



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 676852 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 07 J 41/00
A 61 K 31/565**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

②① Numéro de la demande: 4860/88

②② Date de dépôt: 29.12.1988

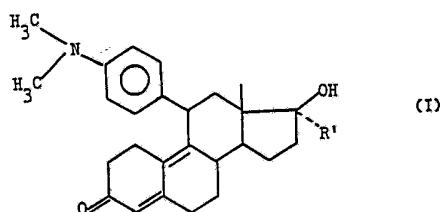
③③ Priorité(s): 30.12.1987 FR 87 18376

②④ Brevet délivré le: 15.03.1991

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.1991⑦③ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)⑦② Inventeur(s):
Mogulewsky, Martine, Paris (FR)
Nedelec, Lucien, Le Raincy (FR)
Nique, François, Pavillons-sous-Bois (FR)
Philibert, Daniel, La Varenne Saint-Hilaire (FR)⑦④ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Dérivés 17bêta-OH 19-nor stéroïdes substitués en 17alpha, leur procédé de préparation, les médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤⑦ On décrit de nouveaux composés de formule:



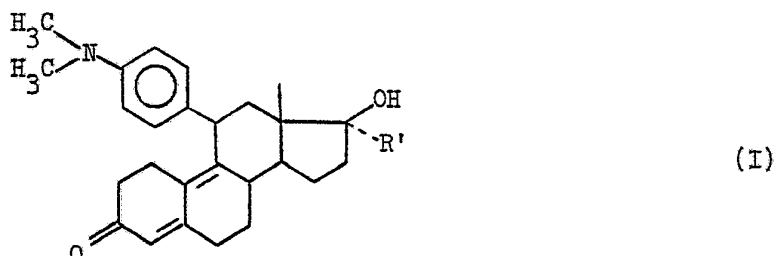
dans laquelle R' représente un radical propyle, propényle, iodoéthényle, iodoéthynyle ou $-C\equiv C-CH_2Hal_1$ où Hal_1 représente un atome de chlore, de fluor ou de brome, ainsi que leurs sels.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés (I) ainsi que les compositions pharmaceutiques les renfermant. Ces composés sont utilisables comme médicaments, notamment antiglucocorticoïdes, androgènes, anti-androgènes et antiprogestométiques.

Description

L'invention concerne de nouveaux dérivés 17 bêta-OH 19-nor stéroïdes substitués en position 17alpha, leur procédé de préparation, les médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

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



Dans laquelle R' représente un radical propyle, un radical propényle, un radical iodoéthényle, un radical iodoéthynyle ou un radical $-C=C-CH_2Hal$ dans lequel Hal représente un atome de chlore, de fluor ou de brome, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

Lorsque R' représente un radical iodoéthényle, la double liaison est de configuration E ou Z.

Lorsque R' représente un radical propényle, la double liaison est de configuration Z.

L'invention a ainsi notamment pour objet l'un quelconque des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dont les noms suivent:

— la 17alpha-(3-chloro 1-propynyl) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one,

— la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(3-fluoro 1-propynyl) 17bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one,

— la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one,

— la (E) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-trièn-3-one,

— la (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-trièn-3-one,

— la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1propenyl] estra-4,9-dièn-3-one,

— la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-propyl estra-4,9-dièn-3-one et

— la 17alpha-(3-bromo 1-propynyl) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer tout spécialement:

— la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(3-fluoro 1-propynyl) 17bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one,

— la (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-trièn-3-one,

— la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1propenyl] estra-4,9-dièn-3-one.

Comme sels d'addition des produits de formule (I) avec les acides, on peut citer notamment les chlorhydrates et les méthanesulfonates.

Les produits objets de l'invention ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique; ils possèdent en particulier une remarquable activité antigluco-corticoïde.

Les produits de l'invention présentent également des propriétés androgènes ou anti-androgènes.

L'étude des produits a également permis de mettre en évidence une remarquable activité anti-progestomimétique.

Les produits objets de l'invention ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes; ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

Les produits de formule (I) objets de l'invention ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés pour préparer des contraceptifs originaux; ils peuvent également être utilisés contre les dérèglements hormonaux et, par ailleurs, ils peuvent présenter un intérêt dans le traitement des cancers hormonodépendants.

Les produits de formule (I) objets de l'invention ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

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

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits préférés mentionnés ci-dessus à savoir les produits des exemples 2, 5 et 6 (produit A) pharmaceutiquement acceptables.

10 La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 10 mg à 1 g et préférentiellement de 100 mg à 1 g par jour chez l'adulte par voie orale.

Les produits, objets de la présente invention ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent également être utilisés comme abortifs dans le domaine vétérinaire et présentent un intérêt particulier chez la chatte et la chienne.

15 L'invention a donc pour objet à titre de médicament vétérinaire les produits de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicament vétérinaire les produits préférés mentionnés ci-dessus et tout particulièrement la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1-propényl] estra-4,9-diène-3-one.

