

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 01887

(54) Nouveaux composés 3-hydroxy ou 3-acyloxy 1,3,5(10)-estratriène-17 β -oxycarbonylméthyle et leur application en thérapeutique.

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

(22) Date de dépôt..... 30 janvier 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 14 août 1978, 4 demandes, n°s 98796/1978, 98797/1978, 98798/1978 et 98799/1978, 4 septembre 1978, n° 108290/1978, 8 décembre 1978, n° 152176/1978, 14 décembre 1978, n° 154842/1978 et 29 mai 1979, n° 66496/1979.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 34 du 21-8-1981.

(71) Déposant : KUREHA KAGAKU KK, société de droit, résidant au Japon.

(72) Invention de : Kiro Asano, Humio Tamura, Hiromitsu Tanaka et Satoru Enomoto.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

2° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 10 août 1979 de la demande de brevet initiale n° 79 20546 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux.

Plus particulièrement, ces dérivés résultent de la modification d'un médicament antitumoral afin d'améliorer son
5 effet antitumoral et d'abaisser sa toxicité par liaison dudit médicament antitumoral à un dérivé d'acide carboxylique d'une hormone stéroïde spécifique.

Lorsqu'on administre et transfère des médicaments dans des organes et tissus du corps, le taux du médicament
10 transféré dans les organes ou cellules malades est remarquablement faible, alors que le taux du médicament décomposé ou excrété sans avoir atteint les organes ou cellules malades est remarquablement grand. La plupart des médicaments antitumoraux connus détruisent les cellules tumorales ou cancé-
15 reuses en endommageant également fortement les cellules normales. Par suite, il est difficile d'administrer les médicaments antitumoraux connus pendant une longue durée et il est difficile de détruire complètement les cellules tumorales ou cancéreuses.

20 Par suite, un médicament antitumoral qui n'attaque seulement de façon sélective que les cellules tumorales ou cancéreuses devait constituer un moyen remarquablement efficace en thérapeutique.

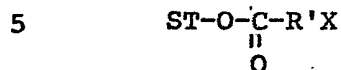
La demanderesse a fait des recherches pour trouver une
25 méthode permettant à la substance physiologiquement active d'atteindre les organes ou cellules visés. Elle a trouvé en conséquence que les dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux obtenus en liant une substance physiologiquement active, en particulier, un médicament antitumoral à un dérivé d'hormones
30 stéroïdes, sont remarquablement efficaces dans le but précité.

Selon un objectif de l'invention, on propose une méthode pour améliorer l'effet antitumoral et abaisser la toxicité en modifiant ledit médicament antitumoral par un dérivé particulier d'hormones stéroïdes.

35 Selon un autre objectif de l'invention, on propose un procédé pour lier sélectivement un groupe réactif modifié ou non modifié d'un médicament antitumoral à un dérivé spécifique d'hormones stéroïdes.

Les objectifs précités ainsi que d'autres sont atteints

selon l'invention procurant des dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux permettant d'attaquer sélectivement des cellules tumorales ou cancéreuses, qui sont obtenus en liant le groupe X d'un dérivé d'hormones stéroïdes répondant à la formule



dans laquelle ST représente un fragment stéroïde présentant le squelette hydrocarboné d'un cyclopentanophénanthrène, tel que le squelette hydrocarboné du gonane, de l'oestrane ou de l'androstane qui est relié au groupe carboxyle par estérification d'un groupe OH du noyau D, avec un groupe carboxyle ; R' représente un groupe alkylène en C₁ - C₃ et X représente un atome d'halogène, un groupe amino, un groupe hydroxyle, un groupe carboxyle ou l'un de leurs sels, avec un groupe réactif modifié ou non modifié d'un agent antitumoral en formant ainsi un groupement de liaison par l'intermédiaire de -O-, -COO-, -CONH-, -NH- ou -N-.

Les dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux de l'invention (désignés ci-après en tant que dérivés antitumoraux) sont des composés obtenus en liant une hormone stéroïde particulière (celle-ci se fixant sélectivement sur des cellules particulières) à un médicament antitumoral (ce dernier détruisant les cellules particulières) par l'intermédiaire d'un groupement de liaison. Par suite, le dérivé antitumoral de l'invention fait parvenir sélectivement un médicament antitumoral véhiculé par une hormone stéroïde à une cellule réceptrice d'hormones stéroïdes, en détruisant ainsi sélectivement des organes et cellules de tissus du corps, récepteurs d'hormones stéroïdes particulières.

Les combinaisons des hormones stéroïdes particulières et de la substance physiologiquement active comme agent antitumoral peuvent être maniées aisément par des personnes versées dans l'art médical.

Les cellules réceptrices d'hormones stéroïdes sont bien connues. Par ailleurs, les relations entre les médicaments antitumoraux et les cellules tumorales ou cancéreuses sont également bien connues par de nombreuses données cliniques et données pharmacologiques.

Les hormones stéroïdes sont de préférence des composés

possédant le squelette carboné du cyclopentanophénanthrène et un groupe OH sur le noyau D, en particulier des stéroïdes présentant le squelette carboné du cyclopentanophénanthrène ayant jusqu'à 35 atomes de carbone (y compris les substituants) tels que le squelette hydrocarboné du gonane, de l'oestrane ou de l'androstane, et présentant un groupe OH sur le noyau D, en particulier en position 17.

Les substituants convenables comprennent des groupes alkyle, tels qu'un groupe méthyle et éthyle, des atomes d'halogène tels que des atomes de chlore, brome et iode, un groupe éthynyle, un groupe hydroxyle, un groupe cétone, un groupe acyle tel qu'acétoxy, un groupe propionyloxy, un groupe alkoxy, un groupe benzoïloxy ou une double liaison dans ledit squelette. Le substituant peut être introduit jusqu'à 4 positions, en particulier en position 3. Les isomères sous la forme des positions α , β se trouvent également inclus.

Des hormones stéroïdes convenables comprennent les suivantes :

- 20 1,3,5(10)-oestratriène-3,17 β -diol(3,17 β -oestratriène) ;
- 1,3,5(10)-oestratriène-3,17 α -diol(3,17 α -oestratriène) ;
- 3,17 β -dihydroxy-1,3,5(10)-oestratriène-16-one(16-céto-oestradiol) ;
- 1,3,5(10)-oestratriène-3-16 α ,17 β -trio(oestratriol) ;
- 25 1,3,5(10)-oestratriène-3-16 β ,17 β -triol(16-épi-oestriol) ;
- 1,3,5(10)-oestratriène-3,16 α ,17 α -triol(17-épi-oestriol) ;
- 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-acétate ;
- 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-propionate
- 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-benzoate ;
- 30 17 α -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-benzoate ;
- 16 α ,17 β -dihydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-benzoate ;
- 16 α -méthyl-3-méthoxy-1,3,5(10)-oestratriène-16 β ,17 β -diol ;
- 17 β -hydroxy-4-androstén-3-one(testostérone) ;
- 17 β -hydroxy-17 α -méthyl-4-androstén-3-one(méthyltestoestérone)
- 35 9 α -fluoro-11 β ,17 β -dihydroxy-17 α -méthyl-4-androstén-3-one
- (fluoxytestérone) ;
- 17 β -hydroxy-17 α -méthyl-5 β -androstén-3-one(oxandrostène)
- 17 β -hydroxy-5 α -androstén-3-one(androstanone) ; et
- 17 β -hydroxy-17 α -méthyl-1,3,5(10)-oestratrién-3-one(méthyl-

oestrénone).

Les dérivés desdites hormones stéroïdes dont le groupe OH en position 3 est converti en un groupe acyle tel qu'acétoxy, propionyloxy ou benzoxyloxy sont particulièrement préférables. On peut aisément effectuer la conversion en faisant réagir le groupe OH en position 3 de l'hormone stéroïde avec un halogénure d'acyle.

On convertit l'hormone stéroïde ou son dérivé acylé en dérivé présentant le groupe $-O-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{R}'\text{X}$ avant de le lier au mé-
dicament antitumoral. La position dans laquelle le groupe $-O-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{R}'\text{X}$ est introduit doit être choisie de façon à préserver la position active de l'hormone stéroïde et c'est sur le noyau D suivant la nomenclature des stéroïdes.

On peut obtenir le dérivé d'hormone stéroïde en faisant agir un agent de liaison avec l'hormone stéroïde ou son dérivé. L'agent de liaison ne doit pas entraîner une toxicité. L'agent de liaison constituant une liaison ester réagit avec le groupe OH du noyau D de l'hormone stéroïde.

L'agent de liaison peut être un composé répondant à la formule $\text{X}'(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 4 et X' est un atome d'halogène (Br, Cl), tel que l'acide α -monochloroacétique, l'acide α -monobromoacétique, l'acide β -monobromopropionique et l'acide monobromobutyrique ; un composé répondant à la formule $\text{X}'(\text{CH}_2)_n\text{COX}''$ dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 4, X' est un atome d'halogène (Br, Cl) et X'' est un atome d'halogène (Br, Cl) tel que le chlorure de α -monochloroacétyle et le bromure de α -monobromoacétyle ; un composé répondant à la formule

$\text{OH}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ou $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ tel que l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide glutarique, l'acide adipique, l'acide glycolique, un de leurs halogénures d'acyle ou anhydrides d'acides ; ou un composé répondant à la formule $\text{HN}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ tel que l'acide α -aminoacétique et l'acide β -aminopropionique ; ou le succinate de méthyle ou le glutarate de méthyle.

Par ailleurs, le groupe X de l'agent de liaison est

réactif vis-à-vis du groupe réactif du médicament antitumoral, ledit groupe X devant être choisi de façon à obtenir aisément les dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux. Pour le choix de X, une personne versée dans la technique peut
 5 choisir un groupe qui est hautement réactif vis-à-vis du groupe réactif du médicament antitumoral ou de son groupe convertible.

Il est également possible de faire réagir l'agent de liaison avec le médicament antitumoral, puis de faire réagir
 10 le médicament antitumoral modifié avec le groupe OH du noyau D de l'hormone stéroïde.

L'invention vise à transférer efficacement le médicament antitumoral aux cellules tumorales ou cancéreuses. On peut choisir les médicaments antitumoraux utiles dans le cadre de l'invention parmi les médicaments antitumoraux connus.
 15

Les médicaments antitumoraux convenables pour être utilisés conformément à l'invention, sont décrits ci-après suivant une certaine classification.

(A) Agents alkylants :

20 (I) type moutardes à l'azote :

p-[bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phénylalanine ;

5-bis(2-chloroéthyl)amino-2,4-dioxo-pyrimidine; N,N-bis(2-chloroéthyl)diamide de l'ester N',O-propylène phosphorique; Chlorhydrate de tris(2'-chloroéthyl)-amine ;

25 N-(2-chloroéthyl), N'-(2-chloroéthyl)diamide de l'ester N',O-propylène phosphorique ; et 4-hydroperoxy-isophosphamide.

(II) Ethylèneimines :

2,4,6-triéthylèneimino-s-triazine ;

30 N,N',N''-triéthylène-thiophosphoramide ;

2,3,5-tris-éthylèneimino-1,4-benzoquinone ; et

2,5-bis(1-aziridinyl)-3-(2-carbamoyloxy-1-méthoxyéthyl)-6-méthyl-1,4-benzoquinone.

(III) Nitrosourées :

35 1,3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosourée ;

1-(2-chloroéthyl)-3-(4-méthylcyclohexyl)-1-nitrosourée ; chlorhydrate de 1-(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)-

méthyl-3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosourée ;

2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-désoxy-D-glucopyranoside

méthyl-2- N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido -2-désoxy-D-glucopyranoside ; et

1-(2-chloroéthyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourée.

(B) Antimétabolites :

- 5 Acide 4-aminoptéroyl-glutamique ;
Acide 4-amino-N¹⁰-méthylptéroyl-glutamique ;
6-mercaptopurine ;
6-mercaptopurineriboside ;
2-amino-6-hydroxy-8-azapurine ;
10 o-diazoacétyl-L-sérine ;
6-diazo-5-oxo-L-norleucine ;
5-fluorouracile ;
5-fluorouridine ;
5-fluoro-2'-désoxyuridine ;
15 1-(2'-tétrahydrofuryl)-5-fluorouracile ;
cytosinearabinoside ;
N⁴-acyl-cytosinearabinoside ;
Chlorhydrate de 2,2'-anhydro-1-β-arabinofuranocylcyto-
sine ;
20 1-(5-fluoro-1H-2-oxo-pyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuro-
nate de méthyle ; et
5-azacytidine.

