

(19)



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 J

9/00

**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

(11)

**629 826**

(21) Numéro de la demande: 3488/78

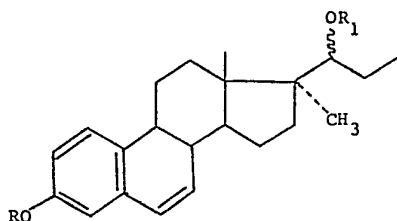
(22) Date de dépôt: 31.03.1978

(30) Priorité(s): 01.04.1977 FR 77 09907

(24) Brevet délivré le: 14.05.1982

(45) Fascicule du brevet  
publié le: 14.05.1982(73) Titulaire(s):  
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)(72) Inventeur(s):  
Roland Bardoneschi, Vaujourn (FR)  
Alain Jouquey, Paris (FR)  
Daniel Philibert, La Varenne Saint-Hilaire (FR)(74) Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel(54) **Stéroïdes, procédé de préparation et utilisation dans la synthèse de stéroïdes marqués au tritium.**

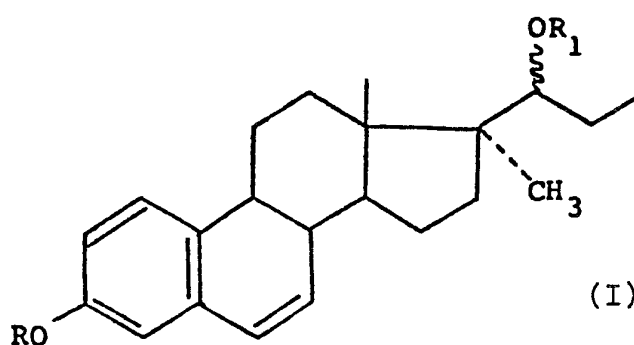
(57) Les composés répondent à la formule:



dans laquelle R est hydrogène, alcoyle, tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle et R<sub>1</sub> est hydrogène, acyle ou tétrahydropyrannyle. On les prépare à partir de la méthyl-17 $\alpha$  19-nor pregnatrien-1,3,5(10) méthoxy-3 one-20 par une synthèse en huit, neuf ou dix étapes, selon la signification de R et R<sub>1</sub>. Les composés I peuvent être utilisés à la synthèse de stéroïdes marqués au tritium en position 6 et 7.

## REVENDICATIONS

## 1. Stéroïdes de formule générale:



dans laquelle R représente de l'hydrogène, un groupement alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle, et R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène, un radical acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou le radical tétrahydropyrannyle.

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

- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 diol-3,20 $\xi$ ,
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 ol-20 $\xi$ ,
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 acétoxy-20 $\xi$  et
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 ol-3 acétoxy-20 $\xi$ .

3. Procédé de préparation des composés de formule I ci-dessus dans laquelle R représente un groupe alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un des radicaux tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle et R<sub>1</sub> représente un reste acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou le radical tétrahydropyrannyle, caractérisé en ce que l'on:

- soumet à la méthylation en position 21, au moyen d'un halogénure de méthyle, le méthyl-17 $\alpha$  19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 one-20,
- fait agir sur le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 one-20 résultant, un agent réducteur pour obtenir le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ ,
- soumet ce dernier à l'action du lithium dans l'ammoniac,
- isomérisé le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-5 (10) ol-20 $\xi$  one-3 obtenu, au moyen d'un acide fort, en diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 ol-20 $\xi$  one-3,
- soumet ce dernier à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification,
- fait agir sur le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  one-3 résultant, R<sub>1</sub> ayant les significations précitées, un agent d'halogénéation, obtient le 2,6-dihalogéno diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  one-3,
- déshalohydrate ce dernier au moyen d'un halogénure de métal alcalin dans le diméthyl formamide et
- bloque la fonction hydroxyle en 3 du diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5(10,6 ol-3 R<sub>1</sub>O-20- $\xi$  obtenu au moyen d'un composé choisi dans le groupe constitué par les agents d'alcoylation, le dihydropyranne, le chlorure de trityle et le chlorure de triméthylsilyle.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'on opère dans les conditions suivantes:

- la méthylation en position 21 est effectuée au moyen d'iode de méthyle en présence d'une base tertiaire telle que le t-butylate de potassium et l'on opère dans le toluène;
- l'agent d'halogénéation est le brome dans l'acide acétique, et l'on opère dans l'éther;
- l'halogénure de métal alcalin au moyen duquel on effectue la deshalogénéation est le chlorure de lithium.

