groupement est très préférentiellement protégé.

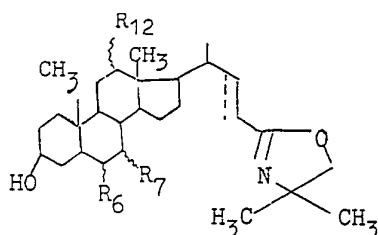
Les radicaux  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, peuvent représenter un atome d'hydrogène ou des radicaux méthyle, éthyle ou propyle, par exemple. On préfère cependant les produits dans lesquels  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un radical méthyle.

La double liaison, en position 22(23), peut être sous la forme E ou Z, ou sous la forme d'un mélange d'isomères E et Z.

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule générale I telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un radical méthyle et les noyaux A, B, C, D portent en position 3 une fonction hydroxyle éventuellement protégée et, éventuellement, une ou plusieurs autres fonctions choisies parmi les fonctions hydroxyles éventuellement protégées en position 6, 7, 11 et 12 et les fonctions cétones éventuellement protégées en position 7, 11 et 12.

Parmi les produits préférés une sous-famille de produits particulièrement avantageux est constituée par les produits de formule générale I telle que définie ci-dessus, dans laquelle les noyaux A, B, C, D portent en position 3 une fonction hydroxyle éventuellement protégée et, éventuellement, une ou plusieurs autres fonctions choisies parmi les fonctions hydroxyles éventuellement protégées, en position 6, 7 ou 12 et les fonctions cétones éventuellement protégées, en position 7, 11 ou 12.

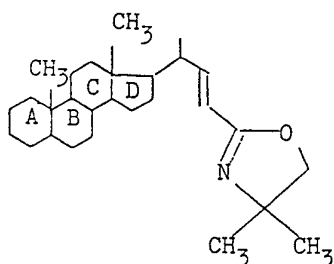
Dans cette dernière famille, on peut citer les produits comportant, comme squelette des cycles A, B, C, D, ceux des produits dérivés des acides biliaires naturels ou héli-synthétiques. Ces produits peuvent être énumérés par le tableau suivant:



| R <sub>6</sub>  | R <sub>7</sub>  | R <sub>12</sub> |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| H               | OH <sub>α</sub> | OH <sub>α</sub> |
| H               | OH <sub>β</sub> | OH <sub>α</sub> |
| H               | H               | H               |
| H               | H               | OH <sub>α</sub> |
| H               | OH <sub>α</sub> | H               |
| OH <sub>α</sub> | H               | H               |
| H               | OH <sub>β</sub> | H               |
| OH <sub>α</sub> | OH <sub>α</sub> | H               |
| OH <sub>β</sub> | OH <sub>α</sub> | H               |
| OH <sub>β</sub> | OH <sub>β</sub> | H               |
| H               | H               | OH <sub>α</sub> |
| H               | OH <sub>α</sub> | OH <sub>α</sub> |
| H               | H               | OH <sub>α</sub> |

Dans ces produits, le ou les radicaux hydroxyles peuvent également être protégés, notamment le radical hydroxyle en position 3. Le groupement protecteur préféré peut être le groupement acétyle.

Parmi les produits comportant une ou plusieurs fonctions cétones, on préfère les produits suivants:



- 3 cétone protégée
- 3 OH<sub>α</sub>, 7 céto, 12 OH<sub>α</sub>
- 3 OH<sub>α</sub>, 11 céto
- 3 OH<sub>α</sub>, 7 OH<sub>α</sub>, 12 céto      3OH, 11 céto, 12 OH
- 3 OH<sub>α</sub>, 7 céto      3OH, 11 céto
- 3 OH<sub>α</sub>, 7 OH<sub>β</sub>, 12 céto

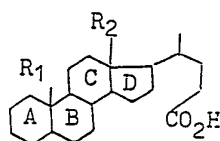
Bien entendu, comme précédemment, les fonctions hydroxyles peuvent être protégées. Il en est de même des fonctions cétoniques en position 7 ou 12. Le groupement protecteur préféré de la fonction cétonique est un cétal cyclique ou non cyclique.