(C) Antibiotiques :

- Mitomycine C,
25 Bléomycine A₂,
Daunorubicine, Doxorubicine,
Sarcomycine,
Rubidazone.

(D) Produits antitumoraux naturels

- 30 Vincristine,
Vinblastine,
Mytansine,
VP-16,
VM-26.
35 On décrit ci-après les conditions typiques utilisées
dans les réactions.

On fait réagir l'agent de liaison avec le groupe OH du noyau D de l'hormone stéroïde en présence ou en l'absence d'un catalyseur dans un solvant tel que le tétrachlorure de carbone

le chloroforme, le tétrahydrofuranne, le diméthylsulfoxyde (DMSO), le diméthylformamide (DMF), la pyridine et l'acétone. La température de réaction s'étend couramment dans l'intervalle de -50°C à 200°C, de préférence de -20°C à 100°C. La
5 durée de réaction s'étend couramment dans l'intervalle d'une demi-heure à 48 heures, de préférence de 1 à 24 heures.

Les catalyseurs peuvent être choisis parmi des acides tels quel l'acide p-toluènesulfonique, et des amines telles que la pyridine et la triéthylamine.

10 On fait réagir les médicaments antitumoraux avec le produit réactionnel ainsi obtenu, en présence ou en l'absence d'un catalyseur dans un solvant tel que le DMSO, le DMF, l'éther, la pyridine, le toluène, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le tétrahydrofuranne (THF).

15 La température de réaction s'étend couramment dans l'intervalle de -20°C à 100°C, de préférence de -10°C à 80°C. Le temps de réaction s'étend couramment dans l'intervalle de 2 à 100 heures.

On purifie le produit résultant en obtenant les dérivés
20 d'hormones stéroïdes antitumoraux.

Le catalyseur peut être la triéthylamine, BF_3 ou des acides tels que l'acide paratoluènesulfonique.

On peut également préparer le même composé en faisant réagir l'agent de liaison avec le médicament antitumoral,
25 puis en faisant réagir le produit réactionnel ainsi obtenu avec un groupe OH du noyau D de l'hormone stéroïde en formant une liaison ester.

Les préparations desdits produits seront mieux comprises dans les exemples suivants qui ne montrent seulement que
30 certains modes de mise en oeuvre, les conditions des réactions pouvant être modifiées.

On confirme la structure des dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux résultants, conformes à l'invention, entre autres par le spectre IR, la spectrométrie de masse, l'ana-
35 lyse élémentaire et le point de fusion.

On a en outre confirmé par des essais portant sur la toxicité aiguë, sur la fonction de fixation dans des cellules tumorales ou cancéreuses et sur l'effet antitumoral, que les dérivés d'hormone stéroïde antitumoraux de l'invention ont

une toxicité remarquablement basse, une excellente fonction de fixation dans les cellules tumorales ou cancéreuses et un excellent effet antitumoral.

Les dérivés d'hormone stéroïde antitumoraux de l'invention ont une toxicité remarquablement plus faible par comparaison avec les médicaments antitumoraux connus. La raison n'en est pas comprise en l'état actuel des connaissances et nécessite des études complémentaires. On considère que ces effets sont favorisés par un certain mécanisme inconnu accompagnant l'effet médical fondé sur le concept classique du récepteur.

On peut envisager l'utilisation des dérivés d'hormone stéroïde antitumoraux de l'invention pour obtenir des effets antitumoraux divers suivant les types de médicaments antitumoraux utilisés, ceci pour traiter le cancer utérin, le cancer du sein, le carcinome prostatique, le carcinome de la thyroïde, le cancer de l'estomac, le cancer du rectum, le carcinome laryngé, le carcinome de l'oesophage, le cancer du poumon, le cancer de la peau, le leucosarcome, le cancer du pancréas, la lymphogranulomatose maligne, les tumeurs de la vessie, le sarcome de l'ovaire, les tumeurs du cerveau, le cancer villeux et le granulome malin.

Pour l'utilisation des dérivés d'hormone stéroïde antitumoraux de l'invention, comme médicaments en thérapeutique, on peut préparer des compositions médicinales en vue de leur administration par les méthodes classiques pour les agents antitumoraux connus.

On peut transformer les dérivés d'hormone stéroïde antitumoraux de l'invention en formes d'administrations dosées, notamment en forme désirable pour l'injection, l'administration par voie orale, l'administration intravaginale ou l'administration par voie locale. Lorsqu'on les met sous des formes solides pour une administration orale, telles que des comprimés, pillules, granules, poudres, capsules, il est possible d'adjoindre à la préparation un liant, un agent diluant, une charge, un lubrifiant, un agent tensio-actif ou un agent de délitement. Lorsqu'on les met sous des formes liquides, en vue d'une administration orale, les préparations peuvent être constituées par une suspension aqueuse, une suspension

huileuse, une solution, un sirop ou un mélange à agiter. Lorsqu'on les met sous forme de suppositoires, les préparations peuvent être réalisées en utilisant une base hydrophobe ou hydrophile et un stabilisant, un agent de délitement ou
5 un agent colorant. Lorsqu'on les met sous forme de solutés injectables, on peut ajouter aux préparations une solution aqueuse, un solubilisant, un agent nutritif, un stabilisant, un agent tensio-actif. Pour maintenir ou améliorer l'effet médical, on peut incorporer comme désiré, une base, un acide
10 ou un sel.

On peut préparer lesdites compositions en incorporant l'ingrédient actif au taux de 0,001 - 90 % en poids, de préférence 0,01 - 60 % en poids.

On peut administrer les préparations dosées contenant
15 les dérivés d'hormone stéroïde antitumoraux de l'invention par administration orale, adsorption percutanée, injection intramusculaire, injection intrapéritonéale, injection intraveineuse, injection intrarectale, administration locale et injection sous-cutanée.

20 La dose de dérivé d'hormone stéroïde antitumoral de l'invention est comprise dans l'intervalle d'environ 0,01 à 50 mg/kg/jour/(personne) dans l'administration orale et elle est comprise dans l'intervalle d'environ 0,001 à 20 mg/kg/jour/(personne) dans le cas de l'injection intraveineuse.

25 Les dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux de l'invention ont les caractéristiques suivantes.

(1) Lorsque le cancer se forme dans un tissu présentant son récepteur, le produit attaque sélectivement les cellules tumorales ou cancéreuses du tissu de façon à détruire les-
30 dites cellules tumorales ou cancéreuses. Ainsi, ledit produit est efficace pour une faible dose d'administration seulement.

(2) Le produit entraîne des effets secondaires inférieurs par comparaison avec ceux qui résultent de l'administration des médicaments antitumoraux connus. Ainsi, il peut
35 être administré pendant un temps prolongé et, par suite, on peut détruire complètement les cellules tumorales et cancéreuses.

(3) L'hormone stéroïde utilisée comme composant porteur ou véhiculeur dans le dérivé d'hormone stéroïde antitumoral

présente une composition structurale unique dont l'activité physiologique est clairement connue. Ainsi, le produit peut être administré sans aucune crainte.

(4) La structure et l'activité du composant antitumoral du dérivé d'hormone stéroïde antitumoral de l'invention sont déjà connues. Ainsi, c'est également sans aucune crainte que l'on peut administrer le produit.

(5) On peut analyser le récepteur des cellules tumorales ou cancéreuses. On peut choisir de façon correspondante, l'hormone stéroïde ou son dérivé comme composant véhiculeur du dérivé d'hormone stéroïde antitumoral. On peut envisager la thérapeutique de divers cancers par un choix du composant véhiculeur.

(6) On peut administrer le dérivé d'hormone stéroïde antitumoral par une forme dosée classique d'administration, telle que pour une administration orale, une injection ou une forme en suppositoires.

(7) Les produits de l'invention ont d'excellentes caractéristiques et apportent ainsi leur haute contribution au bien-être humain, ainsi qu'au progrès de la médecine.

Dans un autre domaine d'application, les produits de l'invention sont également efficaces comme stabilisants pour hauts polymères, en particulier des polyoléfinés.

L'invention sera illustrée ci-après avec plus de détails par des exemples toutefois nullement destinés à limiter ladite invention dans son cadre et son esprit.

EXEMPLE 1 :

(1-1)

Préparation du 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -
monobromoacétate

On dissout 10 g de 1,3,5(10)-oestratriène-3,17 β -diol dans 400 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre, puis on y ajoute 8,8 g de pyridine.

A la solution résultante, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 22,5 g de bromure de monobromoacétyle dans 74 g de tétrachlorure de carbone, à une température d'environ -5°C à -7°C. On abandonne le mélange pendant une nuit. Après la réaction, on sépare par filtration le précipité résultant. On chasse le solvant par distillation à partir du filtrat. On

dissout le résidu dans de l'éther et on le recristallise à partir d'éther en obtenant le 3,17 β -bis(monobromoacétate) de 1,3,5(10)-oestratriène-3,17 β -diol. On dissout 2 g du produit dans 900 ml de méthanol et on refroidit la solution à -5°C.

- 5 On ajoute goutte-à-goutte à la solution résultante, une solution de 0,24 g de K₂CO₃ dans 20 ml d'eau. Après la réaction pendant 30 minutes, on ajoute 1000 ml d'eau et on sépare et sèche le précipité résultant.

- 10 Les résultats de l'analyse élémentaire, le point de fusion et le spectre IR sont les suivants :

Analyse élémentaire :

	C	H	Br
Trouvé (%)	61,0	6,5	20,1
Calculé (%)	61,07	6,41	20,33

- 15 Point de fusion : 182 - 183°C

Spectre IR : Tableau II

(1-2) Préparation du 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monobromopropionate

- 20 On dissout 2,0 g de 1,3,5(10)-oestratriène-3,17 β -diol dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis on y ajoute 2 g d'acide paratoluènesulfonique monohydraté comme catalyseur de réaction, puis on ajoute 2,2490 g d'acide monobromopropionique avant de porter le mélange au reflux à 80°C pendant environ 16 heures. Après la réaction, on évapore le solvant sous
- 25 vide à la température ambiante. On ajoute le résidu dans de l'eau et on le lave 3 à 4 fois avec de l'eau (environ 1000 ml à chaque fois) pour éliminer l'acide par un toluène sulfonique. On sépare le précipité par filtration et on le sèche sous
- 30 vide dans un dessiccateur en obtenant 2,42 g d'un produit (rendement 80,90 %). On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne avec un mélange de solvants en prenant le cyclohexane et l'acétate d'éthyle dans le rapport de 50 :30 en volumes. Les résultats de l'analyse élémentaire et le point de fusion sont les suivants.

- 35 Analyse élémentaire :

	C	H	Br
Trouvé (%)	61,2	6,5	20,0
Calculé (%)	62,4	6,64	19,66

Point de fusion : 114 - 117°C

(1-3) Préparation du 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monochloropropionate

- On dissout 2,0 g de 1,3,5(10)-oestratriène-3-17 β -diol dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre, puis on y ajoute
- 5 2,0 g d'acide paratoluènesulfonique monohydraté comme catalyseur de réaction et ensuite, on ajoute 3 g d'acide monochloropropionique avant de porter le mélange au reflux à 180°C pendant environ une nuit. Après la réaction, on évapore le solvant sous vide à la température ambiante. On ajoute le résidu
- 10 dans de l'eau et on le lave trois fois avec de l'eau (environ 100 ml à chaque fois) pour éliminer l'acide paratoluènesulfonique. On sépare le précipité par filtration et on le sèche sous vide dans un dessiccateur en obtenant 2,5 g du produit brut. On purifie le produit brut par recristallisation
- 15 à partir d'éther éthylique en obtenant des cristaux.

Les résultats de l'analyse élémentaire et le point de fusion sont les suivants :

Analyse élémentaire

		C	H	Cl
20	Trouvé (%)	68,5	7,5	9,5
	Calculé (%)	69,5	7,45	9,79
	<u>Point de fusion :</u>	120 - 125°C		

(1-4) Préparation du 3-hydroxy-1,
3,5(10)-oestratrién-17 β -monochloroacétate.