20 La posologie utile varie en fonction de la voie d'administration et de l'animal à traiter.

Elle peut être de 3 à 5 mg/kg de poids vif en 1, 2 ou 3 injections à 24 heures d'intervalle, et par exemple de 5 mg/kg de poids vif en 2 injections à 24 heures d'intervalle chez la chienne avec le produit de l'exemple 6 (produit A).

25 Les produits de formule (I) objets de la présente invention et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins des dits produits.

30 Les produits de formule (I) objets de la présente invention et leurs sels peuvent être utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés, simples ou dragéifiés, de gélules, de granules, de suppositoires, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

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

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un produit de formule (I) objet de la présente demande ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

40 L'invention a donc aussi pour objet les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire renfermant comme principe actif au moins un produit de formule (I) objet de la présente demande ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus spécialement pour objet les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire renfermant comme principe actif la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1-propényl] estra-4,9-diène-3-one.

45 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que:

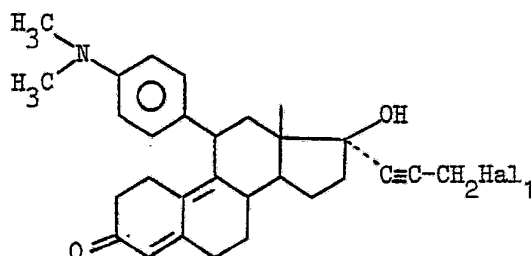
a) Pour préparer les produits de formule (I_{2A}):

50

55

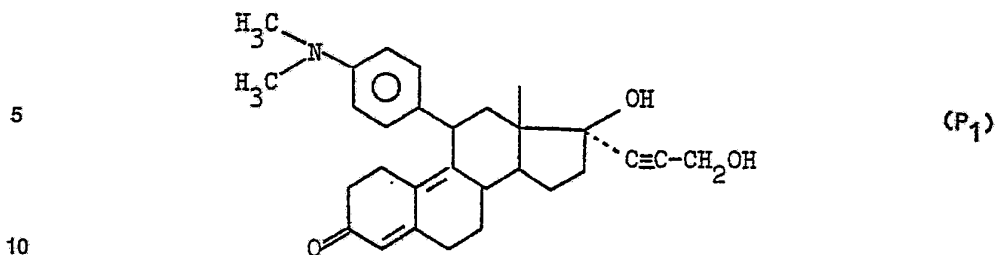
60

65



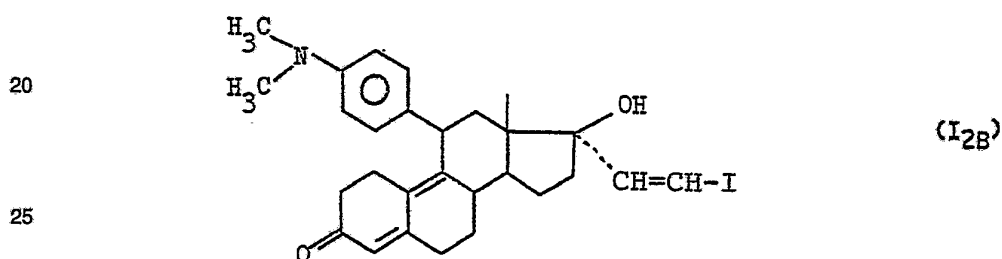
(I_{2A})

dans laquelle Hal₁ représente un atome de brome, de chlore ou de fluor, on fait agir un réactif de bromuration ou de chloruration tel que la triphényl phosphine avec du tétrabromure ou du tétrachlorure de carbone en présence d'un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le chlorure de méthylène sur le produit de formule (P₁):

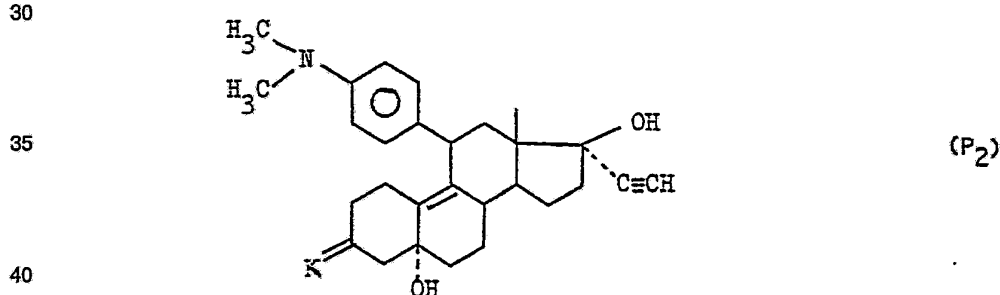


pour obtenir le produit de formule (I_{2A}) dans laquelle Hal₁ représente un atome de brome ou de chlore puis fait agir sur ce dernier produit un réactif d'échange du brome ou du chlore par le fluor tel que le fluorure de caesium ou le fluorure de potassium en présence d'éther 18-couronne 6 dans l'acétonitrile,

15 b) Pour préparer les produits de formule (I_{2B}):