Les produits préférés sont les produits décrits ci-après dans les exemples, c'est-à-dire:

la 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyloxy) (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-norcholan 11-one et le produit 3-acétyloxy correspondant;

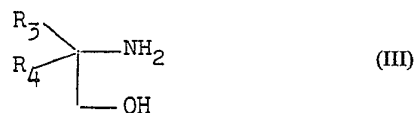
la 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-méthyl 2-oxazolyloxy) (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-norcholan 22-én 11-one et le produit 3-acétyloxy correspondant.

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



dans laquelle A, B, C, D, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, par un produit de formule III:

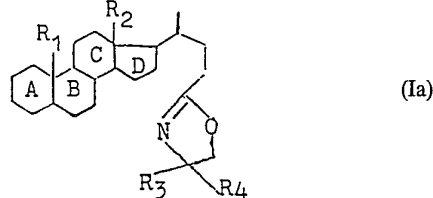
4



5

dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule Ia:

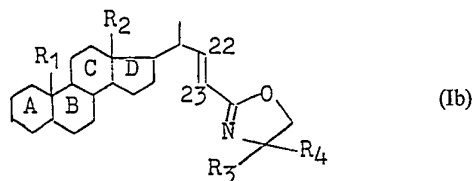
10



15

produit que l'on traite si désiré par un réactif d'oxydation, pour obtenir un produit de formule Ib:

20



25 dans laquelle la double liaison en position 22(23) est sous forme E, Z ou d'un mélange d'isomères E et Z.

Comme indiqué précédemment, on utilise de préférence un produit de formule III dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un radical méthyle, c'est-à-dire le 2-amino 2-méthylpropanol.

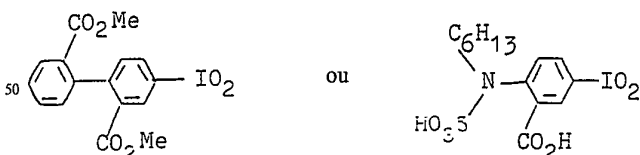
30 La réaction est effectuée de préférence au reflux d'un solvant organique, tel que le xylène. On opère en présence d'un acide doux, tel que l'acide borique ou une résine, telle que la résine DOWEX 50W.

Le réactif d'oxydation peut être l'anhydride séléninique utilisé en quantité stœchiométrique dans les conditions décrites, par exemple 35 dans la publication JCS Chem. Comm. 952-4. On opère alors dans un solvant organique, tel que la pyridine ou la méthyléthylpyridine ou un mélange de solvants, tel que pyridine-tétrahydrofurane.

On peut également opérer en présence d'une quantité catalytique d'anhydride phénylséléninique régénéré *in situ* par oxydation du di- 40 phényldiséléride résultant de la réduction de l'anhydride phénylséléninique. On opère alors dans les conditions décrites dans la publication JCS Chem. Comm. 1981 1 044-5.

On opère alors en présence d'acide méta-iodoxy benzoïque ou d'un dérivé encombré de cet acide.

45 On peut, par exemple, à titre non limitatif, citer les produits suivants:



55 On opère alors de préférence au reflux d'un solvant organique tel que le toluène. On peut également opérer dans un solvant, tel que le benzène ou le chlorobenzène.

On peut également utiliser, comme agent d'oxydation, l'acide phénylséléninique. On opère alors dans un solvant ou un mélange de solvants, tels que l'acétone et la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

60 On préfère le procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que le réactif d'oxydation que l'on utilise pour passer des produits de formule Ia aux produits de formule Ib est choisi parmi le groupe formé par l'anhydride phényl séléninique éventuellement préparé *in situ* et l'acide phénylséléninique.

65 Comme indiqué précédemment, le procédé peut être mis en œuvre sur des produits de formule II très variés. En particulier, le produit de départ de formule II peut comporter des fonctions réactives bloquées ou non bloquées. Lorsque le produit de départ de

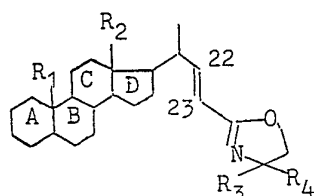
formule II comporte des fonctions réactives, en particulier une fonction hydroxyle en position 3, cette fonction peut être soit bloquée, soit libre tout au long de la synthèse. On peut également partir d'un produit de formule II dans laquelle la ou les fonctions réactives sont libres et les bloquer au cours de la synthèse.