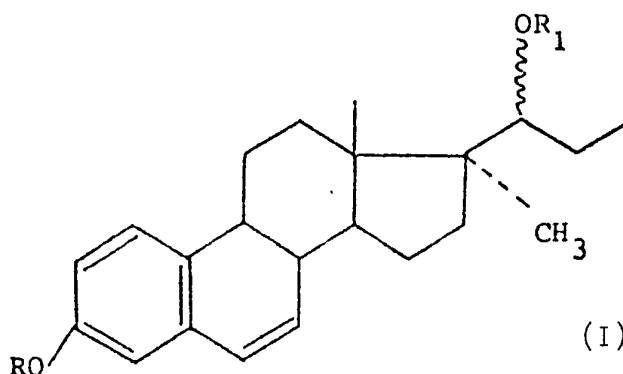
5. Procédé de préparation des composés de formules I ci-dessus dans laquelle R représente un groupe alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle et R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 3 des composés de formule I, dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus et R<sub>1</sub> représente un reste acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou le radical tétrahydropyrannyle, et on libère la fonction hydroxyle en position 20 $\xi$  par action d'une base ou d'un acide.

6. Procédé de préparation des composés de formule I ci-dessus dans laquelle R et R<sub>1</sub> représentent de l'hydrogène, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 3 des composés de formule I, dans laquelle R représente un groupe alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un des radicaux tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle et R<sub>1</sub> représente un reste acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou le radical tétrahydropyrannyle, on libère la fonction hydroxyle en position 20 $\xi$  par action d'une base ou d'un acide pour obtenir des composés de formule I dans laquelle R représente un groupe alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle et R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène, et on libère la fonction hydroxyle en position 3 par action d'un acide.

7. Utilisation des composés selon la revendication 1 ou 2, à la synthèse de composés correspondants marqués au tritium, caractérisée en ce que l'on réduit lesdits composés de formule I, dans laquelle R et R<sub>1</sub> ont les significations données à la revendication 1, par action d'hydrogène tritié en présence d'un catalyseur et soumet le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor pregnatrien-1,3,5(10) RO-3 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  obtenu, quand R représente le radical méthyle et R<sub>1</sub> représente un radical acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical tétrahydropyrannyle ou de l'hydrogène, à l'action du lithium dans l'ammoniac en présence d'éthanol, pour obtenir, quand R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène ou un radical acyle, le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor pregnadien-2,5(10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$  ou, quand R<sub>1</sub> est le radical tétrahydropyrannyle, le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor pregnadien-2,5(10) méthoxy-3 tétrahydropyranyloxy-20 $\xi$ .

8. Utilisation des composés selon la revendication 1 ou 2, à la synthèse de composés correspondants marqués au tritium, caractérisée en ce que l'on réduit lesdits composés de formule I, dans laquelle R et R<sub>1</sub> ont les significations données à la revendication 1, par action d'hydrogène tritié en présence d'un catalyseur et soumet le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor pregnatrien-1,3,5(10) RO-3 R<sub>1</sub>O-20- $\xi$  obtenu, quand R représente un radical précité autre que le méthyle ou de l'hydrogène et R<sub>1</sub> a les significations autres que l'hydrogène, à l'action d'un acide organique ou d'un hydracide, obtient le (6-7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5(10) ol-3 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$ , produit que l'on traite par un agent de méthylation, soumet le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5(10) méthoxy-3 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  obtenu à l'action du lithium dans l'ammoniac en présence d'éthanol, pour obtenir, quand R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène ou un radical acyle, également le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor pregnadien-2,5(10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$  ou, quand R<sub>1</sub> est le radical tétrahydropyrannyle, le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5(10) méthoxy-3 tétrahydropyranyloxy-20 $\xi$ .