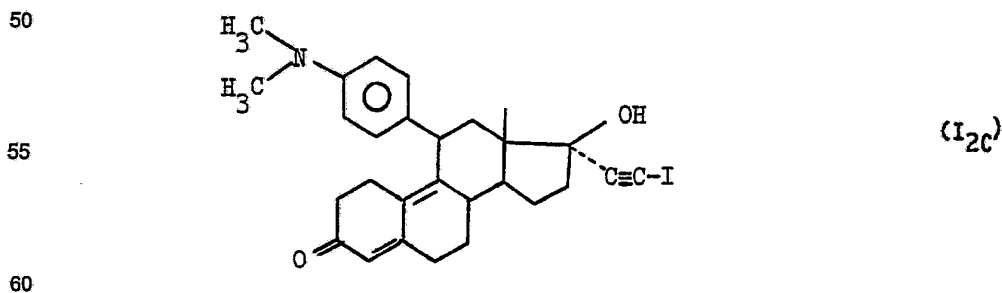


dans laquelle la double liaison est de configuration E ou Z, on fait agir sur un produit de formule (P₂):



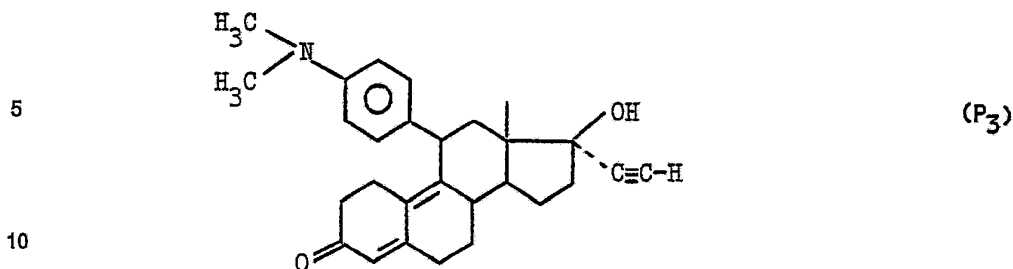
dans laquelle K représente un groupe cétonique protégé, par exemple un groupe éthylènedioxy, un agent réducteur tel que l'hydruure de tributylétain soit dans des conditions radicalaires en présence par exemple d'azoisobutyronitrile pour obtenir une double liaison E, soit dans un solvant polaire aprotique tel que l'hexaméthylphosphotriamide pour obtenir une double liaison Z, puis un agent d'ioduration tel que la N-iodo succinimide pour obtenir après élimination du groupe protecteur, les produits de formule (I_{2B}) dans

45 lesquel la double liaison est de configuration E ou Z,
c) Pour préparer le produit de formule (I_{2C}):



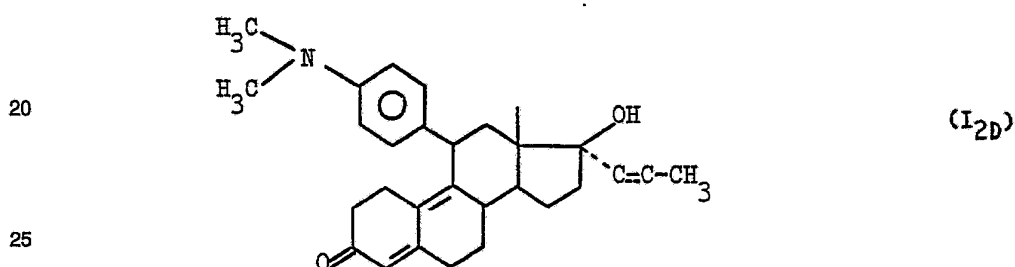
on fait agir, sur un produit de formule (P₃):

65

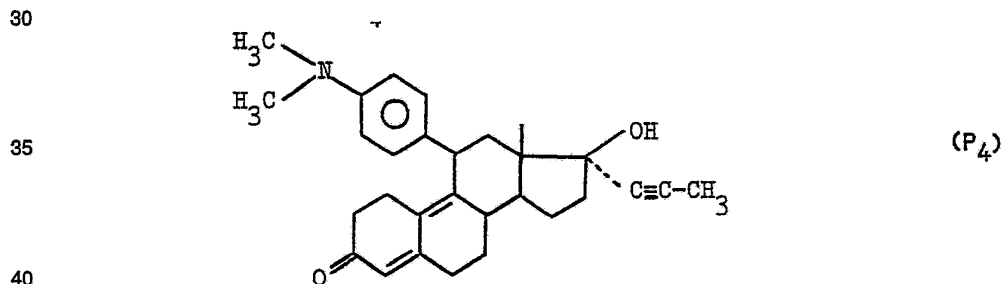


un réactif d'ioduration tel que la N-iodo succinimide en présence d'un sel d'argent tel que le carbonate ou le nitrate d'argent pour obtenir le produit de formule (I_{2C}),

15 d) Pour préparer les produits de formule (I_{2D}):



dans laquelle le trait pointillé indique la présence entre les carbones qui le portent d'une simple liaison ou d'une double liaison (Z), on fait réagir sur le produit de formule (P₄):



de l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur sulfate de baryum partiellement empoisonné par une amine telle que la pyridine ou la triéthylamine pour obtenir comme produit principal le produit de formule (I_{2D}) dans lequel le trait pointillé indique la présence d'une seconde liaison (Z) et comme produit secondaire le produit dans lequel le trait pointillé indique la présence d'une simple liaison.