- 25 On dissout 2,0 g de 1,3,5(10)-oestratriène-3,17 β -diol dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre, puis on y ajoute 2,0 g d'acide paratoluènesulfonique monohydraté comme catalyseur de réaction, et ensuite, on ajoute 2,6 g d'acide monochloroacétique avant de porter le mélange au reflux à 80°C
- 30 pendant une nuit. Après la réaction, on évapore le solvant sous vide. On lave le résidu trois fois avec de l'eau (environ 100 ml à chaque fois) pour éliminer l'acide paratoluènesulfonique. On sépare le précipité par filtration et on le sèche sous vide dans un dessiccateur en obtenant 2,5 g d'un
- 35 produit brut. On purifie le produit brut par recristallisation à partir d'éther éthylique en obtenant des cristaux.

Les résultats de l'analyse élémentaire et le point de fusion sont les suivants :

Analyse élémentaire :

	C	H	Cl
Trouvé (%)	68,0	7,0	10,0
Calculé (%)	68,87	7,17	10,19

Point de fusion : 187 - 190°C

5 On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise des composés de départ correspondants.

- 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 α -monobromoacétate ;
- 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 α -monochloroacétate ;
- 10 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 α -(β -monobromo)propionate ;
- 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -(β -monochloro)propionate ;
- 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -(γ -monobromo)butyrate ;
- 15 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -(γ -monochloro)butyrate ;
- 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 α -(γ -monochloro)butyrate ;
- 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -(δ -monobromo)valérate ;
- 20 et 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 α -(δ -monochloro)valérate ;

EXEMPLE 2 :

(2-1) Préparation du 3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-
25 17 β -monobromoacétate

On dissout 10 g de 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-acétate dans 400 ml de THF anhydre, puis on y ajoute 10 g de pyridine. On ajoute goutte-à-goutte à la solution
30 résultante, une solution de 15 g de bromure de monobromoacétyle dans 75 g de tétrachlorure de carbone, à environ -5°C à -7°C. On abandonne le mélange pendant une nuit. Après la réaction, on sépare par filtration le précipité résultant. On chasse le solvant par distillation à partir du filtrat. On
35 dissout le résidu dans de l'éther et on le fait recristalliser à partir d'éther en obtenant 14 g de 3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monobromoacétate. On recristallise produit.

Les résultats de l'analyse élémentaire sont les suivants

Analyse élémentaire :

	C	H	Br
Trouvé (%)	61,0	6,19	18,3
Calculé (%)	60,7	6,20	18,4

5 Dans le spectre IR, on ne trouve pas de bande d'absorption à 3600 - 3200 cm^{-1} .

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondant.

- 10 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -monochloroacétate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 α -monochloroacétate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 α -monobromoacétate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(β -monobromo)propionate;
 15 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(β -monochloro)propionate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 α -(β -monobromo)propionate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(δ -monobromo)butyrate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(δ -monochloro)butyrate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 α -(δ -monobromo)butyrate;
 20 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(δ -monobromo)valérate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(δ -monochloro)valérate;
 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 α -(δ -monobromo)valérate;
 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -monobromoacétate;
 25 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 α -monochloroacétate;
 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -monochloroacétate;
 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(β -monobromo)propionate;
 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(β -monochloro)propionate;
 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(δ -monobromo)butyrate;
 30 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(δ -monobromo)valérate;
 3-oxo-4-androsténe-17 β -monobromoacetate;

- 5 3-oxo-4-androstén -17 β -monochloroacétate;
 3-oxo-4-androstén -17 β -(β -monobromo)propionate;
 3-oxo-4-androstén -17 β -(β -monochloro)propionate;
 3-oxo-4-androstén -17 β -(γ -monobromo)butyrate;
 10 3-oxo-4-androstén -17 β -(δ -monobromo)valérate;
 17 α -méthyl-3-oxo-5 β -androstén -17 β -monobromoacétate;
 17 α -méthyl-3-oxo-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -monobromoacétate; et
 17 α -méthyl-3-oxo-4-androstén -17 β -monobromoacétate.

15

(2-2) Préparation du 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-œstratrién-17 β -monobromoacétate

On dissout 10 g (3,67 mM) de 1,3,5(10)-œstratriène-3, 17 β -diol dans 100 ml de THF et on y ajoute 10 ml d'une solution
 20 aqueuse contenant 1,47 g de NaOH. On agite le mélange à environ 30°C jusqu'à ce qu'il devienne une solution transparente. Ensuite, on concentre le mélange réactionnel et on le sèche sous pression réduite en le faisant passer sous forme d'un sirop à celle de cristaux blancs. Afin d'éliminer l'eau, on
 25 dissout les cristaux dans 100 ml de méthanol et on les sèche sous pression réduite au bain-marie à 80°C pendant 3 heures.

On dissout le dérivé 3-sodio oxy -1,3,5(10)-œstratriène-17 β -ol résultant, dans 100 ml de THF et on y ajoute goutte-à-goutte 50 ml d'une solution en éther contenant
 30 5,5 g (39,1 mM) de chlorure de benzoyle. On agite le mélange à la température ambiante pendant 16 heures. Après la réaction, on sépare le chlorure de sodium résultant par la méthode classique. On évapore le filtrat à siccité. Afin de décomposer le chlorure de benzoyle n'ayant pas réagi, on ajoute 200 ml
 35 d'une solution aqueuse de NaOH 0,1 N. On agite le mélange à la température ambiante. Après 15 minutes, on sépare les cristaux blancs résultants par filtration à travers un filtre G-3 et on les lave avec de l'eau distillée, on les sèche, puis on les recristallise.

On analyse le produit par chromatographie sur une couche mince de gel de silice avec un mélange de solvants de développement (acétate d'éthyle et cyclohexane dans le rapport de 50 : 30 en volume) en obtenant la tache principale de

5 Rf : 0,34.

D'après les essais faits en ce qui concerne l'analyse élémentaire, le point de fusion et le spectre IR du produit, on trouve des résultats identiques à ceux des valeurs connues par suite, il se confirme que le produit est le

10 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3- benzoate.

Analyse élémentaire :

	C	H
Trouvé (%)	79,1	7,6
Claculé (%)	79,68	7,44

15 Point de fusion : 190 - 194°C (valeurs connues : 191 - 196°C)

Spectre IR : Tableau III

Dans 100 ml de THF, on dissout 7,0 g (18,6 mM) du produit ainsi obtenu et 2,0 g (25,3 mM) de pyridine, et on refroidit le mélange à environ -5°C. On ajoute graduellement goutte-à-goutte au mélange résultant, une solution contenant 15,5 g de bromure de monobromoacétyle à 30 % dans du tétrachlorure de carbone, dans 50 ml de THF. Après l'addition, on agite le mélange à -5°C pendant 2 heures, puis au bain de glace pendant quelques heures et on le maintient au réfrigérateur pendant 16 heures. Après la réaction, on sépare le précipité blanc résultant à travers un filtre G-4 et on le sèche sous pression réduite au bain-marie à 30°C avant d'y ajouter 200 ml d'éther éthylique et d'agiter le mélange en obtenant 5,3 g de cristaux blancs. On dissout les cristaux bruts dans 50 ml de méthanol à 30°C et ensuite, on les refroidit en obtenant 5,0 g de cristaux blancs.

On analyse le produit par une chromatographie sur couche mince de gel de silice avec un développeur constitué par un mélange de solvants (acétate d'éthyle et cyclohexane dans le rapport de 50 : 30 en volumes) en obtenant une seule tache de Rf : 0,77.

Le point de fusion du produit est de 145 à 146°C.

Le rapport d'écoulement Rf du produit est différent du

rapport d'écoulement Rf : 0,34 du composé de départ constitué par le benzoate de 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-yle.

Dans le spectre IR, on ne trouve pas de bande d'absorption à 3600 - 3200 cm⁻¹. Il se confirme que le produit est le

5 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monobromate.

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondant.

10

- 15 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 α -monobromoacétate;
- 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 β -monochloroacétate;
- 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 γ -monochloroacétate;
- 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 β -(β -monobromo)propionate;
- 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 β -(β -monochloro)propionate;
- 20 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 β -(δ -monobromo)butyrate;
- 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 β -(δ -monochloro)butyrate;
- 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 β -(δ -monobromo)valérate; et
- 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién -17 β -(δ -monochloro)valérate.

25

On mélange 14 g de 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-acétate, 15 g d'anhydride succinique et 140 ml de pyridine anhydre à température ambiante et on les agite pendant 18 heures pour les laisser réagir. On verse le mélange réactionnel sur 1,5 litre d'un mélange de glace et d'eau et on le neutralise avec HCl 3N, puis on le dilue avec de l'eau. On sépare les cristaux ayant précipité par lavage avec de l'eau et on les sèche en obtenant 16,5 g de 3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -hémi succinate.

Dans le spectre IR du produit recristallisé, on ne trouve pas de bande d'absorption à 3600 - 3200 cm⁻¹. Les résultats

de l'analyse élémentaire du produit sont les suivants.

Analyse élémentaire

	C	H
Trouvé (%)	69,9	7,2
5 Calculé (%)	69,6	7,2

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

- 10 3-propionyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -
hémi-succinate
3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -hémi-succinate ;
3-oxo-4-androstén-17 β -hémi-succinate ;
3-oxo-5 α (et β)-androstane-17 β -hémi succinate ; et
3-acétoxy-1,3-5(10)-oestratrién-17 β -hémi-maléate .

15 EXEMPLE 4 :

Préparation 3-benzoyloxy-1,3,5
(10)-oestratrién-17 β - monohydroxyacétate.

- Dans 50 ml de THF anhydre, on dissout 2 g
de 17 β -hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-3-benzoate et on y ajoute
20 0,80 g d'acide glycolique, puis on ajoute encore 1,8 g d'acide
de paratoluènesulfonique. On porte le mélange au reflux au
bain-marie à 80°C pendant 16 heures. Après la réaction, on
refroidit le mélange et on sépare l'acide paratoluène sulfonique
et l'acide glycolique n'ayant pas réagi en utilisant
25 20 g d'une résine échangeuse d'ions faiblement basique (Amberlite A-21) en obtenant une solution transparente jaune pâle
On chasse le THF par distillation sous pression réduite en
obtenant 2,0 g de cristaux jaunes blancs. On recristallise le
produit à partir d'un mélange de solvants composés d'éthanol
30 et d'éther éthylique (1 : 1) en obtenant 1,5 g de cristaux
blancs.

D'après l'analyse élémentaire et le spectre IR, il se confirme que le produit est le 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β - monohydroxyacétate.

35 Analyse élémentaire :

	C	H
Trouvé (%)	75,0	6,8
Calculé (%)	74,65	6,91

Dans le spectre IR, on trouve les bandes d'absorption

à 1730 cm^{-1} et 1230 cm^{-1} , ce fait montrant la formation de l'ester.

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

- 3- benzoyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 δ -(monohydroxy)acétate;
- 3- benzoyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(β -monohydroxy)propionate;
- 10 3-benzoyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -(δ -monohydroxy)butyrate;
- 3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -monohydroxyacétate;
- 3- propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -monohydroxyacétate;
- 3- oxo-4-androstén -17 β -monohydroxyacétate
- 17 α -méthyl-3-oxo-5 β -androstán -17 β -monohydroxyacétate;
- 15 17 α -méthyl-3-oxo-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -monohydroxyacétate; et
- 17 α -méthyl-3-oxo-4-androstén -17 β -monohydroxyacétate.

20

EXEMPLE 5 :

Préparation du 3-hydroxy-1,3,5(10)-œstratrién-17 Δ -
[méthyl-2- $\{$ N'-(2-chloroéthyl)- α -N'-nitrosouréido $\}$ -2-désoxy-
 α -D-glucuronoyloxy $\}$ acétate.

- 25 Dans 50 ml de DMSO, on dissout 3,31 g de
- 3-hydroxy-1,3,5(10)-œstratrién-17 β -monobromoacétate
- ajoute 3,8 g de méthyl-N-benzoyloxy-carbonyl- α -D-glucosamine-
- uronate d'argent en les laissant réagir à température ambian-
- te pendant 3 heures dans l'obscurité. On sépare le précipité
- 30 de AgBr par filtration à travers un filtre G-4 à raison de
- deux fois, puis on le lave avec de l'acétone. On concentre le
- filtrat à 70°C en formant un sirop. Puis, on ajoute 100 ml
- d'eau distillée pour éliminer le DMSO. On refroidit le mélan-
- ge à 5°C et on l'abandonne pendant 1 heure. On sépare le pré-
- 35 cipité par filtration, on lave le résidu avec de l'eau, puis
- avec de l'éther de pétrole et encore avec de l'éther éthyli-
- que. On sèche le produit sous pression réduite à la tempéra-
- ture ambiante en obtenant 5,31 g d'un produit pulvérulent.