La présente invention a pour objet les nouveaux stéroïdes de formule:



dans laquelle R représente de l'hydrogène, un groupement alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle, et R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène, un radical acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou le radical tétrahydropyrannyle.

Lorsque R représente un groupement alcoyle, il peut être, par exemple, un méthyle, un éthyle, un propyle, un isopropyle, un butyle, un sec-butyle ou un tert-butyle.

Lorsque R<sub>1</sub> représente un radical acyle, il peut être dérivé de l'acide formique, acétique, propionique, butyrique ou valérique.

Parmi les produits de formule I, on citera notamment:

- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 diol-3,20 $\xi$ ;
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 ol-20 $\xi$ ;
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 acétoxy-20 $\xi$ ;
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 ol-3 acétoxy-20 $\xi$ .

Les produits de formule générale I sont utiles en tant que produits de départ pour la synthèse de dérivés stéroïdes substitués marqués au tritium.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits répondant à la formule générale I ci-dessus.

Ce procédé est caractérisé en ce que l'on:

- soumet à la méthylation en position 21, au moyen d'un halogénure de méthyle, le méthyl-17 $\alpha$  19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 one-20,
- fait agir, sur le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 one-20 résultant, un agent réducteur pour obtenir le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ ;
- soumet ce dernier à l'action du lithium dans l'ammoniac selon la réaction de Birch;
- isomérisé le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-5 (10) ol-20 $\xi$  one-3 obtenu, au moyen d'un acide fort, en diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 ol-20 $\xi$  one-3;
- soumet ce dernier à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification;
- fait agir sur le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  one-3 résultant, R<sub>1</sub> ayant les significations précitées, un agent d'halogénéation, obtient le 2,6-dihalogéno diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  one-3;
- déshalohydrate ce dernier au moyen d'un halogénure de métal alcalin dans le diméthyl formamide;
- bloque la fonction hydroxyle en 3 du diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 ol-3 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  de formule I

obtenu, au moyen d'un composé choisi dans le groupe constitué par les agents d'alcoylation, le dihydropyranne, le chlorure de trityle et le chlorure de triméthylsilyle;

- obtient le produit de formule générale I dans laquelle R représente un groupement alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un des radicaux tétrahydropyrannyle, trityle ou triméthylsilyle, et R<sub>1</sub> représente un reste acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou le radical tétrahydropyrannyle, produit de formule I dont on libère, le cas échéant, la fonction hydroxyle en position 20 $\xi$ , par action d'une base ou d'un acide, pour obtenir le produit de formule générale I dans laquelle R a les significations précitées, et R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène, dont on libère, le cas échéant, la fonction hydroxyle en 3 par action d'un acide pour obtenir le produit de formule générale I dans laquelle R et R<sub>1</sub> représentent de l'hydrogène.

Dans les conditions préférées de mise en œuvre, le procédé de l'invention est exécuté comme suit:

- la méthylation en position 21 est effectuée au moyen d'iode de méthyle en présence d'une base tertiaire telle que le t-butylate de potassium et l'on opère dans le toluène;
- l'agent réducteur utilisé pour réduire la fonction cétone en 20 est un borohydrure alcalin, tel que celui de sodium;
- la réaction de Birch s'effectue en présence d'éthanol;
- l'acide fort utilisé lors de l'isomérisation de la double liaison 5 (10) en 4 est l'acide chlorhydrique et l'on opère dans le méthanol;
- l'agent d'estérification de la fonction hydroxyle en 20 $\xi$  est un dérivé fonctionnel d'acide acétique, tel que l'anhydride acétique, dans la pyridine, et l'agent d'éthérification de la fonction hydroxyle en 20 $\xi$  est le dihydropyranne;
- l'agent d'halogénéation est le brome dans l'acide acétique et l'on opère dans l'éther;
- l'halogénure de métal alcalin au moyen duquel on effectue la déshalogénéation est le chlorure de lithium;
- l'agent au moyen duquel on bloque la fonction hydroxyle en 3 est le diméthyl sulfate en présence de la soude, le dihydropyranne, le chlorure de trityle ou le chlorure de triméthylsilyle;
- la base au moyen de laquelle on libère la fonction hydroxyle en position 20 $\xi$  est la potasse alcoolique ou la soude;
- l'acide au moyen duquel on libère la fonction hydroxyle en position 20 $\xi$  est l'acide acétique aqueux;
- l'acide au moyen duquel on libère la fonction hydroxyle en 3 est l'acide acétique aqueux ou un hydracide, tel que l'acide chlorhydrique.