Le produit P₁ est décrit dans le brevet français 2 566 779, les produits P₂ et P₃ sont décrits dans le brevet européen 0 057 115, le produit P₄ est décrit dans le brevet français 2 497 807. Les produits de formule (I) sont inclus dans la formule générale du brevet européen n° 057 115 sans être, toutefois, décrits dans celui-ci.

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

Exemple 1: 17alpha-(3-chloro 1-propynyl) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy estra 4,9-diène-3-one.

55 800 mg de 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-hydroxy 1-propynyl) estra-4,9-diène-3-one décrite dans le brevet français BF 2 566 779 sont dissous dans 8 ml de tétrahydrofurane et 8 ml de tétrachlorure de carbone. On ajoute 950 mg de triphénylphosphine et agite à 90°C durant 3 heures. Un léger insoluble est filtré et le filtrat est évaporé à sec. On récupère 1,40 g de produit brut. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par le mélange éther de pétrole (Eb: 40-70°C)-Acétate d'éthyle (50/50). On recueille: 420 mg de produit chloré pur, sous forme de solide cristallin F = 238°C.

Spectre IR (CHCl₃):

65 OH 3600 cm⁻¹ C=O conjuguée: 1655 cm⁻¹
C=C conjuguée et aromatique 1612/1562/1518 cm⁻¹

Exemple 2: 11bêta-[(diméthylamino) phényl] 17alpha-(3-fluoro 1-propynyl) 17bêta-hydroxy estro-4,9-dièn-3-one.

313 mg de 17alpha-(3-chloro 1-propynyl) 11bêta-4-(diméthylamino) phényl]17bêta-hydroxy estro-4,9-dièn-3-one sont agités dans 10 ml d'acétonitrile sec avec 600 mg de fluorure de potassium et 600 mg d'éther couronne 18-6, on chauffe à 90°C, sous atmosphère inerte. Après 23 heures de reflux, on évapore le solvant, reprend le résidu à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage à l'eau salée et séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est évaporée. On récupère 322 mg de produit fluo-
 5 ré brut. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 90/10. On recueille 79 mg de produit pur que l'on recristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther isopropylique pour obtenir 55 mg de produit attendu F = 234-235°C.

Spectre IR (CHCl₃)

OH 3600 cm⁻¹ C=O conjuguée: 1655 cm⁻¹
 15 C=C conjuguée + aromatiques 1612/1562/1568 cm⁻¹

Exemple 3: 11bêta-[4-(diméthylamino)phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19 nor 17alpha-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

On dissout 975 mg de 11bêta-[4-(diméthylamino)phényl]17bêta-hydroxy-19-nor 17alpha-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one dans 20 ml d'acétone, ajoute 640 mg de carbonate d'argent puis 450 mg de N-iodosuccinimide. On agite pendant 4 heures, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse à 10% de thiosulfate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau la phase organique, la sèche et évapore à sec. On obtient 1,2 g de produit brut. On chromatographie ce dernier sur silice en éluant
 25 d'abord par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 390 mg de produit attendu et 760 mg de mélange que l'on chromatographie sur silice, élue par un mélange hexane-éther (3-7) pour obtenir 530 mg de produit attendu. On cristallise les 920 mg de produit obtenu dans l'éther et obtient 730 mg de produit (F = 210°C) puis 79 mg de produit supplémentaire à partir des liqueurs mères.

Spectre IR (CHCl₃)

OH 3598 cm⁻¹
 C=C 2174 cm⁻¹
 Diénone 1654 cm⁻¹
 Aromatique 1612/1562/1518 cm⁻¹

Exemple 4 : (E) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-trièn-3-one.

Stade A: (E) (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17bêta-dihydroxy 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-9,20-dièn-3-one.

1) On dissout 1,5 g de (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha, 17bêta-dihydroxy 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 19-nor 17alpha-pregna-9-èn-20-yn-3-one dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre, ajoute 8 ml d'hydru de tributylétain et 300 mg d'azoisobutyronitrile et chauffe au reflux pendant 50 minutes. On concentre sous pression réduite et chromatographie sur silice l'huile résiduaire diluée
 45 dans du chlorure de méthylène. On élue par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3) et recueille 2,96 g de dérivé tributylstannylvinyle intermédiaire.

2) On le dissout dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre, ajoute 900 mg de N-iodosuccinimide. Après 25 minutes de réaction, on verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse à 10% de thiosulfate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec. On empâte le résidu dans l'éther isopropylique au reflux puis glace et essore. On obtient 1,66 g de produit attendu F = 246°C.

Spectre IR (CHCl₃)

OH libre: 3600 cm⁻¹
 OH en 5: 3500 cm⁻¹
 55 Aromatiques: 1613/1517 cm⁻¹.

Stade B: (E) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-trièn-3-one.