Il peut paraître indiqué de protéger le groupement hydroxyle, notamment en position 3 dans les produits de formule Ia avant leur oxydation en produits de formule Ib.

En particulier, lorsqu'on utilise comme réactif d'oxydation l'anhydride séléninique, on opère de préférence sur des produits de formule Ia dans laquelle la fonction hydroxyle en position 3 est bloquée.

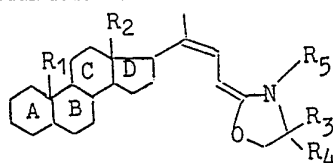
Comme indiqué précédemment, on préfère un groupement protecteur du type acyle et particulièrement l'acétyle. Le stade de protection, préférentiellement d'acétylation, est réalisé dans les conditions usuelles. On opère de préférence en présence d'un anhydride, de préférence l'anhydride acétique, et de diméthylaminopyridine comme catalyseur. On peut opérer dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène.

L'invention a également pour objet une application des produits de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'on soumet un produit de formule Ib:



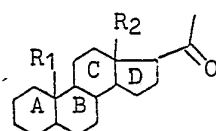
(Ib)

à l'action d'un réactif de migration des doubles liaisons, de manière à obtenir le produit de formule IV:



(IV)

dans laquelle R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un reste d'un groupement organique, produit de formule IV que l'on soumet à un réactif d'oxydation pour obtenir un produit de formule V:



(V)

dans laquelle A, B, C, D, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signification indiquée ci-dessus.

Le réactif de migration des doubles liaisons est très préférentiellement le phosgène. On opère dans un solvant tel que le toluène en présence d'une base telle que la triéthylamine. On obtient alors un produit dans lequel R<sub>5</sub> représente le radical COCl. On peut également utiliser le réactif de formule CCl<sub>3</sub> COCl.

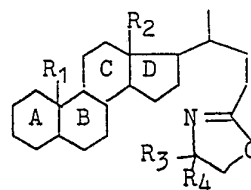
Les doubles liaisons peuvent être sous forme E ou Z ou d'un mélange E + Z.

Le réactif d'oxydation que l'on fait agir sur les produits de formule IV est de préférence l'ozone. On opère alors dans un solvant organique, tel que le chlorure de méthylène.

On peut cependant utiliser l'anhydride chromique.

Le procédé d'application des produits de formule I que l'on préfère est donc caractérisé en ce que le réactif de migration de la double liaison que l'on utilise pour transformer les produits de formule Ib en produits de formule IV est le phosgène et en ce que dans les produits de formule IV, R<sub>5</sub> représente un radical COCl.

L'invention a également pour objet une application des produits de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'on soumet un produit de formule Ia:



(Ia)

à l'action d'un réactif d'oxydation pour obtenir un produit de formule V tel que défini ci-dessus.

Cette réaction est de préférence exécutée au reflux d'un solvant organique tel que le benzène ou le toluène.

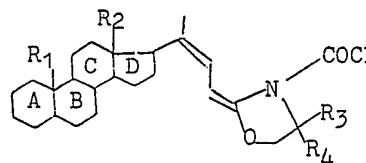
La durée de réaction est de plusieurs heures.

On utilise, de préférence, les réactifs d'oxydation décrits ci-dessus et plus particulièrement l'acide phénylséléninique ou le diphényldisé-

lénide en présence d'iodoxybenzène. Lors de cette réaction d'oxydation, les groupements fonctionnels que peuvent comporter les cycles A, B, C et D peuvent être oxydés également. Il est en particulier ainsi des groupements hydroxyles que peut comporter la molécule. De même, lors de cette réaction, une ou des doubles liaisons peuvent être formées.