Dans 150 ml de THF, on dissout 5,0 g du produit et on

charge la solution dans un autoclave de 500 ml, puis on y ajoute 5,0 g d'un catalyseur à 10 % de Pd sur carbone. On purge l'autoclave avec de l'hydrogène gazeux. On agite le mélange en l'alimentant en hydrogène pour maintenir une pression manométrique de 0,3 kg/cm² pendant 64 heures.

On confirme que l'hydrogénation a été réalisée par l'élimination de la tache due à la substance de départ dans une plaque en couche mince de gel de silice. Après la réaction, on sépare le catalyseur et on le lave avec une petite quantité de THF. On concentre le filtrat et on le sèche sous pression réduite au bain-marie. On ajoute de l'éther de pétrole au produit et on sépare et sèche les cristaux ayant précipité.

Afin d'éliminer les impuretés solubles dans l'eau, on disperse le produit dans de l'eau, on sépare le solide jaune blanc résiduel et on le sèche en obtenant 3,8 g du produit.

Dans un mélange de 150 ml d'acétonitrile et 20 ml d'eau, on disperse 3,8 g du produit. On agite la dispersion à la température ambiante pendant 30 minutes. On admet en mélange dans la dispersion 0,93 g d'isocyanate de 2-chloroéthyle et on agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. Après la réaction, on élimine l'isocyanate et l'on obtient une solution transparente.

On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite à 30°C et on ajoute 100 ml d'eau au mélange condensé que l'on agite pendant 1 heure en obtenant des cristaux blancs. On sépare les cristaux par filtration et on les sèche (rendement : 92,8 %) et purifie par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de développeur constitué par 45 ml d'acétate d'éthyle, 45 ml de cyclohexane et 10 ml d'éthanol en obtenant un produit de haute pureté (rendement : 40 %).

Dans un mélange de solvants composés de 3,2 ml d'acide acétique et 6 ml d'éthanol, on dissout 200 mg du produit. On ajoute goutte-à-goutte à la solution résultante une solution aqueuse de NaNO₂ (4 ml d'eau et 344 mg de NaNO₂), à 5°C en agitant et on poursuit la réaction pendant 16 heures. Après la réaction, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite jusqu'au volume de 2 ml à 30°C, puis on ajoute 50 ml d'eau au produit concentré en précipitant des cristaux

rouges jaunâtres. On sépare les cristaux par filtration et on les sèche (rendement : 91 %).

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de développeur composé d'acide d'éthyle et de cyclohexane (50 : 50 en volumes). D'après l'analyse élémentaire, le spectre IR et le point de fusion, on confirme que le produit est le composé de l'invention désiré.

Analyse élémentaire :

		C	H	N
10	Trouvé (%)	54,7	6,3	6,0
	Calculé (%)	55,00	6,26	6,43

Point de fusion : 106 - 120°C (décomposé)

Spectre IR : Tableau IV

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

- 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate;
- 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate;
- 3-benzoyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate;
- 3-oxo-4-androstén -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate;
- 3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate;
- 17 α -méthyl-3-oxo-5 β -androstan -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate;
- 17 α -méthyl-3-oxo-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate; et
- 17 α -méthyl-3-oxo-4-androstén -17 β -[méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy]acétate.

EXEMPLE 6 :

Préparation du 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -2-
{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido} -2-désoxy-D-glucuro-
noyloxy acétate.

5 Dans 70 ml de DMSO, on dissout 3,465 g de monobromoacé-
tate de 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -yle et on ajoute
à la solution 4,634 g de benzyl-N-benzyloxy-carbonyl- α -D-glu-
cosamineuronate d'argent avant d'agiter le mélange à la tem-
pérature ambiante pendant trois jours pour laisser réagir ses
10 constituants, dans l'obscurité. On sépare le précipité d'Ag
Br par filtration à travers un filtre G-4 à raison de deux
fois et on le lave avec de l'acétone. On concentre le filtrat
pour l'amener à un volume de 10 ml à 70°C. Puis on y ajoute
100 ml d'eau distillée pour éliminer le DMSO à partir du fil-
15 trat. On refroidit le produit réactionnel à 5°C et on l'aban-
donne pendant une heure, puis on sépare le précipité obtenu
par filtration et on le lave avec de l'eau, avec de l'éther
de pétrole et ensuite avec de l'éther éthylique, et on le sèche
à la température ambiante sous pression réduite en obte-
20 nant 6,1 g d'un produit pulvérulent.

Dans 70 ml de THF, on dissout 3,5 g du composé résul-
tant et on ajoute 3,5 g d'un catalyseur à base de 10 % de Pd
sur carbone. On alimente le mélange en hydrogène gazeux à la
vitesse de 15 ml/minute en l'agitant vigoureusement pendant
25 60 heures pour laisser réagir ses constituants. Après la ré-
action, on sépare le catalyseur par filtration à travers un
filtre G-4 et on le lave avec une faible quantité de méthanol.
On évapore le filtrat à siccité sous pression réduite à la
température ambiante. On adjoint au mélange le résidu dans
30 de l'éther de pétrole et on sépare le précipité pour le sé-
cher. Afin d'éliminer les impuretés solubles dans l'eau, on
disperse le produit dans de l'eau et on sépare le solide jau-
ne blanc résiduel que l'on sèche en obtenant 2,0 g du composé.

Dans un mélange desolvants composés de 30 ml d'acéto-
35 nitrile et 2 ml d'eau, on dissout 0,8 g du produit à 40°C et
on refroidit la solution à 10-20°C avant d'y ajouter 0,20 ml
d'isocyanate de 2-chloroéthyle, puis on agite le mélange pen-
dant 60 minutes pour le laisser réagir. Après la réaction, on
évapore le mélange réactionnel à siccité sous pression réduite

à 40°C. On ajoute le résidu à 50 ml d'eau en agitant pour obtenir un précipité blanc. On sépare le précipité et on le lave avec de l'éther et de l'acétate d'éthyle, puis avec de l'eau et on le sèche sous pression réduite. Dans 6 ml d'éthanol, on dissout 0,2 g du produit résultant et on ajoute 3,2 ml d'acide acétique et on maintient le mélange à 5°C, puis on y ajoute en agitant, une solution aqueuse de NaNO_2 (4 ml d'eau et 344 mg de NaNO_2) et on agite le mélange pendant 18 heures pour le laisser réagir. Après la réaction, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on ajoute le résidu à 50 ml d'eau en obtenant le précipité. On sépare le précipité, on le lave avec une faible quantité d'eau et on le sèche sous pression réduite à la température ambiante.

On putifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un développeur constitué par un mélange de solvants composés de cyclohexane et d'acide acétique dans la proportion de 50 : 50 en volumes, que l'on fait passer à travers une colonne de gel de silice ayant une granulométrie supérieure à 0,15 mm à la vitesse de 0,172 cm/minute.

D'après l'analyse élémentaire, le spectre IR et le point de fusion, on confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

		C	H	N	Cl
25	Trouvé (%)	53,9	5,9	6,5	5,5
	Calculé (%)	54,33	6,09	6,56	5,54

Point de fusion : 110 - 115°C (décomposé)

Spectre IR : Tableau V

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

- 3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;
- 35 3- propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;
- 3- benzyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;
- 40 3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-

- nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]propionate;
 3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-
 nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]butyrate;
 5 3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-
 nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]valérate;
 3- oxo-4-androstén -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido -2-
 déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;
 17 α -méthyl-3-oxo-5 β -androstán -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-
 10 nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;
 17 α -méthyl-3-oxo-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-
 N'-nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate; et
 17 α -méthyl-3-oxo-4-androstén -17 β -[2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-
 15 nitrosouréido}-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate.

EXEMPLE 7 :

Préparation du 3-hydroxy-1,3,5(10)-œstratrién-17 -
2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-désoxy-D-glucuronoyloxy acé-
tate.

- 20 Dans 70 ml de DMSO, on dissout 13,465 g de
 3-hydroxy-1,3,5(10)-œstratrién-17 β -monobromacétate, puis
 on ajoute à la solution 4,634 g de benzyloxy-N-benzyloxycarbonyl
 -D-glucosamineuronate d'argent pour les laisser réagir à la
 température ambiante pendant 3 jours dans l'obscurité. On
 25 sépare le précipité de AgBr par filtration à travers un fil-
 tre G-4 à raison de deux fois et on le lave avec de l'acétone.
 On concentre le filtrat à 70°C pour l'amener au volume de
 10 ml, puis on ajoute 100 ml d'eau distillée pour éliminer le
 DMSO à partir du filtrat. On refroidit la solution à 5°C et
 30 on l'abandonne pendant 1 heure pour former le précipité. On
 sépare le précipité par filtration et on le lave avec de
 l'eau, avec de l'éther de pétrole, puis avec de l'éther éthy-
 lique et on le sèche sous pression réduite à la température
 ambiante en obtenant 6,1 g du produit pulvérulent.
 35 Dans 70 ml de THF, on dissout 3,5 g du produit, puis on
 y ajoute 3,5 g d'un catalyseur à 10 % de Pd sur carbone. On
 alimente le mélange en hydrogène gazeux au débit de 15 ml/mi-
 nute en agitant vigoureusement pendant 60 heures pour les
 laisser réagir. Après la réaction, on sépare le catalyseur

par filtration à travers un filtre G-4 et on le lave avec une faible quantité de méthanol. On évapore le filtrat à siccité sous pression réduite à la température ambiante. On ajoute le résidu dans de l'éther de pétrole et on sépare le précipité
5 pour le sécher. Afin d'éliminer les impuretés solubles dans l'eau, on disperse le produit dans de l'eau et on sépare le solide jaune blanc résiduel que l'on sèche en obtenant 2,0 g du composé.

Dans un mélange de solvants composés de 30 ml d'acéto-
10 nitrile et 2 ml d'eau, on dissout 0,8 g du produit à 40°C et on refroidit la solution à 10°C - 20°C avant d'y ajouter 0,16 ml d'isocyanate de méthyle, puis on agite le mélange pendant 60 minutes pour le laisser réagir. Après la réaction, on évapore le mélange réactionnel à siccité sous pression ré-
15 duite à 40°C. On ajoute le résidu à 50 ml d'eau en agitant pour obtenir un précipité blanc. On sépare le précipité et on le lave avec de l'éther, avec de l'acétate d'éthyle, puis on le lave avec de l'eau et on le sèche sous pression réduite en obtenant le produit (point de fusion : 230°C - 137°C).

20 Dans 6 ml d'éthanol, on dissout 0,2 g du produit résultant et on ajoute 3,2 ml d'acide acétique, puis on abandonne le mélange à 5°C et ensuite on y ajoute une solution aqueuse de NaNO_2 (4 ml d'eau ; 344 mg de NaNO_2) en agitant et l'on continue d'agiter le mélange pendant 18 heures pour le lais-
25 ser réagir. Après la réaction, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on ajoute le résidu à 50 ml d'eau pour former le précipité. On sépare le précipité par filtration et on le lave avec une faible quantité d'eau avant de le sécher sous pression réduite à la température ambiante.

30 On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un développeur constitué par un mélange de solvants composés de cyclohexane et d'acide acétique dans la proportion de 50 : 50 en volumes que l'on fait passer à travers une colonne de gel de silice ayant une granulométrie
35 supérieure à 0,15 mm à la vitesse de 0,172 cm/minute.

D'après l'analyse élémentaire, le spectre IR et le point de fusion, on confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	57,3	6,3	6,9
Calculé (%)	56,9	6,1	7,1

5 Point de fusion : 109 - 115°C

Spectre IR : Tableau VI

On prépare également les composés suivants dans le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

10 3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17β-[2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;

3- propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17β-[2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;

15 3- benzyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17β-[2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;

3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17β-[2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]propionate;

20 3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17β-[2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]butyrate;

3- acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17β-[2-N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]valérate;

25 3- oxo-4-androstén -17β-[2-N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;

17α-méthyl-3-oxo-5β-androstan -17β-[2-N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate;

17α-méthyl-3-oxo-1, 3, 5(10)-œstratrién -17β-[2-N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate; et

17α-méthyl-3-oxo-4-androstén -17β-[2-N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy]acétate.