On dissout 1,66 g du produit obtenu en A dans 16 ml de méthanol et 16 ml d'acide chlorhydrique 2N. On laisse la solution 1 heure à température ambiante verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de bicarbonate de soude, filtre et redissout le précipité dans du chlorure de méthylène. On sèche la phase organique et évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice élue avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3) et recueille 1,28 g de produit attendu brut. Après dissolution
 65

CH 676 852 A5

dans du chlorure de méthylène, concentration puis cristallisation par addition d'éther on obtient 1,125 g de produit attendu F = 236°C après recristallisation dans l'éthanol.

Spectre IR (CHCl₃)
 Diénone C=O: 1654 cm⁻¹
 C=C: 1612 cm⁻¹
 Aromatique: 1518 cm⁻¹
 OH: 3600 cm⁻¹

Exemple 5: (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-trièn-3-one.

Stade A: (Z) (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17bêta-dihydroxy 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 21-tributylstannyl 19-nor 17alpha-pregna-9,20-dièn-3-one.

On dissout 477 mg de (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha,17bêta dihydroxy 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 19-nor 17alpha-pregna-9-en-20-yn-3-one dans 5 ml d'hexaméthylphosphorotriamide, ajoute 2,6 ml d'hydruure de tributyl étain sous atmosphère inerte et chauffe à 70°C pendant 25 heures. On refroidit, dilue à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau la phase organique, la sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice, élue avec un mélange éther de pétrole (eb: 40-70°C) éther (6-4) et recueille 214 mg d' isomère E, 135 mg de mélange des isomères E et Z et 346 mg de l'isomère (Z) attendu.

Stade B: (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-trièn-3-one.

On dissout 1,47 g de l'isomère (Z) obtenu comme en A dans 30 ml de tétrahydrofuranne, ajoute en agitant 520 mg de N-iodosuccinimide. Après 30 minutes à température ambiante on verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau la phase organique, sèche et concentre à sec. On ajoute au résidu obtenu 10 ml de méthanol avec 10 ml d'acide chlorhydrique 2N et laisse réagir pendant 1 heure. On alcalinise avec une solution de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau la phase organique, la sèche puis concentre à sec pour obtenir 1,36 g de produit brut. On chromatographie le résidu sur silice, élue par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle et sépare 600 mg de produit attendu. F = 178°C après cristallisation dans l'éther.

Spectre IR (CHCl₃)
 Région C=O: 1650 cm⁻¹
 C=C: 1612 cm⁻¹
 Aromatique: 1518 cm⁻¹
 OH: 3590 cm⁻¹ et 3540 cm⁻¹

Exemple 6: (Z) 11bêta-[4(diméthylamino)phényl]17bêta-hydroxy 17alpha [(Z) 1-propényl]estra-4,9-dièn-3-one (produit A) et 11bêta-[4-diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-propyl estra-4,9-dièn-3-one (produit B).

1 g de 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-(1-propényl) estra-4,9-dièn-3-one est dissous dans 50 cm³ d'éthanol et 1 cm³ de triéthylamine et on ajoute 75 mg d'hydroxyde de palladium à 10% sur sulfate de baryum. On hydrogène le mélange à température ordinaire et arrête après absorption de 55 cm³ d'hydrogène. On filtre le catalyseur rince à l'éthanol puis évapore les solvants. On recueille 1,076 g de produit brut que l'on chromatographie sur colonne de silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle: 70-30). On obtient successivement:

– 92 mg de (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha[(Z) 1-propényl] estra-5(10)-en-3-one (Rf: 0,40),
 – 568 mg de (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1-propényl] estra-4,9-dièn-3-one (Rf: 0,27) (produit A),
 – 59 mg de 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-propyl estra-4,9-dièn-3-one (Rf: 0,24) (produit B).

Constantes physico-chimiques du produit A.

Analyse: C₂₉H₃₇NO₂ = 431,63
 Calcule: C% 80,70 H% 8,64 N 3,25
 Trouve: 80,34 8,7 3,2
Spectre IR (CHCl₃)
 OH à 3608 cm⁻¹
 C=O et C=C conjugués 1654/1612 cm⁻¹

Aromatique: 1580/1518 cm^{-1}

Spectre U.V (Et OH)

Max 258 nm = 17900

Max 303 nm = 22700

5 + HCl 0,1N max = 301 nm 21300

Constantes physico-chimiques du produit B.

Spectre IR (CHCl_3)

10 OH à 3615 cm^{-1} C=O/C=C conjugués 1654/1612 cm^{-1}

Aromatique 1560/1518 cm^{-1}

Exemple 7: 17alpha-(3-bromo 1-propynyl) 11bêta-4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one.

15 600 mg de 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-(3-hydroxy 1-propynyl) estra-4,9-dièn-3-one sont dissous dans 6 ml de chlorure de méthylène avec 491 mg de tétrabromure de carbone. La solution est refroidie à -10°C . On y ajoute alors goutte à goutte une solution de 531 mg de triphénylphosphine dans 3 ml de chlorure de méthylène. Le mélange est agité durant 20 minutes à -10°C . On le dispose alors tel quel sur une colonne de 15 g de silice et l'on élue avec le mélange Ether de pétrole (Eb 40–70°C)/Acétate d'éthyle 50/50. On recueille 384 mg de produit bromé pur sous forme de solide cristallisé.