L'invention a, en particulier, pour objet une application telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'on fait agir un agent d'oxydation sur le 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyloxy) (3α, 5β) 24-norcholan 11-one pour obtenir le 3,11,20-trione prégnane 1,4-diène.

L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits industriels nécessaires pour l'utilisation des produits de formule I, les produits de formule IVa:



(IVa)

dans laquelle A, B, C, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ont la signification indiquée ci-dessus.

Les produits de formule II utilisés au départ du procédé de préparation des produits de formule I sont des produits connus, pour beaucoup il s'agit de produits naturels de la série des acides biliaires, ou de produits qui peuvent être préparés par les méthodes usuelles à partir de ces produits naturels.

Les produits de formule V sont des produits de la série de la progestérone. Ces produits peuvent posséder des propriétés pharmacologiques intéressantes. Par ailleurs, ces produits peuvent servir de matière de base pour la reconstruction de la chaîne désoxycortisone

ou pour d'autres chaînes en position 17.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1:

3-acétyloxy (3α, 5β) prégnane-11,20-dione

Stade A: 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyloxy) (3α, 5β) 24-norcholan 11-one.

3,2 g d'acide 3-hydroxy 11-oxo (3α, 5β) cholan 24-oïque, 1 g de 2-amino 2-méthyl-propanol et 200 mg d'acide borique sont chauffés à reflux dans 60 ml de xylène avec élimination azeotropique de l'eau pendant 40 heures. Le solvant est éliminé sous vide et le résidu repris dans 50 ml de méthanol chaud, 100 ml d'eau sont ajoutés et le mélange chauffé à ébullition pendant une heure, puis refroidi et le solide blanc filtré et séché, ce qui permet d'obtenir 3,5 g (96%) de produit attendu.

F = 163-165° C (EtOAc)

[α]<sub>D</sub>: +47° (c = 0,5%, CHCl<sub>3</sub>)

IR (Nujol): 3300; 1703; 1660 cm<sup>-1</sup>

RMN(ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 3,80 (s, 2H); 3,50 (s, 1H, 3β-H); 1,20 (s, 6H); 1,10 (s, 3H, 10-Me); 0,60 (s, 3H, 13-Me)

Analyse pour C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>:

Calculé: C 75,80 H 10,22 N 3,16%

Trouvé: C 75,55 H 10,11 N 3,16%

Stade B: 3-acétyloxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3α, 5β) 24-norcholol 22-én 11-one.

2,5 g de produit obtenu au stade A sont dissous dans un mélange de dichlorométhane (10 ml) et d'anhydride acétique (5 ml) contenant 200 mg de diméthylaminopyridine. Le mélange est laissé à température ambiante pendant 1 heure, puis lavé avec une solution aqueuse de carbonate de potassium (5%), séchée et filtrée sur silice. L'évaporation du solvant fournit 2,72 g de produit attendu (Rdt = 100%). Ce composé est utilisé sans purification pour l'étape suivante.

Stade C: 3-acétyloxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3α, 5β) 24-norchol 22-én 11-one.

155 mg de produit obtenu au stade B dissous dans 5 ml de pyridine, 225 mg d'anhydride phénylsélinique sont ajoutés et le mélange est porté à 60° C pendant 6 heures. Le mélange est ensuite versé dans une solution aqueuse à 5% de carbonate de potassium et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et évaporée. Le résidu est adsorbé sur silice en éluant au mélange dichlorométhane/hexane (1:1) pour éliminer le diphenyl disélénuire (Ph Se Se Ph), puis à l'éther, ce qui permet d'obtenir 155 g de cristaux blancs de produit attendu (Rdt = 100%).

F = 158-163° C (éther)

[α]<sub>D</sub> = +49° (c = 0,5%, CHCl<sub>3</sub>)

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1720, 1700, 1670 et 1605 cm<sup>-1</sup>

RMN (ppm) 6,35 et 6,20 (dd, J = 15 et 7 Hz, 1H, 22-H); 5,70 (d, J = 15 Hz, 1H, 23-H); 4,60 (large, 1H, 3β-H); 3,82 (s, 2H); 1,25 (s, 6H); 1,17 (s, 3H, 10-Me); 0,65 (s, 3H, 13-Me).