30 EXEMPLE 8 :

(8-1) Préparation du 3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién-17β-[5-fluoro-2, 4-dioxo-pyrimidin-1-yl] acétate

Dans 5 ml d'eau distillée, on disperse 100 mg de 5-fluoro-2, 4-dioxo-pyrimidine (5-Fu), puis on y ajoute lentement
 35 une solution aqueuse de KOH (10 ml d'eau ; 50,8 mg de KOH).
 Après l'addition, on agite le mélange pendant 30 minutes en formant une solution transparente ayant un pH de 8 à 9 et ensuite, on ajoute goutte-à-goutte une solution aqueuse de AgNO₃ à 2,6 % et on agite le mélange pendant 1 heure dans

l'obscurité. On sépare le précipité par filtration et on le lave avec de l'eau puis on le sèche sous pression réduite en obtenant le sel d'argent de 5-Fu (rendement : 93,4 %).

Dans 10 ml de DMSO, on ajoute 130 mg du sel d'argent de 5-Fu et 215 mg de 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monobromoacétate en les laissant réagir pendant deux jours dans l'obscurité. On sépare le précipité par filtration. On concentre le filtrat sous pression réduite, puis on y ajoute de l'eau en précipitant le produit. On lave le précipité avec de l'eau et on le sèche. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvants constitués par l'acétate d'éthyle et le cyclohexane dans la proportion de 50 : 50 en volumes que l'on fait passer à travers une colonne de gel de silice.

D'après l'analyse élémentaire, le spectre IR et le point de fusion, on confirme que le produit est le composé de l'invention (rendement : 89,4 %).

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	64,6	6,5	5,9
Calculé (%)	65,14	6,10	6,33

Point de fusion : 282 à 286°C (décomposé par fusion)

Spectre IR : Tableau VII

(8-2) Préparation du 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -[5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl] acétate.

On dissout 5,0 g de 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monobromoacétate dans 50ml de DMF et on ajoute goutte-à-goutte la solution à une solution de 1,29 g de 5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidine (5-Fu) et 1,5 g de triéthylamine dans 50 ml de DMF à la température ambiante en les laissant réagir à ladite température ambiante pendant 24 heures. Après la réaction, on évapore le DMF sous pression réduite au bain-marie à 50°C. On ajoute le mélange dans de l'eau et on l'agite à la température ambiante. On obtient en conséquence la précipitation d'un produit blanc-jaune. On sépare les cristaux par séparation centrifuge et on les lave deux fois avec la quantité égale d'eau, puis on recueille les cristaux par l'intermédiaire d'un séparateur centrifuge et on les sèche sous pression réduite. On ajoute 100 ml d'éthanol et on sépare le

constituant soluble dans l'éthanol pour le sécher sous pression réduite en obtenant 4,5 g de cristaux blancs.

On analyse le produit par chromatographie sur couche mince de gel de silice avec un développeur constitué par un mélange de solvants (acétate d'éthyle et cyclohexane dans le rapport de 50 : 50 en volumes) en obtenant une tache principale de Rf : 0,32.

On fait recristalliser les cristaux bruts à partir d'un mélange de solvants composés d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On analyse le produit par chromatographie sur couche mince dans les mêmes conditions en obtenant une seule tache de Rf : 0,32.

D'après l'analyse élémentaire, le point de fusion et le spectre IR, il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	67,0	5,62	5,0
Calculé (%)	67,2	5,60	5,06

Point de fusion : 205 - 208°C

Spectre IR : Tableau VIII

(8-3) Préparation du 3-propionyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -[5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl] acétate

On disperse 2,84 g de 3-propionyl-oxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monobromoacétate et 1,5 g du sel d'argent de 5-Fu dans 50 ml de DMSO en les laissant réagir à la température ambiante pendant 48 heures dans l'obscurité. Après la réaction, on sépare le AgBr résultant par filtration à travers un filtre G-4. On évapore le filtrat à siccité au bain-marie à 80°C sous pression réduite. On ajoute le résidu dans 50 ml d'acétone et on sépare une substance insoluble par filtration à travers un filtre G-4. On évapore encore le filtrat à siccité sous pression réduite.

On ajoute le résidu sirupeux résultant ayant une viscosité élevée, dans 100 ml d'eau distillée et on agite le mélange pendant 1 heure en précipitant des cristaux blancs. On filtre les cristaux à travers un filtre G-4 et on le lave avec de l'eau distillée pour éliminer le DMSO.

On sèche les cristaux résultants sous pression réduite

dans un dessiccateur en obtenant 3,0 g de cristaux bruts. On dissout les cristaux bruts dans un mélange de solvants composés de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans le rapport de 50 : 50 en volumes. On purifie le produit par chromatographie sur colonne avec du gel de silice.

D'après l'analyse élémentaire, le point de fusion et le spectre IR, il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

10		C	H	N
	Trouvé (%)	66,00	6,18	5,65
	Calculé (%)	65,00	6,22	5,62

Point de fusion : 190 - 198°C

Spectre IR : Tableau IX

15 (8-4) Préparation du 3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -[5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1)yl]acétate

On dissout 2,8 g de 3-acétoxy-1,3, 5(10)-oestratrién-17 β -monobromoacétate et 1,5g du sel d'argent de 5- dans 50 ml de DMSO en les laissant réagir pendant 3 jours dans l'obscurité. On filtre le mélange réactionnel à travers un filtre G-4 pour éliminer AgBr. On évapore le filtrat à siccité sous pression réduite au bain-marie à 80°C. On mélange le résidu avec 50 ml d'acétone et on filtre le mélange obtenu à travers un filtre G-4 en éliminant une substance insoluble. On évapore ensuite le filtrat à siccité sous pression réduite. On mélange le résidu avec 100 ml d'eau distillée en agitant pendant 2 heures et l'on obtient ainsi un précipité blanc au bout des 2 heures. On recristallise le précipité à partir d'un mélange de solvants composés d'acétate d'éthyle et d'éther éthylique. On répète la recristallisation en obtenant 2,4 g de cristaux blancs.

D'après l'analyse élémentaire et le point de fusion, il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

35		C	H	N
	Trouvé (%)	64,9	5,90	5,65
	Calculé (%)	64,44	5,99	5,78

Point de fusion : 201 - 204°C

(8-5) Préparation du 3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -[5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl] acétate

Dans 3 ml de diméthylformamide, on dissout 100 mg de 5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidine (5-Fu), puis on ajoute 85,6 mg de triéthylamine et on agite le mélange à 5°C pendant 30 minutes. On ajoute goutte-à-goutte au mélange résultant, une solution de 302 mg de 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monobromoacétate dans 3ml de diméthylformamide et on agite le mélange à 5°C pendant une heure et ensuite à la température ambiante pendant 22 heures pour le laisser réagir.

Après la réaction, on sépare le dérivé organique résultant par filtration. On évapore le filtrat à siccité sous pression réduite au bain-marie à 80°C. On précipite des fins cristaux blancs. On mélange les cristaux avec 20 ml d'eau distillée et on agite le mélange obtenu à la température ambiante pendant 1 heure avant de le refroidir. On sépare les cristaux blancs résultants par filtration et on les sèche sous pression réduite dans un dessiccateur en obtenant 150 mg de cristaux. On recristallise les cristaux résultants à partir d'un mélange de solvants composés d'alcool méthylique et d'éther dans le rapport de 1 : 1, en obtenant 120 mg de cristaux blancs.

On analyse le produit par chromatographie sur couche mince de gel de silice avec un mélange de solvants composés d'acétate d'éthyle et de cyclohexane dans le rapport de 50 : 50 en volumes en obtenant une seule tache de Rf : 0,24, par une technique de coloration avec l'acide sulfurique ou avec l'iode.

Les résultats de l'analyse élémentaire et le point de fusion du produit sont les suivants.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	65,5	6,2	6,2
Calculé (%)	65,14	6,10	6,33

Point de fusion : 282 - 286°C (décomposé)

On dissout le 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -(2,4-dioxo-5-fluoropyrimidin-1-yl) acétate résultant (350 mg) dans 2 ml de pyridine anhydre et on y ajoute 2 ml d'anhydride acétique, puis on abandonne le mélange dans un réfrigérateur

- pendant 16 heures pour le laisser réagir. Après la réaction, on évapore le mélange à siccité sous pression réduite au bain-marie à 30°C. On mélange le résidu avec de l'eau distillée et on agite le mélange obtenu pendant 1 heure en précipitant des
- 5 cristaux blancs. On sépare les cristaux par filtration à travers un filtre G-4 et on les lave avec de l'eau distillée avant de les sécher sous pression réduite dans un dessiccateur en obtenant 330 mg de cristaux blancs. On recristallise les cristaux à partir d'un mélange de solvants composés
- 10 d'acétate d'éthyle et d'éther éthylique. On analyse le produit par chromatographie sur couche mince de gel de silice avec un développeur constitué par un mélange de solvants (acétate d'éthyle et cyclohexane dans le rapport de 50 : 50 en volumes) en obtenant une seule tache de Rf : 0,38.
- 15 D'après l'analyse élémentaire, le point de fusion et le spectre IR, il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

		C	H	N
20	Trouvé (%)	64,10	5,92	5,49
	Calculé (%)	64,44	5,99	5,78

Point de fusion : 200 - 204°C

Spectre IR : Tableau 10

- (8-6) Préparation du 3-propionyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-
- 25 17 β -[5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl]acétate

- Dans 2,5 ml de pyridine anhydre, on dissout 350 mg de 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -[5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl]acétate puis on ajoute 3 ml d'anhydride propionique et on abandonne le mélange dans un réfrigérateur
- 30 pour le laisser réagir. Après la réaction, on évapore le mélange à siccité sous pression réduite au bain-marie à 30°C. On mélange le résidu avec de l'eau distillée et on agite le mélange obtenu pendant 2 heures en obtenant des cristaux blancs. On sépare les cristaux par filtration à travers un
- 35 filtre G-4. On recristallise le produit à partir d'un mélange de solvants composés d'acétate d'éthyle et d'éther éthylique en obtenant 2,9 g de cristaux.

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de

2476093

3-acétoxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,3-dioxy-pyrimidin-1-yl)acétate;

3-propionyloxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)acétate;

3-benzoyloxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)acétate;

3-acétoxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)propionate;

3-acétoxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxy-pyrimidin-1-yl)butyrate;

3-acétoxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)valérate;

3-oxo-4-androstén -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)acétate;

17 α -méthyl-3-oxo-5 β -androstán -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)acétate;

17 α -méthyl-3-oxo-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)acétate;

17 α -méthyl-3-oxo-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)acétate;

17 α -méthyl-3-oxo-4-androstén -17 β -(5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl)acétate;

3-acétoxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-uridin-3-yl)acétate;

3-acétoxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(5-fluoro-2-déoxyuridine-3-yl)-acétate; et

3-acétoxy-1,3,5(10)-œstratrién -17 β -(1-(2-tétrahydrofuryl)-5-fluorouracil-3-yl)acétate.

EXEMPLE 9 :

Préparation du bis 3-hydroxy-1,3,5(10)-œstratrién-17 - oxycarbonylméthyl-4-amino-N¹⁰-méthylptéroylgultamate:

Dans 5 ml de DMSO, on dissout 200 mg de 4-amino-N¹⁰-méthylptéroylglutamate d'argent, puis on ajoute 235 mg de 3-hydroxy-1,3,5(10)-œstratrién-17 -monobromoacétate et on agite le mélange à la température ambiante pendant deux jours dans l'obscurité. Après la réaction, on sépare le précipité de AgBr par filtration à travers un filtre G-4. On

concentre le filtrat sous pression réduite à 80°C. On mélange le produit huileux résultant avec de l'eau distillée en obtenant un précipité jaune. On agite le mélange pendant 1 heure de façon à transférer le DMSO dans la phase aqueuse.

5 On séparé le précipité par filtration à travers un filtre G-4. On lave le précipité avec de l'eau distillée et on le sèche sous pression réduite dans un dessiccateur en obtenant 258,5 mg du produit brut (quantité théorique : 322,2 mg ; rendement en produit brut : 80,23 %).