Compositions pharmaceutiques.

25 On a préparé des comprimés répondant à la formulation suivante:

– Produit de l'exemple 6 (Produit A) 200mg

– Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 350mg.

(Détail de l'excipient: talc, amidon, stéarate de magnésium).

30 Composition vétérinaire.

On a préparé une solution injectable répondant à la formulation suivante:

– Produit de l'exemple 6 (Produit A) 100mg

– Ethanol 0,3 ml

35 – Huile d'arachide q. s.p. 3ml.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

I/ Etude de l'activité des produits de l'invention sur les récepteurs hormonaux:

40 Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine:

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

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat:

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

65

Calcul de l'affinité relative de liaison:

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

- 5 On trace les 2 courbes suivantes: le pourcentage de l'hormone tritiée en $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.
- 10 On détermine la droite d'équation

$$15 \quad I_{50} = \left(\frac{B}{T} \text{ max} + \frac{B}{T} \text{ min} \right) / 2$$

20 $\frac{B}{T} \text{ max}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

25 $\frac{B}{T} \text{ min}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide ($2500 \cdot 10^{-9}M$).

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

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

$$35 \quad ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$$

40 Les résultats obtenus sont les suivants:

Produits des exemples Temps d'incubation à 0°C	Progestogène		Glucocorticoïde	
	2 H	24H	4 H	24 H
45 1	72	286	139	159
5	41	184	145	113
6 (produit A)	96	491	147	115

Activité abortive chez la chienne.Préparation de la solution du produit à étudier

55 On dissout 250 mg de produit à étudier dans 1 ml de chlorure de méthylène puis on dilue 1 ml de cette solution dans l'huile de Sesame jusqu'à l'obtention de 250 ml de solution finale.

On détermine par échographie l'état de gestation de chiennes âgées de 16 mois à 4 ans et on note la durée de gestation qui s'étend de 25 à 40 jours.

60 On administre le produit à étudier en solution correspondant à la préparation ci-dessus par voie sous-cutanée à la dose de 5 mg/kg et on effectue 2 injections à 24 heures d'intervalle.

On effectue une échographie de contrôle 3 à 10 jours après la dernière injection.

3 jours après l'injection du produit de l'exemple 6 (produit A), on constate un avortement dans 66% des cas.

65 10 jours après l'injection du produit de l'exemple 6 (produit A), on constate un avortement complet sur tous les animaux du groupe.

Activité abortive chez la lapine.

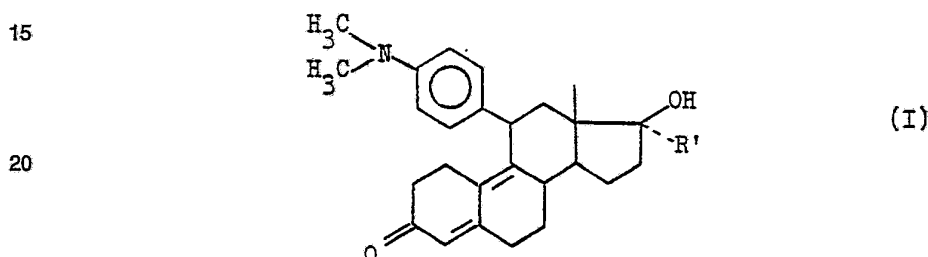
Des lapines reçoivent 10 jours après saillies, une injection par voie sous-cutanée, du produit à étudier en solution correspondant à la préparation ci-dessus, à la dose de 4 mg/kg et 5 mg/kg.

10 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés et on note le nombre d'avortements constatés à l'autopsie.

On constate un avortement complet sur tous les animaux du groupe avec le produit de l'exemple 6 (produit A) administré à la dose de 4 mg/kg et à la dose de 5 mg/kg.

Revendications

1. Composés de formule (I) :



25 dans laquelle R' représente un radical propyle, un radical propényle, un radical iodoéthényle, un radical iodoéthynyle ou un radical $-C\equiv C-CH_2Hal_1$ dans lequel Hal_1 représente un atome de chlore, de fluor ou de brome, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

2. L'un quelconque des composés de formule (I) selon la revendication 1, dont les noms suivent:

- 30 – la 17alpha-(3-chloro 1-propynyl) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy estra-4,9-diène-3-one,
 – la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(3-fluoro 1-propynyl) 17bêta-hydroxy estra-4,9-diène-3-one,
 – la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9-diène-20-yn-3-one,
 35 – la (E) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-triène-3-one,
 – la (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-triène-3-one,
 – la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1-propényle] estra-4,9-diène-3-one,
 40 – la 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-propyl estra-4,9-diène-3-one et
 – la 17alpha-(3-bromo 1-propynyl) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy estra-4,9-diène-3-one ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

3. La 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(3-fluoro 1-propynyl) 17bêta hydroxy estra-4,9-diène-3-one comme composé selon la revendication 1.