Analyse pour C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>:

Calculé: C 74,50 H 9,38 N 2,90%

Trouvé: C 74,27 H 9,51 N 3,13%

Stade D: chlorure de 2-[3-acétyloxy 11-oxo (3α, 5β) 24-norcholol 20(22)-én-23-ylidène] 4,4-diméthyl 3-oxazolidinecarbonyle.

A une solution de 86 mg de produit obtenu au stade C dans un mélange de toluène (4 ml) et de triéthylamine (0,5 ml) est ajoutée une solution de phosgène (75 mg) dans le toluène (0,4 ml) et le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est filtré et le solide (chlorhydrate de triéthylamine) est lavé avec un peu de toluène sec. Le toluène est évaporé et le produit est isolé. On l'utilise comme tel pour le stade suivant.

Stade E: 3-acétyloxy (3α, 5β) prégnol 11,20-dione.

Le produit obtenu au stade D est repris dans 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Un courant d'ozone est passé dans cette solution refroidie à 0° C, jusqu'à disparition complète du composé de départ. Un excès de diméthyl sulfure est ajouté pour réduire les ozonides formés et la solution est filtrée sur alumine, ce qui permet d'obtenir 61 mg d'une huile incolore qui cristallise lentement (Rdt = 90%).

F = 130-133° C

[α]<sub>D</sub> = +125° (c = 1,3%, CHCl<sub>3</sub>)

Exemple 2:

3-hydroxy 23-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl] (3α, 5β) 24-norchol 22-én 11-one

Stade A: 3-hydroxy 23-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl] (3α, 5β) 24-norcholol 11-one.

On opère comme au stade A de l'exemple 1 au départ de 12,9 g d'acide 3-hydroxy 11-oxo (3α, 5β) cholol 24-oïque et obtient 14 g de produit attendu identique à celui de l'exemple 1, stade A.

Stade B: 3-hydroxy 23-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl] (3α, 5β) 24-norchol 22-én 11-one.

106 mg de produit obtenu au stade A sont dissous dans un mélange de tétrahydrofurane (5 ml) et de pyridine (1 ml). On ajoute au mélange chauffé à 60° C, 190 mg d'anhydride phénylsélinique. Le mélange est laissé à 60° C pendant 1 heure, puis il est refroidi à 20° C. On verse alors 2 ml d'eau oxygénée à 33% en agitant fortement. On laisse agiter pendant 20 minutes. Le mélange est alors versé dans une solution aqueuse de carbonate de potassium (5%) et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée et évaporée. Le résidu est adsorbé sur silice, élué à l'acétate d'éthyle. On obtient 106 mg de produit attendu (Rdt = 100%).

F = 203-205° C (éther)

[α]<sub>D</sub> = +37° (c = 0,6%, CHCl<sub>3</sub>)

IR (Nujol) 1690, 1665 et 1601 cm<sup>-1</sup>

RMN (ppm): 6,60 et 6,30 (dd, J = 9 Hz et 16 Hz, 1H, 22-H); 5,85 (d, J = 16 Hz, 1H, 23-H); 3,65 (1H, 3β-H); 1,31 (s, 6H); 1,18 (s, 3H, 10-Me); 0,67 (s, 3H, 13-Me).

Analyse pour C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>:

Calculé: C 76,15 H 9,81 N 3,17%

Trouvé: C 76,02 H 10,05 N 3,28%

Stade B': 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3α, 5β) 24-norchol 22-én 11-one.

3,2 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 1 ou 2 sont dissous dans un mélange d'acétone (60 ml) et de pyridine (0,6 ml). On ajoute au mélange chauffé à 50° C 5 g d'acide phénylsélinique. Après 1 heure de chauffage, on verse le mélange dans une solution de carbonate de potassium (5%). Le précipité obtenu est repris, après séchage, dans du dichlorométhane.

On y ajoute 20 ml d'eau oxygénée (33%) à une température inférieure à 10° C en agitant fortement.

On lave cette phase organique avec une solution aqueuse de carbonate de potassium (5%), puis l'évapore à sec. On obtient 2,5 g de produit attendu identique à celui obtenu au stade B (Rdt ≈ 80%).