10 Dans 25 ml de THF, on dissout 200 mg du produit brut puis on ajoute 10 ml d'eau distillée et ensuite, 1,2 g d'une résine échangeuse d'ions (mise sur le marché sous le nom de Diaion WA-20 : capacité échangeuse d'ions de 25 meq./ml ; d : 0,60 g/cm³) (50 x 10⁻⁴ mole) et on agite le mélange à la
15 température ambiante pendant environ 1 heure. On fait passer le pH de la solution de 6 - 7 à 7 - 8. On sépare la résine échangeuse d'ions par filtration à travers un filtre G-4. On concentre le filtrat sous pression réduite au bain-marie pour éliminer le THF. On sèche le résidu par la méthode de dessiccation par congélation (lyophilisation) en obtenant 200 mg
20 d'un produit pulvérulent jaune.

D'après le spectre IR, l'analyse élémentaire, la réaction à la ninhydrine et le point de fusion, il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

25 Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	66,2	6,5	9,8
Calculé (%)	66,75	6,49	10,38

Point de fusion : 183 - 194°C

30 Spectre IR : Tableau XI

On prépare également, les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

bis[3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrién -17β-oxocarbonylméthyl]-4-

35 aminoptéroylglutamate;

bis[3-acétoxy-1,3,5(10)-estratrién -17β-oxocarbonylméthyl]-4-

amino-N¹⁰-méthylpteroylglutamate;

3- hydroxy-1,3,5(10)-estratrién -17β-(6-diazo-5-oxo-L-norleucyloxy)-
acétate;

40 3- hydroxy-1,3,5(10)-estratrién -17β-(o-diazoacétyl-L-séryloxy)-
acétate.

EXEMPLE 10

Préparation du 3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,
5 12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-(3-hy-
droxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl) amino-2',
3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside

Dans 5 ml de DMF, on dissout 100 mg de 3-glycoloyl-1,2,
3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-
10 1-naphtacényl-3'-amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyra-
noside, puis on ajoute 600 mg d'une solution de triéthylamine
à 10 % dans du DMF, à la solution refroidie avec de la glace.
On agite le mélange pendant 15 minutes, puis on y ajoute 1 g
d'une solution à 10 % de monobromoacétate de 3-hydroxy-1,3,5
15 (10)-oestratrién-17 β -yle dans du DMF. On poursuit l'agitation
du mélange pendant 30 minutes, puis on y ajoute 400 mg d'une
solution de triéthylamine à 10 % dans du DMF et on agite le
mélange en le refroidissant avec de la glace pendant 6 heures
avant de le laisser réagir à la température ambiante pendant
20 24 heures. Le système réactionnel présente une couleur rouge
foncée et contient un précipité blanc. On sépare le précipité
blanc par filtration à travers un filtre G-4 et on le lave
avec 200 ml d'acétate d'éthyle. On mélange le filtrat avec
200 ml d'eau et on règle le pH à 1-2 avec HCl concentré. On
25 agite le mélange pendant 1 heure, ce qui amène une transfor-
mation de la phase d'acétate d'éthyle en une solution trans-
parente rouge vif, tandis que la phase aqueuse se transforme
en une solution transparente rouge pâle.

On sépare la phase d'acétate d'éthyle. On mélange la
30 phase aqueuse avec 200 ml d'acétate d'éthyle pour poursuivre
l'extraction. On répète une fois de nouveau l'opération.

On recueille les phases d'acétate d'éthyle (600 ml) et
on les lave avec 200 ml d'eau distillée à raison de trois fois
On déshydrate la phase d'acétate d'éthyle sur du sulfate de
35 sodium anhydre et on l'évapore à siccité sous pression réduite
au bain-marie.

On dissout les cristaux bruts résultants dans 10 ml
d'un mélange de solvants composés d'acétate d'éthyle, de cy-
clohexane et d'éthanol dans les proportions de 40 : 40 : 20

en volumes. On purifie le produit par la chromatographie centrifuge du type CLC-3 (gel de silice) avec le mélange de solvants en obtenant 23,1 mg du produit purifié.

D'après l'analyse élémentaire, le spectre IR, le spectre UV et le point de fusion, il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	65,1	6,0	1,7
Calculé (%)	65,90	6,19	1,64

Point de fusion : 117 - 120°C

Spectre IR : Tableau XII

EXEMPLE 11

Préparation du 3-glycolyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-(3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl)amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside

Dans 5 ml de DMF, on dissout 100 mg de 3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside, puis on ajoute goutte-à-goutte à la solution, 600 mg d'une solution de triéthylamine à 10 % dans du DMF. On agite le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes et on ajoute 200 mg d'une solution de triéthylamine à 10 % dans du DMF, avant d'agiter le mélange à la température ambiante pendant 20 heures. Pendant la réaction, il se forme un précipité blanc. Après la réaction, on ajoute 300 ml d'eau distillée et 400 ml d'acétate d'éthyle et on règle le pH du mélange à 3 avec H₂SO₄ concentré, puis on agite le mélange et on sépare la phase d'acétate d'éthyle.

On mélange la phase aqueuse avec 400 ml d'acétate d'éthyle pour poursuivre l'extraction du produit. On répète de nouveau l'opération et on recueille les phases d'acétate d'éthyle (1200 ml) pour les laver deux fois avec de l'eau distillée. La solution a un pH de 6,5 - 7. On déshydrate la phase d'acétate d'éthyle sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à siccité au bain-marie à 40°C en obtenant 108,7 mg de cristaux rouges foncés.

On dissout les cristaux dans 20 ml d'un mélange de

solvants composés d'acétate d'éthyle, de cyclohexane et d'alcool éthylique dans les proportions de 45 : 45 : 20 en volumes et on les purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice en obtenant un rendement de 45,1 mg.

- 5 On analyse le produit par chromatographie sur couche mince de gel de silice avec le même mélange de solvants en obtenant une seule tache de R_f : 0,4. L'analyse élémentaire, le point de fusion et le spectre IR sont les suivants :

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	67,9	6,0	1,5
Calculé (%)	67,5	5,9	1,5

Point de fusion : 130 - 140°C

Spectre IR : Tableau XIII

15 EXEMPLE 12 :

Préparation du 3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-(3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl)amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside

- 20 ans 5 ml de DMF, on dissout 100 mg de 3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,10-dioxo-1-naphtacényl-3'-amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside, puis on ajoute goutte-à-goutte à la solution 600 mg d'une solution de triéthylamine à 10 % dans du DMF. On agite
- 25 le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes, puis on y ajoute 200 mg d'une solution de monobromoacétate de 3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -yle à 50 % dans du DMF. On poursuit l'agitation du mélange pendant 15 minutes avant d'y
- 30 ajouter 200 mg d'une solution de triéthylamine à 10 % dans du DMF et d'agiter le mélange à la température ambiante pendant 24 heures. Après la réaction, on ajoute 300 ml d'eau distillée et 400 ml d'acétate d'éthyle, et on amène le pH du mélange à environ 3 avec HCl concentré, puis on agite le mélange. On sépare la phase d'acétate d'éthyle et on extrait la
- 35 phase aqueuse deux fois avec 40 ml d'acétate d'éthyle, puis on réunit les phases d'acétate d'éthyle (1200 ml) et on les lave deux fois avec 300 ml d'eau distillée. On sépare la phase d'acétate d'éthyle et on la déshydrate sur du sulfate de sodium anhydre avant de l'évaporer à siccité sous pression

réduite à 40°C en obtenant 120 mg de cristaux rouges foncés.

On purifie les cristaux bruts par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec un mélange de solvants composés d'acétate d'éthyle, de cyclohexane et d'alcool éthylique dans les proportions de 45 : 45 : 20 en volumes, en ob-

5 tenant un rendement de 55 mg du produit.

L'analyse élémentaire et le spectre IR sont les suivants

Analyse élémentaire :

		C	H	N
10	Trouvé (%)	64,0	6,0	1,6
	Calculé (%)	65,6	6,1	1,6

Spectre IR : Tableau XIV

EXEMPLE 13 :

Préparation du 3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-(3-propionyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17β-oxycarbonylméthyl)amino-2',3',6'-tridésoxy-α-L-lyxo-hexapyranoside

Dans 5 ml de DMF, on dissout 100 mg de 3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-amino-2',3',6'-tridésoxy-α-L-lyxo-hexapyranoside, puis on ajoute goutte-à-goutte 600 mg d'une solution de triméthylamine à 10 % dans du DMF. On agite le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes, puis on ajoute 220 mg d'une solution de monobromoacétate de 3-propionyloxy-1,3,5,(10)-oestratrién-17β-yle à 50 % dans du DMF et ensuite on agite le mélange à la température ambiante pendant 16 heures. Après la réaction, on ajoute 300 ml d'eau distillée et on règle le pH du mélange à environ 3. On extrait le produit trois fois avec 400 ml d'acétate d'éthyle. On lave deux fois la phase d'acétate d'éthyle (1200 ml) avec de l'eau distillée. On sépare la phase d'acétate d'éthyle et on la déshydrate sur du sulfate de sodium anhydre avant de la sécher à 40°C sous pression réduite en obtenant 130 mg de cristaux rouges foncés. On purifie les cristaux bruts par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de solvants composés d'acétate d'éthyle, de cyclohexane et d'alcool éthylique dans les proportions de 45 : 45 : 20 en volumes en obtenant 50 mg du produit.

L'analyse élémentaire et le spectre IR sont les suivants.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	65,0	6,1	1,5
Calculé (%)	65,9	6,3	1,5

5 Spectre IR : Tableau XV

On prépare également le composé suivant par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise le composé de départ correspondant :

3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-(3-butyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl) amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside.

EXEMPLE 14 :

15 Préparation du 3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-(3-acétoxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl) amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside

Dans 2 g de DMSO, on dissout 50 mg (88,65 μ mole) de 3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside, et on ajoute 98,7 mg (99,67 μ mole) d'une solution de triéthylamine à 10,02 % dans du DMF. On agite le mélange pendant 1 heure en le refroidissant avec de la glace, puis on ajoute 400 mg (101,52 μ mole) d'une solution de 17-monobromoacétate du dérivé oestradiol correspondant à 9,98 % dans du DMF. On agite le mélange pendant 30 minutes et on divise 400 mg (396,05 μ mole) d'une solution de triéthylamine à 10,02 % dans du DMF en 4 portions que l'on ajoute respectivement toutes les 10 minutes. On agite le mélange pendant 1 heure en le refroidissant avec de la glace avant de l'agiter de nouveau à la température ambiante. Après 1 heure, la précipitation commence. On agite le mélange à la température ambiante pendant 48 heures. Après la réaction, on sépare une substance insoluble dans l'eau par filtration à travers un filtre G-4 et on ajoute au filtrat 200 ml d'eau avant de régler le pH de la solution à 1 avec HCl 0,1N. On extrait 3 fois le produit avec 150 ml d'acétate d'éthyle et on lave deux fois la solution extraite avec 100 ml d'eau avant de la déshydrater sur du sulfate de sodium anhydre. On évapore la solution

extraite à siccité sous pression réduite en obtenant 54,1 mg d'un produit solide rouge foncé.

On dissout le produit dans 4 ml d'un mélange de solvants composés de cyclohexane, d'acétate d'éthyle et d'éthanol dans les proportions de 45 : 45 : 10 en volumes. On purifie le produit par chromatographie centrifuge du type CLC-3 (gel de silice) avec le mélange de solvants en obtenant 18,9 mg du produit purifié.

D'après l'analyse élémentaire, le spectre IR et le point de fusion, il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	66,9	6,31	1,70
Calculé (%)	67,2	6,36	1,67

Point de fusion : 145 - 150°C

Spectre IR : Tableau XVI

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

3-acétyl-1,3,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-[3-propionyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl]amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ; et

3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-[3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl]amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside.

EXEMPLE 15 :

Préparation de la 2,4-bis(éthylèneimino)-6-(3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthoxyéthyl)amino-s-triazine

Dans 50 ml de THF, on dissout 5 g de 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -monohydroxyacétate et on refroidit le mélange à -5°C, puis on y ajoute graduellement 10 ml d'une solution contenant 13,3 mM de BF₃ dans de l'éther éthylique. On ajoute graduellement à la solution résultante, une solution contenant 1,36 g de 2,4,6-triéthylèneimino-s-triazine dans 5 ml de THF et on agite le mélange à -5°C pendant 2 heures

puis à 18°C au bain-marie pendant 4 heures. Après la réaction, on ajoute graduellement au mélange réactionnel une solution aqueuse de NaOH 0,01N pour décomposer graduellement le BF₃ et pour amener le pH de la solution à 8 - 9. On concentre le mélange réactionnel et on le sèche sous pression réduite au bain-marie en obtenant un solide jaune. On extrait de façon répétée le produit solide avec un mélange de solvants composés de 200 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau. On répète l'opération. On concentre le mélange réactionnel et on le sèche sous pression réduite au bain-marie pour éliminer l'acétate d'éthyle en obtenant 6,0 g de cristaux bruts.