Outre les composés de formule I, les produits suivants sont également nouveaux:

- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 one-20,
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ ,
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-5 (10) ol-20 $\xi$  one-3,
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 ol-20 $\xi$  one-3,
- le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 acétoxy-20 $\xi$  one-3,
- le dibromo-2,6 diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor pregnen-4 acétoxy-20 $\xi$  one-3.

Comme déjà indiqué, les produits de formule générale I sont les produits de départ pour la synthèse de dérivés stéroïdes marqués au tritium.

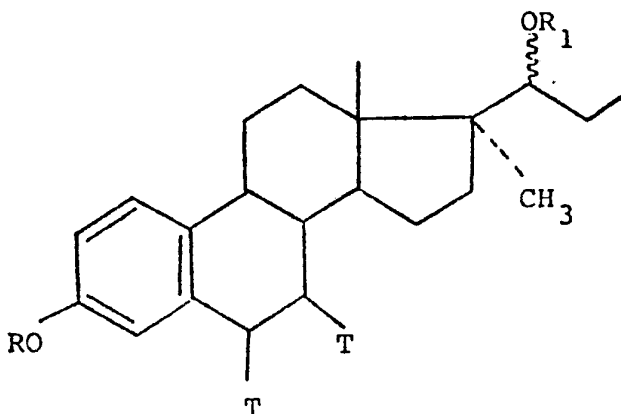
Leur application en tant que tels est également un objet de la présente invention, et est caractérisée en ce que l'on réduit un produit de formule générale I dans laquelle R et R<sub>1</sub> ont les

significations citées ci-dessus, par action d'hydrogène tritié en présence d'un catalyseur, et soumet le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) RO-3 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  obtenu,

– soit quand R représente le radical méthyle et R<sub>1</sub> représente un radical acyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical tétrahydropyrannyle, ou de l'hydrogène, directement à l'action du lithium dans l'ammoniac en présence d'éthanol, selon la réaction de Birch, pour obtenir, quand R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène ou un radical acyle, le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , ou quand R<sub>1</sub> est le radical tétrahydropyrannyle, le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 tétrahydropyrannyloxy-20 $\xi$ ,

– soit quand R représente un radical précité autre que le méthyle ou de l'hydrogène, et R<sub>1</sub> a les significations autres que l'hydrogène, à l'action d'un acide, tel que l'acide acétique, ou un hydracide, tel que l'acide chlorhydrique, obtient le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien 1,3,5 (10) ol-3 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$ , produit que l'on traite par un agent de méthylation, tel que le diméthyl sulfate, soumet le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien 1,3,5 (10) méthoxy-3 R<sub>1</sub>O-20 $\xi$  obtenu à l'action du lithium dans l'ammoniac selon la réaction de Birch en présence d'éthanol, pour obtenir, quand R<sub>1</sub> représente de l'hydrogène ou un radical acyle, également le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , ou quand R<sub>1</sub> est le radical tétrahydropyrannyle, le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 tétrahydropyrannyloxy-20 $\xi$ .

Les produits de formule générale:



dans laquelle R et R<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus, et parmi ceux-ci notamment le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , conduisent notamment au (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , décrit dans le brevet français no 2.374.335 au nom de la Société ROUSSEL-UCLAF.