Les phases aqueuses sont regroupées, neutralisées avec de l'acide chlorhydrique concentré (pH ≈ 7). On ajoute à 20° C 15 g d'hydro-sulfite de sodium. Après 1 heure d'agitation à 20° C, 3,8 g de diphenyldisénuire sont obtenus par filtration et après séchage (Rdt ≈ 92%).

Exemple 3:

3-acétyloxy (3α, 5β) prégnol 11,20-dione

Stade A: 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3α, 5β) 24-norcholol 11-one.

29,3 g d'acide 3-hydroxy 11-oxo (3α, 5β) cholol 24-oïque, 8 g de 2-amino 2-méthyl propanol et 1 g d'acide borique sont portés au reflux dans 150 ml de xylène pendant 40 heures en éliminant l'eau azéotropiquement.

On chasse le solvant sous pression réduite, reprend le résidu par 125 ml de méthanol chaud, ajoute 250 ml d'eau et porte au reflux 1 heure. On refroidit, puis essore le précipité. On obtient 32 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc.

F = 163-165° C.

Stade B: 3-acétyloxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) (3α, 5β) 24-norcholol 11-one.

25 g de produit obtenu au stade A sont dissous dans une solution de 80 ml de chlorure de méthylène, 12 ml d'anhydride acétique et 1 g de diméthyl aminopyridine.

On agite la solution 1 heure à la température ambiante.

On lave avec trois fois 50 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 5%. On sèche la phase organique sur carbonate de potassium. On filtre la solution sur silice et concentre le solvant sous pression réduite.

On obtient 27,2 g de solide qu'on utilise sans autre purification pour le stade suivant.

*Stade C*: 3-acétyloxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazoly) (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-norchol 22-én 11-one.

On dissout 27,2 g d'acétate, obtenu au stade B, dans 200 ml de méthyléthyl pyridine anhydre.

On ajoute 29,5 g d'anhydride phényl séléninique.

On porte le mélange à 60° C et agite 6 heures. On verse le mélange dans 150 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 5%.

On extrait sur chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche sur carbonate de potassium et évapore le solvant sous pression réduite.

Le résidu est purifié sur du silice par lavage au mélange chlorure de méthylène/hexane 1:1, puis à l'éther.

On obtient 27,2 g de cristaux blancs:

F = 158-163° C

Rdt = 100%

*Stade C'*: 3-acétyloxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazoly) (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-norchol 22-én 11-one.

Un mélange de 27,2 g d'acétate obtenu au stade B, 180 ml d'acétone anhydre et 20 ml de méthyl éthylpyridine anhydre est chauffé à 50° C et on ajoute 15,6 g d'acide phényl séléninique.

On chauffe 1 heure à 50° C, puis verse le mélange dans 150 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 5%. On reprend le précipité préalablement séché, dans 150 ml de chlorure de méthylène, puis refroidit la solution en dessous de 10° C. On ajoute goutte à goutte et sous forte agitation 80 ml d'eau oxygénée à 33%.

On lave la phase organique par deux fois avec une solution aqueuse de carbonate de potassium et la sèche.

On concentre à sec sous pression réduite.

On récupère 27,2 g de cristaux blancs:

F = 158-163° C

*Stade C''*: 3-acétyloxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazoly) (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-norchol 22-én 11-one.

17,1 g d'acide m-iodoxy benzoïque et 1,75 g de diphenyl disélé-nide sont dissous dans 150 ml de toluène anhydre. On porte la solution au reflux du toluène pendant 15 minutes jusqu'à disparition de la coloration jaune.

On ajoute alors 27,2 g d'acétate obtenu au stade B.

On poursuit le reflux pendant 2 heures et demie. On refroidit le mélange, le lave avec 75 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium.

On lave la phase organique à l'eau, la sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 27,2 g de solide blanc.

F = 158-163° C

*Stade D*: chlorure de 2-[3-acétyloxy 11-oxo (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-norchol 20(22) en 23-ylidène] 4,4-diméthyl 3-oxazolidine carbonyle.