45 4. La (Z) 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 21-iodo 19-nor 17alpha-pregna-4,9,20-triène-3-one comme composé selon la revendication 1.

5. La 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1-propényle] estra-4,9-diène-3-one) comme composé selon la revendication 1.

6. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5, pharmaceutiquement acceptables, comme médicaments.

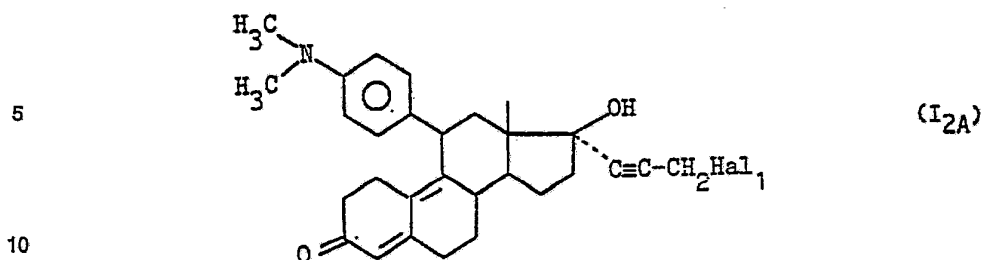
7. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, pharmaceutiquement acceptables, comme médicaments vétérinaires.

8. La 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-[(Z) 1-propényle] estra-4,9-diène-3-one selon la revendication 7, comme médicament.

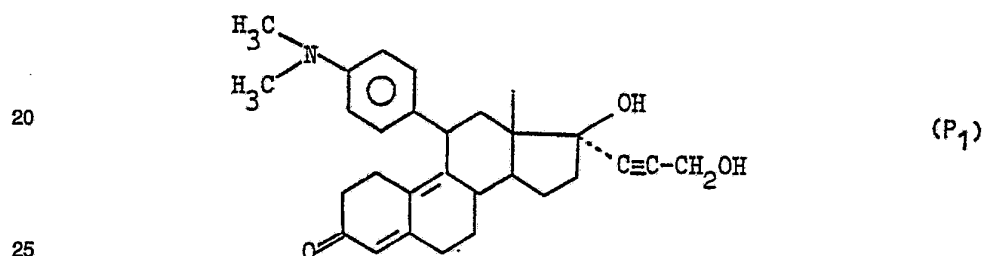
9. Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé défini à la revendication 6.

10. Compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire renfermant comme principe actif au moins un composé défini à la revendication 7 ou 8.

11. Procédé de préparation des composés de formule (I_{2A}) selon la revendication 1:

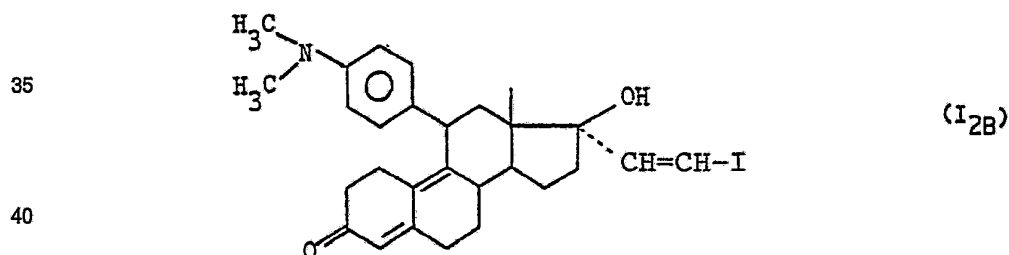


formule dans laquelle Hal₁ représente un atome de brome, de chlore ou de fluor, caractérisé en ce que l'on fait agir un réactif de bromuration ou de chloruration en présence d'un solvant sur un composé de formule (P₁):

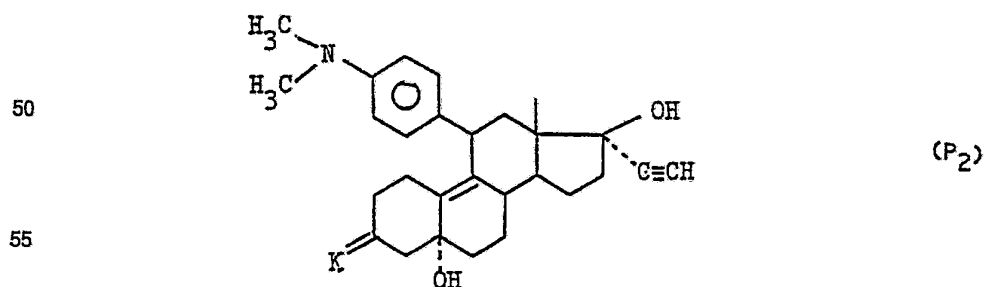


pour obtenir le composé de formule (I_{2A}) dans laquelle Hal₁ représente un atome de brome ou de chlore, puis fait agir sur ce composé un réactif d'échange du brome ou du chlore par le fluor en présence d'éther 18-couronne 6 dans l'acétonitrile.