Ce produit est un intermédiaire important lors de la synthèse du (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-4,9 dione-3,20.

Selon la synthèse décrite dans le brevet de la société titulaire indiqué ci-dessus, on fait agir sur le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , un acide faible aqueux tel que l'acide acétique, obtient le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen 5 (10) ol-20 $\xi$  one-3, soumet ce dernier à l'action de perbromure de pyridinium, fait agir sur le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-4,9 ol-20 $\xi$  one-3 résultant, une solution sulfochromique aqueuse, pour former le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-4,9 dione-3,20 cherché.

Le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor pregnadien-4,9-

dione-3,20 permet le dosage aisé du récepteur spécifique de la progestérone dans le cytosol utérin ou dans le cytoplasme de cellules tumorales (cancer du sein), et dans les tumeurs induites par le DMBA (la 9,10-diméthyl-1,2-benzanthracène) chez le rat.

Ce produit présente l'avantage, par rapport à la progestérone, de ne pas se fixer sur la transcortine et d'avoir une affinité pour ledit récepteur de la progestérone 6 à 8 fois supérieure à l'affinité de cette dernière.

L'utilisation du (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-4,9 dione-3,20 pour la caractérisation du récepteur progestogène a été décrite dans de nombreuses publications, comme par exemple: J.P. RAYNAUD and D. PHILIBERT, STEROIDS, July 1973, pp 89-97.

Le produit de départ du procédé de préparation des produits de formule générale I a été décrit dans le brevet français 1.480.247.

Les exemples suivants illustrent, à titre non limitatif, la mise en œuvre de l'invention.

#### Exemple 1

Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatetraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 ol-20 $\xi$ .

Stade A: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 one-20.

On introduit dans 1840 ml de toluène, 126 g de terbutylate de potassium, soumet à l'agitation pendant 15 minutes à température ambiante sous atmosphère inerte, puis on introduit en 15 minutes, 306 g de 17 $\alpha$ -méthyl 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) one-20 dans 900 ml de toluène, rince par 300 ml de toluène, laisse le mélange réactionnel une heure sous agitation à température ambiante, puis refroidit vers 0°C. On introduit 600 ml d'iodure de méthyle, et laisse le mélange réactionnel 20 heures sous agitation à une température voisine de 0°C. On ajoute ensuite 6000 ml d'eau, sépare la phase aqueuse, et l'extrait à plusieurs reprises avec du chloroforme. Les extraits réunis sont lavés à l'eau, puis séchés sur le sulfate de sodium et évaporés à sec sous pression réduite. On obtient 312 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 one-20. Ce produit peut être purifié par chromatographie sur gel de silice avec élution au mélange cyclohexane-benzène-acétate d'éthyle (5-3,5-1,5), F= 97°C.

Le produit a été utilisé tel quel pour le stade suivant de la synthèse.

Stade B: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ .

On introduit sous agitation à température ambiante, dans 300 ml d'éthanol et 90 ml d'eau, 60 g du produit obtenu au stade précédent et 17,5 g de borohydrure de sodium. On porte le mélange réactionnel au reflux sous agitation pendant 5 heures environ, puis le refroidit vers 50°C, et le verse sous agitation dans 900 ml d'eau. Le produit cristallisé est essoré, lavé à l'eau et séché.

On obtient 59,6 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , que l'on purifie, par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3), F= 70°C. Le produit est utilisé tel quel pour le stade suivant de la synthèse.

Stade C: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-5 (10) ol-20 $\xi$  one-3.

On introduit en 40 minutes à -40°C, dans 1400 ml d'ammoniac, la solution de 85 g de produit obtenu au stade B, dans 850 ml de tétrahydrofuran, ajoute sous agitation à -40°C, sous atmosphère inerte, 42 ml d'éthanol, puis en 40 minutes environ, 8,940 g de lithium, et laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 15 minutes à environ -40°C.