On purifie le produit pour éliminer le 3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17β-monohydroxyacétate par chromatographie.

sur colonne (gel de silice) avec un développeur constitué par un mélange de solvants composés d'eau et de n-propanol dans la proportion de 35 : 65 en volumes.

On effectue l'analyse élémentaire, la mesure du spectre IR et du poids moléculaire. Les résultats sont les suivants.

Poids moléculaire : 645 : méthode d'élévation du point d'ébullition (nitrobenzène) (PM théorique 637).

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Trouvé (%)	65,9	6,0	14,0
Calculé (%)	67,71	6,58	13,17

Spectre IR : On trouve la bande d'absorption à 3080 cm⁻¹ (vibration de valence C-H du noyau aziridinyle).

Il se confirme que le produit est le composé de l'invention.

On prépare également les composés suivants par le même mode opératoire, excepté que l'on utilise les composés de départ correspondants.

2,3-bis(éthylèneimino)-5-(3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17β-oxycarbonylméthoxyéthyl)amino-1,4-benzoquinone ;

N,N'-bis(éthylèneimino)-N'-(3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17β-oxycarbonylméthoxyéthyl)amino-thiophosphoramide ; et
2-(éthylèneimino)-3-(2-carbamoyloxy-1-méthoxyéthyl)-6-méthyl-5-(3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17β-oxycarbonylméthoxyéthyl)amino-1,4-benzoquinone.

EXEMPLE 16 :COMPOSITION :Formule 1 :

	Ingrédient actif	50 parties en poids
5	Mannitol	35 parties en poids
	Sorbitol	25 parties en poids
	Carboxyméthylcellulose	5 parties en poids
	Stéarate de magnésium	5 parties en poids
	Talc	40 parties en poids
10	On mélange les constituants, on les réduit en poudre et on les soumet à une compression en obtenant un comprimé ayant un diamètre de 10 mm.	

Formule 2 :

	Ingrédient actif	100 parties en poids
15	Lactose	500 parties en poids
	Ester d'acide gras de sucre	10 parties en poids
	Amidon	100 parties en poids
	Eau (carboxyméthylcellulose sodique à 1 %)	100 parties en poids
20	On malaxe les constituants et on les extrude à travers une pastilleuse sous forme de granules que l'on sèche et que l'on tamise pour garder les particules ayant une granulométrie dans l'intervalle de 0,70 - 1,65 mm, pour préparer des granulés pour l'administration orale.	

Formule 3 :

On remplit une capsule disponible sur le marché à l'aide des granulés de Formule 2, pour préparer des capsules de 0,5 cm³.

Formule 4 :

30	Ingrédient actif	0,2 partie en poids
	Tensio-actif non ionique	3,0 parties en poids
	Chlorure de sodium physiologique	96,8 parties en poids
	On mélange les constituants en les chauffant et on les stérilise pour préparer un soluté pour injection.	

ESSAI 1 :Toxicités aiguës et activités antitumorales (in vivo)(1) Toxicité aiguë (DL₅₀)

Dans la mesure de la DL₅₀, on utilise 8 souris femelles ICR-JCL (âgées de 5 semaines) par groupes à élever dans une

cage multiple transparente, et on dissout chaque médicament dans de l'huile d'olive que l'on administre auxdites souris par voies d'injection intrapéritonéale (i.p.), d'administration orale (p.o.) et injection sous-cutanée (s.c.) en une
5 seule dose et, ensuite, on détermine les valeurs correspondantes des DL_{50} par la méthode graphique de Litchfield-Wilcoxon après 7 jours. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le Tableau I.

10 (2) Fonction de fixation sur les cellules sensibles aux oestrogènes.

Fonction de fixation des ingrédients actifs sur les cellules sensibles aux oestrogènes.

On soumet à l'essai la fonction de fixation de l'ingrédient actif sur des cellules tumorales par la méthode décrite
15 dans Biochemical Experiment text Hormone (I) (Nippon Seikagaku) (Tokyo Kagakudojin page 217-252, 25 avril 1977).

On fait incuber de l'oestradiol marqué par du tritium (3H) avec de l'utérus de lapine pour le fixer et ensuite on ajoute l'échantillon ainsi préparé au système d'essai pour
20 mesurer la quantité de 3H -oestradiol libre qui a été remplacée par l'oestradiol ajouté. Les résultats sont présentés par le 3H -oestradiol de fixation (%) dans les cas d'une addition de 0,10 ou 100 nM de l'échantillon.

La valeur la plus basse indique la fixation la plus élevée dans les cellules sensibles aux oestrogènes.
25

(3) Essai antitumoral (in vivo)

On implante par voie sous-cutanée des fragments de cellules cancéreuses de sein humain pourvues d'un récepteur des hormones stéroïdes, sous l'aisselle de souris (BALB/C-nu/nu)
30 (âgées de 5 semaines) pour former des tumeurs solides. Après l'établissement des tumeurs solides, on administre chaque dispersion ou solution de l'ingrédient actif dans de l'huile d'olive, par voie orale ou injection intrapéritonéale alternativement chaque autre jour pendant dix fois ou tous les
35 jours pendant 20 fois. 25 jours après l'administration initiale, on excise les tumeurs. On mesure l'efficacité de l'inhibition de la prolifération tumorale d'après (A) chaque poids moyen des tumeurs excisées sur 10 souris (auxquelles on a administré l'ingrédient actif) et (D) chaque poids moyen

de tumeur excisée sur 10 souris témoins.

$$\text{L'effet inhibiteur des tumeurs (\%)} = (1 - \frac{A}{B}) \times 100$$

On effectue les essais (1), (2), (3) pour différents ingrédients actifs. Les résultats sont représentés dans les Tableaux I et XVII.

Dans les essais de toxicité aiguë, la toxicité du dérivé antitumoral de l'invention s'avère remarquablement plus faible que celle de l'agent antitumoral correspondant lui-même. La toxicité du dérivé antitumoral présentant un groupe oestradiol acylé au lieu d'un groupe hydroxyle en position 3, est par ailleurs inférieure à la toxicité correspondante.

SPECTRES IRTABLEAU II

Bandes IR (cm^{-1})
 3460, 2920, 1725, 1615, 1580, 1494, 1395,
 1297, 1286, 1245, 1225, 1182, 1148, 1130,
 994, 960, 918, 872, 812, 782

5

TABLEAU III

Bandes IR (cm^{-1})
 3550, 1724, 1595, 1579, 1492, 1445, 1260,
 1215, 1210, 1060, 698

10

TABLEAU IV

Bandes IR (cm^{-1})
 3460, 3380, 2960, 2930, 2850, 1750, 1735,
 1630, 1571, 1530, 1482, 1430, 1305, 1267,
 1180, 1080, 965, 900, 870, 795, 760

15

TABLEAU V

Bandes IR (cm^{-1})
 3460, 3380, 2960, 2930, 2850, 1750, 1735,
 1630, 1530, 1482, 1430, 1305, 1267, 1180,
 1080, 1050, 1010, 965, 900, 870, 795,
 760

20

TABLEAU VI

Bandes IR (cm^{-1})
 3400, 2930, 1750, 1737, 1625, 1575, 1525,
 1492, 1482, 1480, 1300, 1260, 1220, 1170,
 1080, 1050, 970, 760,

25

TABLEAU VII

Bandes IR (cm^{-1})
 3320, 3060, 2920, 2860, 1745, 1725, 1690,
 1670, 1610, 1580, 1500, 1445, 1420, 1380,
 1284, 1245, 1210, 1134, 1000, 975, 919,
 870, 817, 785, 690, 670

30

TABLEAU VIIIBandes IR(cm^{-1})

3400, 3180, 3060, 2910, 2860, 1748, 1728,
 1700, 1685, 1660, 1595, 1578, 1487, 1446,
 5 1415, 1377, 1338, 1259, 1240, 1205, 1168,
 1142, 1054, 1018, 995, 969, 890, 786,
 772, 709, 702

TABLEAU IXBandes IR(cm^{-1})

10 3400, 3201, 3060, 2920, 1742, 1720, 1695,
 1608, 1587, 1489, 1465, 1431, 1410, 1378,
 1340, 1240, 1205, 1170, 1145, 998, 893,
 785

TABLEAU XBandes IR(cm^{-1})

15 3400, 3200, 3060, 2920, 1742, 1720, 1695,
 1608, 1587, 1489, 1465, 1430, 1410, 1378,
 1340, 1240, 1205, 1170, 1145, 998, 893,
 785

TABLEAU XIBandes IR (cm^{-1})

20 3350, 2920, 1735, 1600, 1505, 1440, 1280,
 1200

TABLEAU XIIBandes IR (cm^{-1})

25 3400, 2940, 2910, 2840, 1720, 1610, 1575,
 1440, 1410, 1280, 1255, 1200, 1075, 1010,
 800

TABLEAU XIIIBandes IR (cm^{-1})

3420, 2940, 2915, 2860, 1730, 1720, 1615,
 1578, 1490, 1440, 1410, 1375, 1280, 1260,
 1208, 1100, 1080, 1060, 1018, 795, 705

TABLEAU XIVBandes IR (cm^{-1})

3400, 2940, 2910, 2840, 1740, 1720, 1615,
1575, 1490, 1440, 1410, 1375, 1345, 1280,
5 1255, 1225, 1200, 1110, 1075, 1010, 985,
950, 865, 800, 755

TABLEAU XVBandes IR. (cm^{-1})

3400, 2940, 2910, 2840, 1740, 1725, 1615,
10 1575, 1490, 1440, 1410, 1375, 1345, 1280,
1255, 1225, 1200, 1110, 1080, 1010, 985,
950, 865, 805, 750

TABLEAU XVIBandes IR (cm^{-1})

15 3430, 2920, 2850, 1735, 1725, 1660, 1617,
1580, 1500, 1445, 1380, 1285, 1260, 1230,
1120, 988, 950, 815, 790

TABLEAU XVII

Essai N°	³ H-estradiol de fixation		
	0	10(nM)	100(nM)
	%	%	%
1	54	36	16
2	54	45	30
3	54	55	55
4	55	56	56
5	55	37	17
6	54	28	16
7	54	36	25
8	54	55	53
9	56	35	19

Essai

N° Composés utilisés dans les essais du Tableau 17

- 1 1,3,5(10)-oestratrién-3,17 β -diol ;
- 2 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β - [méthyl-2-{N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido]-2-désoxy- -D-glycuronoyloxy]-acétate
- 3 méthyl-2-N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido-2-désoxy- α -D-glucopyranoside ;
- 4 3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-amino-2',3',6'-tri-désoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ;
- 5 3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-[3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthylamino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ;
- 6 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β - [2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-désoxy-D-glucuronoyloxy]acétate
- 7 3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β - [5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl]acétate de 5-fluoro,2,4-dioxo-pyrimidine ;
- 9 bis-[3-hydroxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonyl]-méthyl] 4-amino -N¹⁰-méthylptéroylglutamate

TABLEAU I

Essai N°	Toxicité aiguë		Effet inhibiteur des tumeurs (%)			
	DL ₅₀		i.p.		p.o.	
	i.p. (mg/kg)	p.o. (mg/kg)	dose (mg/kg)	efficacité (%)	dose (mg/kg)	efficacité (%)
1	48	210	3	18	10	13
			10	58	40	60
2	180<	1000<	1	90	10	73
			3	92	40	89
3	180<	1000<	1	90	10	79
			3	92	40	82
4	660<	1000<	5	92	10	77
			10	97	40	84
5	264	1000<	10	20	10	69
			50	63	40	86
6	242	900	10	30	15	30
			20	50	30	60
7	605<	2000<	10	90		
			20	100		
8	680	3000<	15	83	15	70
			30	90	30	81
9	800	3000<	15	84	15	72
			30	93	30	87
10	740	3000<	15	81	15	72
			30	91	30	83
11	235<	3000<	5	98	10	80
					50	93
12	94	230	5	48	10	31
			20	65	50	42
13		730	10	20	10	20