21,5 g de produit obtenu à l'un des stades C, C' ou C'' précédents sont dissous dans 150 ml de toluène anhydre et 12,5 ml de triéthylamine anhydre.

On ajoute peu à peu une solution de 7 g de phosgène dans 30 ml de toluène anhydre.

On agite le mélange à la température ambiante pendant une demi-heure. On essore le précipité et le lave avec du toluène anhydre (30 ml).

On concentre le filtrat sous pression réduite et le produit est isolé. On l'utilise sans autre purification pour le stade suivant.

*Stade E*: 3-acétyloxy (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) prégnà 11,20-dione.

On reprend le produit obtenu au stade D dans 150 ml de chlorure de méthyle. On refroidit la solution à 0° C, et fait passer un courant d'ozone jusqu'à disparition du produit de départ. On ajoute un excès de diméthyl sulfure, puis filtre la solution sur alumine.

On obtient 15 g d'huile incolore qui cristallise lentement.

F = 130-133° C.

*Exemple 4*:

3-hydroxy (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) prégnà 11,20-dione

On chauffe au reflux pendant 6 heures une solution de 365 mg de 3-hydroxy 23-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazoly] (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-nor-cholan 11-one obtenu au stade A de l'exemple 1 ou 2 et 457 mg d'acide phénylsélélinique dans 10 ml de dichlorométhane et 1 ml de pyridine. L'excès d'acide phénylsélélinique est réduit par 455 mg de dithionite de sodium dissous dans un minimum d'eau.

Le mélange est filtré sur carbonate de potassium et dithionite de sodium.

On ajoute ensuite, goutte à goutte, 0,5 ml de chlorure de trichloroacétyle à la solution refroidie à 0° C, puis maintient 4 heures à cette température. On dilue ensuite avec 10 ml de dichlorométhane et traite avec 1,7 g de carbonate de potassium dans un minimum d'eau. Après agitation pendant quelques minutes, le mélange obtenu est ozonolysé pendant 20 minutes à 0° C. On ajoute 2 ml de sulfure de diméthyl et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu dans 20 ml de méthanol, traite avec 0,5 ml de soude aqueuse à 30%, maintient 20 minutes à température ambiante, extrait du dichlorométhane et lave la phase organique à l'eau. On neutralise les eaux de lavage à l'acide chlorhydrique et traite avec un excès de dithionite de sodium pour donner, après extraction, 377 mg de diphenyldisélé-nide.

La phase organique est séchée, évaporée sous pression réduite et le résidu est purifié sur silice (éluant: acétate d'éthyle/hexane 9:1).

On obtient 219 mg de produit attendu F = 174-176° C.

[ $\alpha$ ]D = +109° (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

IR: max (nujol): 3250, 1690 cm<sup>-1</sup>

RMN (ppm): 2,16 (3H, s); 1,18 et 0,58 (6H, 2s).

*Exemple 5*:

3-acétoxy (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) prégnà 11,20-dione

On chauffe au reflux pendant 8 heures un mélange de 232 mg de 3-acétoxy 23-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazoly] (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-nor-cholan 11-one obtenue au stade B des exemples 1 et 3, 28 mg d'acide phénylsélélinique, 594 mg d'iodoxybenzène et 10 ml de benzène. On élimine le solvant sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant: acétate d'éthyle/hexane 1:1). On obtient ainsi 72 mg de produit attendu.

*Exemple 6*:

3, 11, 20 trione prégnà 1,4-diène

On chauffe au reflux jusqu'à disparition de la couleur jaune un mélange de 62 mg de diphenyldisélé-nide et de 1,4 g de iodoxybenzène dans 30 ml de toluène. On ajoute 440 mg de 3-hydroxy 23-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazoly) (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) 24-nor-cholan 11-one obtenue au stade A de l'exemple 1 ou 2 et maintient le chauffage pendant 6-7 heures. On filtre, évapore les solvants et chromatographie le résidu sur silice (éluant: dichlorométhane/éther). On obtient 40 mg d'une huile jaune qui cristallise lentement F = 163-168° C.