Cette opération d'addition d'éthanol et du lithium est répétée encore deux fois. On ajoute ensuite 127,5 ml d'éthanol, distille l'ammoniac sous atmosphère inerte jusqu'à ce que la température intérieure atteigne 15°C. On ajoute alors 850 ml d'eau, laisse sous agitation environ 1 heure, puis 20 heures environ au repos, sous atmosphère inerte, à 20°C. On essore, rince le précipité à l'éther, recueille les phases organiques, les distille sous vide, reprend le résidu par 85 ml de tétrahydrofuran, ajoute à la solution obtenue 255 ml d'acide acétique, et la laisse sous agitation pendant 1 heure à 20°C sous atmosphère inerte.

On verse la solution dans un mélange eau-glace-ammoniac, essore le précipité formé, le lave à l'eau, le reprend par 850 ml d'éther, sèche sur sulfate de sodium, puis évapore à sec sous vide.

Le résidu est empâté sous agitation par 170 ml d'éther de pétrole (Eb. 64°–75°C), puis essoré et séché. On obtient 70,7 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-5 (10) ol-20 $\xi$  one-3, F = 129°C.

Ce produit est utilisé tel quel pour le stade suivant de la synthèse.

Stade D: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 ol-20 $\xi$  one-3.

On introduit 7,85 g de produit préparé au stade C dans 78,5 ml de méthanol, ajoute à la solution résultante, 7,9 ml d'acide chlorhydrique 1 N et porte le mélange réactionnel environ 1 heure au reflux.

On refroidit, essore le précipité, le lave au méthanol et à l'éther de pétrole (Eb. 40°–70°C), sèche sous vide et obtient 6,68 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 ol-20 $\xi$  one-3.

Le produit peut être purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange chlorure de méthyle-acétate d'éthyle (9–1), F = 221°C.

Stade E: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 acétoxy-20 $\xi$  one-3.

On introduit 6,68 g du produit préparé au stade D dans 33,5 ml de pyridine et 16,5 ml d'anhydride acétique, agite le mélange réactionnel pendant 24 heures environ à 70°C, puis le verse dans le mélange de 200 ml d'acide chlorhydrique 1 N et de glace, extrait à plusieurs reprises par le chlorure de méthylène, lave les extraits à l'acide chlorhydrique 1 N à l'eau et par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium, traite au charbon actif + alumine, filtre et concentre à sec sous vide.

On reprend le résidu à l'éther isopropylique, essore et sèche sous vide, et obtient 6,3 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 acétoxy-20 $\xi$  one-3, que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95–5) et recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-éther isopropylique, F = 222°C.

Analyse: (C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>)

Calculé: C 77,37; H 9,74;

Trouvé: C 76,9; H 9,7

Stade F: Le dibromo-2,6 diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 acétoxy-20 $\xi$  one-3.

On met en suspension 4,88 g de produit préparé au stade E dans 50 ml d'éther, puis introduit lentement vers 15°C 27 ml de brome en solution à 15,6% dans l'acide acétique. On agite le mélange réactionnel à environ 15°C pendant 15 minutes. On ajoute ensuite 100 ml de chlorure de méthylène, verse dans l'eau, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et

obtient une solution du dibromo-2,6 diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnen-4 acétoxy-20 $\xi$  one-3 que l'on utilise telle quelle pour le stade suivant de la synthèse sans isolement du produit cherché.

Stade G: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 ol-3 acétoxy-20 $\xi$ .

On introduit 4,88 g de chlorure de lithium dans 50 ml de diméthyl formamide, chauffe au moyen d'un bain d'huile à 120°C, puis ajoute en 35 minutes environ, tout en distillant, la solution du produit dibromé obtenu au stade F. Une fois le chlorure de méthylène éliminé, on maintient le mélange réactionnel environ 15 minutes à 100°C, puis laisse refroidir à température ambiante, ajoute du chlorure de méthylène, verse dans l'eau, lave par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, et concentre sous vide. Le résidu est repris par le méthanol et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique (95–5). On obtient ainsi 2,65 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 ol-3 acétoxy-20 $\xi$ , F = 246°C.