(à suivre)

TABLEAU I (suite)

Essai N°	Toxicité aiguë DL ₅₀		Effet inhibiteur des tumeurs (%)			
			i.p.		p.o.	
	(mg/kg)	(mg/kg)	dose (mg/kg)	efficacité (%)	dose (mg/kg)	efficacité (%)
14		3000<			10 50	63 71
15		3000<			10 50	53 79
16		3000<			10 50	69 83
17		3000<			10 50	70 79
18	5	20	0,5 1	47 78	1	59
19	15<	2000<	0,1 0,5	90 99	1 5	72 85
20	15<	2000<	0,1	74	1 5	78 87
21	6,2	15.9	0,1 0,5	51 57	1 3	61 72
22	100<	1000<	0,1 0,5	70 80	1 3	85 90

Essai

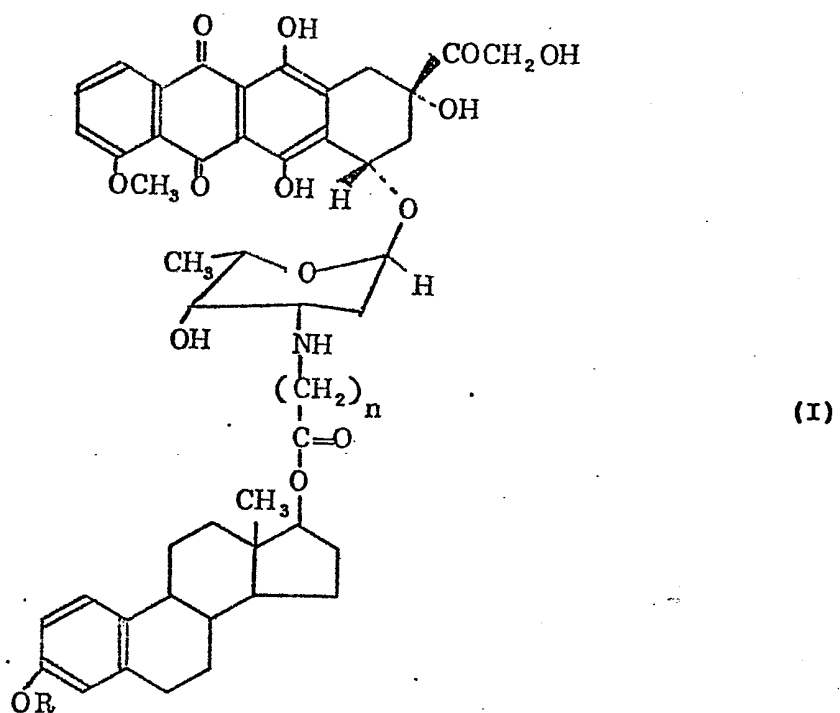
N° Composés utilisés dans les essais du Tableau I

- 1 2-[N'-(2-chloroéthyl-N'-nitrosouréido)-2-désoxy-D-glucopyranoside ;
- 2 3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -{2-[N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido]-2-déoxy-D-glucuronoyloxy}acétate;
- 3 3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -{methyl 2-[N'-(2-chloroéthyl)-N'-nitrosouréido]-2-déoxy- α -D-glucuronoyloxy}-acétate;
- 4 3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -{2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy}acétate;
- 5 2-(N'-méthyl-N'-nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucopyranoside;
- 6 5-fluoro-2, 4-dioxo-pyrimidine;
- 7 3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -{5-fluoro-2, 4-dioxo-1-pyrimidin-1-yl}acétate;
- 8 3-benzoyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -{5-fluoro-2, 4-dioxo-1-pyrimidin-1-yl}acétate;
- 9 3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -{5-fluoro-2, 4-dioxo-1-pyrimidin-1-yl}acétate;
- 10 3-propionyloxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -{5-fluoro-2, 4-dioxo-pyrimidin-1-yl}acétate;
- 11 bis-[3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién -17 β -oxycarbonylméthyl]-4-amino-N¹⁰-méthyl ptéroyl glutamate;
- 12 4-amino-N¹⁰-méthylpteroyl glutamate;
- 13 3-glycoloyl-1, 2, 3, 4, 6, 11-héxahydro-3, 5, 12-trihydroxy-10-méthoxy-6, 11-dioxo-1-naphthacényl-3'-amino-2', 3', 6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside;
- 14 3-glycoloyl-1, 2, 3, 4, 6, 11-hexahydro-3, 5, 12-trihydroxy-10-méthoxy-6, 11-dioxo-1-naphthacényl-3'-[3-hydroxy-1, 3, 5(10)-œstratrién-17 β -oxycarbonylméthyl]amino-2', 3', 6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ;
- 35 15 3-glycoloyl-1, 2, 3, 4, 6, 11-hexahydro-3, 5, 12-trihydroxy-10-méthoxy-6, 11-dioxo-1-naphthacényl-3'-[3-acétoxy-1, 3, 5(10)-œstratrién-17 β -oxycarbonylméthyl]amino-2', 3', 6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ;

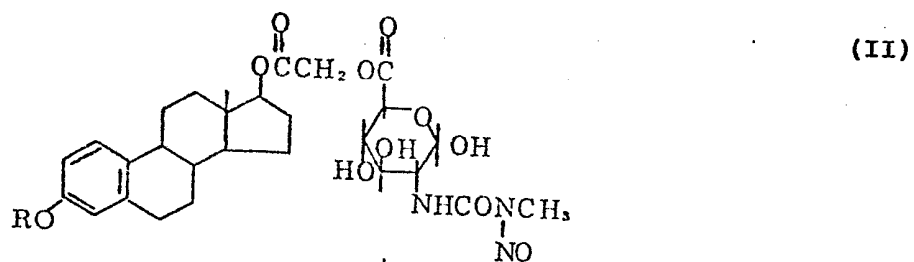
Essai

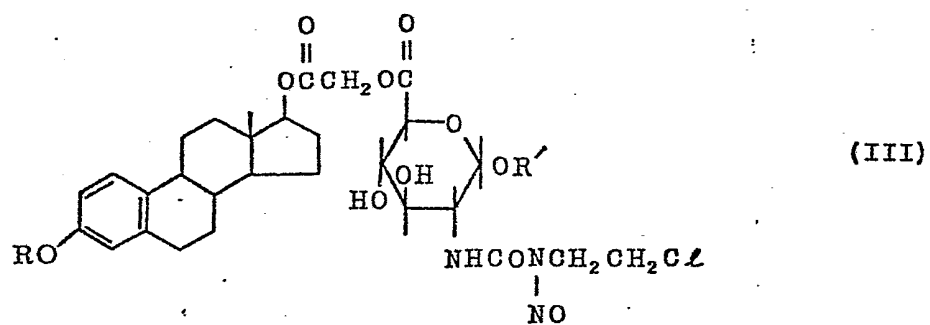
N°	Composés utilisés dans les essais du Tableau I (suite)
16	3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-[3-propionyloxy-
5	1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl]amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ;
17	3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-[3-benzoyloxy-
10	1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl]amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside :
18	3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ;
19	3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-3'-[3-hydroxy-1,3,5-
15	(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthyl]amino-2',3',6'-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranoside ;
20	2,4-bis(éthylèneimino)-6-(3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -oxycarbonylméthoxyéthyl)amino-s-triazine
20	21 p-[bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phényl alanine ;
22	3-benzoyloxy-1,3,5(10)-oestratrién-17 β -[p-[bis(2-chloroéthylamino)]-L-phényl alaninyl]acétate.

Les dérivés d'hormones stéroïdes antitumoraux typiques de l'invention sont les nouveaux composés ayant les formules suivantes.

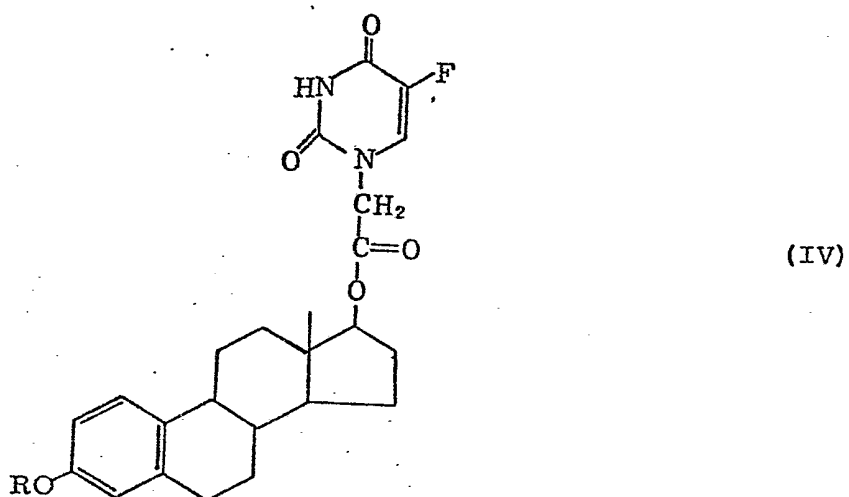


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle et n est un nombre entier de 1 à 3.

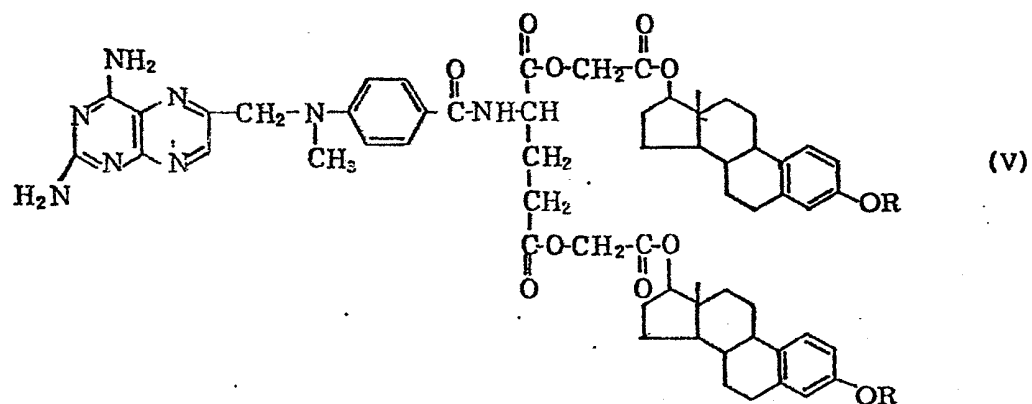




dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle et R' représente H ou CH₃.

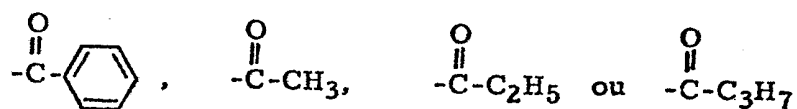


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle.



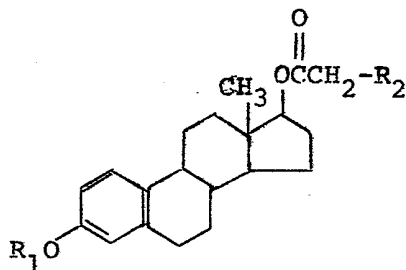
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle.

Le groupe acyle est de préférence l'un des suivants :



REVENDICATIONS

1.- Nouveaux composés 3-hydroxy ou acyloxy 1,3,5(10)-estratriène-17 β -oxycarbonylméthyle, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



dans laquelle R_1 représente H ou un groupe $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}-$ ou $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$ et R_2 représente un groupement choisi parmi les suivants :

3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy-6,11-dioxo-1-naphtacényl-2', 3', 6'-tridéoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid-3'-amino,
 3-acétyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-méthoxy -6,11-dioxo-1-naphtacényl-2',3',6'-tridéoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid-3'-amino,
 5-fluoro-2,4-dioxo-pyrimidin-1-yl,
 4-amino- N^{10} -méthylptéroyl glutamoyl,
 2-(N' -méthyl- N' -nitrosouréido)-2-déoxy-D-glucuronoyloxy,
 2-{ N' -(2-chloroéthyl)- N' -nitrosouréido} -2-déoxy-D-glucuronoyloxy, ou
 méthyl-2- { N' -(2-chloroéthyl)- N' -nitrosouréido} -2-déoxy-D-glucuronoyloxy.

2.- A titre de médicaments à action anti-tumorale, les composés selon la revendication 1.

3.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon la revendication 1, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.