30 12. Procédé le préparation des composés de formule (I_{2B}) selon la revendication 1:



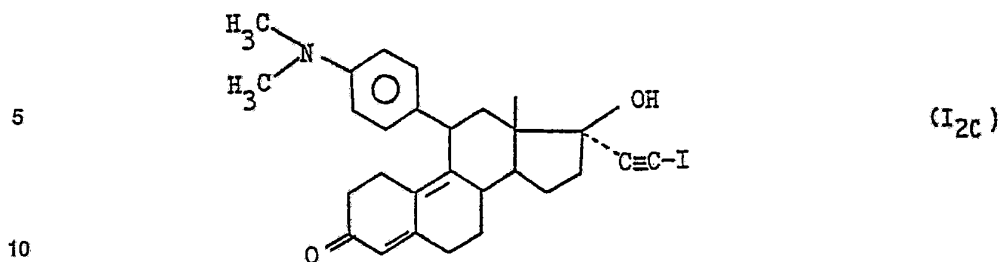
45 formule dans laquelle la double liaison est de configuration E ou Z, caractérisé en ce que l'on fait agir sur un produit de formule (P₂):



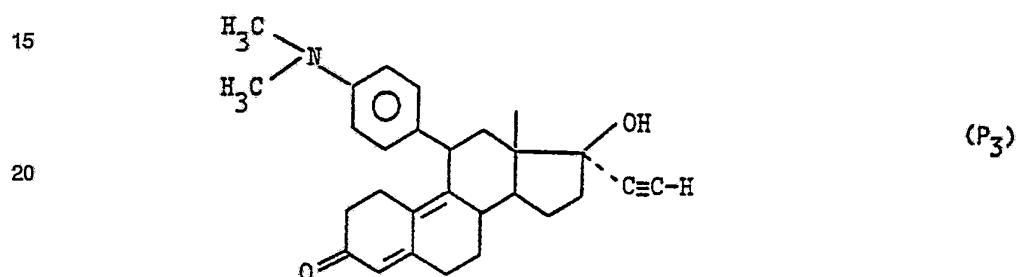
60 dans laquelle K représente un groupe cétonique protégé, un agent réducteur soit dans des conditions radicalaires pour obtenir une double liaison E, soit dans un solvant polaire aprotique pour obtenir une double liaison Z, puis un agent d'ioduration et l'on effectue ensuite l'élimination du groupe protecteur.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I_{2C}) selon la revendication 1;

65

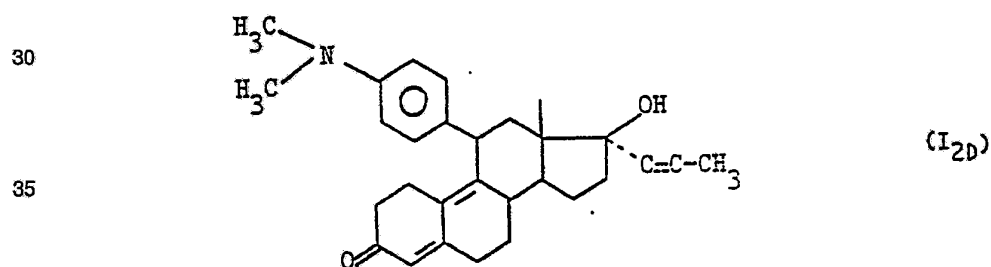


caractérisé en ce que l'on fait agir, sur un produit de formule (P₃):

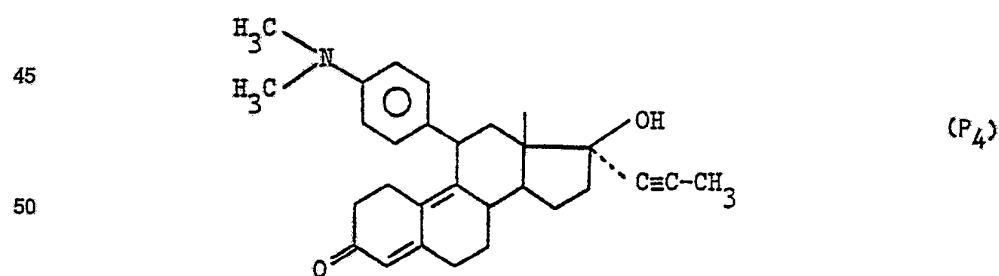


25 un réactif d'ioduration en présence d'un sel d'argent.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I_{2D}) selon la revendication 1:



40 formule dans laquelle le trait pointillé indique la présence entre les carbones qui le portent d'une simple liaison ou d'une double liaison (Z), caractérisé en ce que l'on fait réagir sur le produit de formule (P₄):



55 de l'hydrogène en présence d'un catalyseur, pour obtenir comme produit principal le produit de formule (I_{2D}) dans lequel le trait pointillé indique la présence d'une seconde liaison (Z) et comme produit secondaire le produit dans lequel le trait pointillé indique la présence d'une simple liaison.

60

65