Stade H: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 acétoxy-20 $\xi$ .

On introduit 1,92 g de produit préparé au stade F dans 29 ml de chlorure de méthylène et 19 ml d'eau, puis ajoute à 20°C, 13 ml de soude 1 N, 45 ml de sulfate de méthyle et 190 mg d'iodure de tétrabutyl ammonium.

On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à 20°C, puis le verse dans 100 ml de soude 0,1 N, extrait par le chlorure de méthylène à plusieurs reprises, sépare les phases organiques, les lave à l'acide chlorhydrique et à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, concentre, ajoute de l'éther isopropylique, concentre, puis refroidit, essore, lave à l'éther isopropylique, sèche sous vide et obtient 1,87 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 acétoxy-20 $\xi$ , F = 162°C. Le produit peut être purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85–15).

Stade I: Le diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 ol-20 $\xi$ .

On porte au reflux sous agitation pendant 6 heures, 1,87 g de produit préparé au stade H, et 7,5 ml de potasse éthanolique 3N, puis verse dans 30 ml d'eau, extrait à plusieurs reprises par le chlorure de méthylène, lave les extraits réunis à l'acide chlorhydrique puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, traite avec de l'alumine, concentre à sec sous vide, reprend le résidu par l'éther isopropylique, refroidit, essore le produit cristallisé, le lave à l'éther isopropylique et le sèche sous vide. On obtient 1,13 g de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 ol-20 $\xi$  brut, que l'on peut purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90–10).

Le produit purifié à un point de fusion de 141°C.

## Exemple 2

Stade A: Le (6,7-<sup>3</sup>H) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ .

On refroidit par l'azote liquide le mélange réactionnel constitué par 65 mg de diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatétraen-1,3,5 (10),6 méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , 20 mg de noir palladié et 2,5 ml d'acétate d'éthyle, puis introduit sous vide, 7,95 ml de tritium d'une activité de 20 Ci puis on laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante, agite pendant 3

heures, refroidit de nouveau par l'azote liquide et récupère l'excès de tritium, puis laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante, filtre le catalyseur, le lave à l'acétate d'éthyle, évapore sous vide le filtrat et obtient 65 mg du produit brut sous forme d'une résine.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur couches minces sur gel de silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone (1-1). On filtre ensuite l'éluat, évapore à sec, reprend le résidu par le mélange benzène-acétate d'éthyle (10-1) et après l'évaporation du solvant, on obtient 55 mg de produit,  $R_f = 0,38$ , dont l'activité spécifique est de 56,5 Ci/m mol.

Stade B: (6,7- $^3\text{H}$ ) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ .

On ajoute à 25 ml d'ammoniac (refroidi entre -35°C et -40°C) liquide, 55 mg de (6,7- $^3\text{H}$ ) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnatrien-1,3,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$ , en solution dans

5 ml de tétrahydrofuran et 0,5 ml d'éthanol, puis introduit par petites fractions 200 mg de lithium. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à environ -35°C, puis ajoute lentement 10 ml d'éthanol. On élimine ensuite l'ammoniac en ramenant le mélange réactionnel à température ambiante, ajoute 50 ml d'eau et extrait à plusieurs reprises par le benzène, sèche la phase organique sur sulfate de sodium, évapore à sec sous vide et obtient 55 mg de (6,7- $^3\text{H}$ ) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-2,5 (10) méthoxy-3 ol-20 $\xi$  sous forme d'une résine que l'on utilise telle quelle pour le stade suivant de la synthèse du (6,7- $^3\text{H}$ ) diméthyl-17 $\alpha$ ,21 19-nor-pregnadien-4,9 (10) dione-3,20.

Le produit obtenu peut être purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange benzène-acétate d'éthyle (10-1).  $R_f$ : 0,38.

Ce produit est identique à celui décrit dans la demande de brevet suisse no 15 389/77 (n/no 1769) déposée le 14 décembre 1977 par la Société titulaire.