

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 487 359

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 13799

(54) 11 α -amino-androstanes, leur préparation et compositions en contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 J 5/00; A 61 K 31/57.

(22) Date de dépôt 15 juillet 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Grande-Bretagne, 16 juillet 1980, n° 80/23295, 9 décembre 1980,
n° 80/39383, 2 mars 1981, n° 81/06487 et 29 mai 1981, n° 81/16413.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 4 du 29-1-1982.

(71) Déposant : Société dite : GLAXO GROUP LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

(72) Invention de : Gordon Hanley Philippss, David Cedric Humber, George Blanch Ewan et Barry
Anthony Coomber.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne des aminostéroïdes possédant une activité antidysrythmique et, plus particulièrement, certains composés de la série de l'androstane possédant un groupe amino substitué en position 11 α .

5 L'objectif de la thérapeutique antidysrythmique est de ramener les rythmes cardiaques anormaux dangereux à la normale, ou de réduire la probabilité du développement de rythmes dangereux chez des patients à risque en raison d'hypertension, d'athéromes, de diabète ou de
10 cardiopathies, comme les maladies du myocarde, l'ischémie ou l'infarctus.

Il est connu que l'on peut traiter et prévenir des dysrythmies chez des patients ayant subi une attaque cardiaque ou qui souffrent d'autres cardiopathies. Il
15 existe de nombreux médicaments pour le traitement des dysrythmies ventriculaires, mais leur application se trouve limitée par leur manque d'efficacité ou par leur toxicité qui donne naissance à divers effets secondaires.

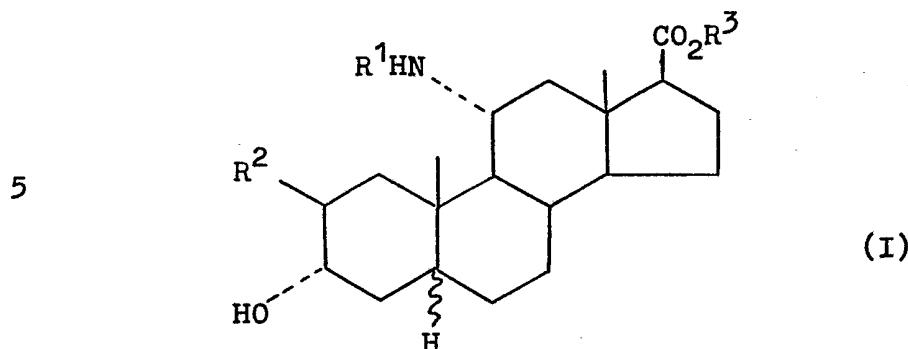
Par conséquent, il existe une demande pour des
20 médicaments convenant à l'emploi en vue du traitement de patients souffrant de dysrythmies et, par conséquent, en danger de mort cardiaque soudaine. Au surplus, il existe une demande pour de tels médicaments à administrer, par exemple, en vue d'une prophylaxie à long terme, à
25 des patients présentant un risque de développement de dysrythmies, auquel cas l'activité après administration par la voie orale est souhaitable.

Dans le mémoire descriptif du brevet belge n° 853.227, on a décrit un groupe de 11α -tert.-amino- 3α -hydroxy-stéroïdes possédant une activité anesthésique. Outre les groupes 11α -tert.-amino et 3α -hydroxy, il y 5 est prévu la possibilité que les composés soient pourvus de divers substituants en d'autres positions, y compris la position 17β , un substituant en position 17β éventuel étant un groupe alcoxy(C_1-C_5)carbonyle. On y a aussi décrit des 11α -prim.- et sec.-amino stéroïdes correspondants à titre d'intermédiaires pour la préparation des 10 composés amino tertiaires. Il n'y a aucune description spécifique dans le brevet belge n° 853.227 de quelconques composés 11α -prim.- ou sec.-amino- 17β -alcoxycarbonylés et aucune activité anesthésique n'est attribuée spécifiquement 15 à de quelconques composés de ce genre. Au surplus, on n'a attribué aucune activité antidysrythmique à l'un quelconque des composés décrits dans le mémoire descriptif du brevet belge susmentionné, ni, en fait, à de quelconques composés de structure comparable.

20 La demanderesse a découvert à présent que les composés d'un groupe de 11α -sec.-amino- 3α -hydroxy-stéroïdes possédant un groupe ester 17β -carboxylique possédaient une activité antidysrythmique étonnamment élevée tout en étant dépourvus d'activité anesthésique générale.

25 L'activité antidysrythmique des composés est sensiblement supérieure à celle que possédaient les composés analogues spécifiquement décrits dans le mémoire descriptif du brevet belge n° 853.227 comportant d'autres groupes 17β . Les composés en question présentent donc un intérêt 30 potentiel pour l'emploi à titre de médicaments antidysrythmiques.

La présente invention a donc plus particulièrement pour objet des composés qui répondent à la formule de structure générale suivante :



10 dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ;

R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy en C_1-C_6 ou un groupe alcanoxyloxy en C_2-C_5 et

15 R^3 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ;

(à condition que lorsque les composés contiennent un atome d'hydrogène en position 5β , R^2 représente un atome d'hydrogène), ainsi que les D-homo analogues de ces composés possédant le groupe $-CO_2R^3$ (où R^3 possède les 20 significations précédemment indiquées) en position $17\alpha\beta$, comme aussi les sels d'addition d'acides de ces substances.

Lorsque R^1 ou R^3 représente un radical cycloalkyle, ce peut être, par exemple, un groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle.

25 Lorsque l'un des radicaux R^1 et R^3 représente un groupe alkyle, ce dernier peut être à chaîne droite ou à chaîne ramifiée.

30 Lorsque R^1 représente un groupe alkyle, il comporte, de préférence, de 3 à 7 atomes de carbone et peut être, par exemple, un radical propyle, butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle ou néohexyle. Lorsque R^2 représente un groupe alcoxy, ce peut être, par exemple, un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy ou hexyloxy; à titre d'exemple de radical alcanoxyloxy, 35 on peut citer le groupe acétoxy. Lorsque R^3 représente un groupe alkyle, ce peut être, par exemple, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isopentyle.

Le nombre total d'atomes de carbone dans les groupes R¹, R² et R³ ensemble fluctue, de préférence, de 3 à 10.

5 R³ représente, de préférence, un groupe alkyle en C₁-C₈ et lorsque l'on souhaite obtenir des composés qui possèdent une bonne activité par administration par la voie orale, il est préférable que R³ représente un radical méthyle ou éthyle.

10 Le noyau D comporte commodément 5 chaînons. Les composés possèdent, de préférence, un atome d'hydrogène en position 5α.

15 Les composés préférés sont les 5α-androstanes possédant un noyau D à 5 chaînons où : R¹ représente un groupe isopentyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, cyclo-pentyle ou cyclohexyle; R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, éthoxy ou propoxy, en particulier un groupe méthoxy ou éthoxy et R³ représente un groupe méthyle ou éthyle, en particulier un groupe méthyle.

20 Les composés de la formule (I) peuvent former des sels d'addition d'acides; on préfère les sels physiologiquement acceptables. Comme exemples de sels de ce genre, on peut citer les chlorhydrates, les bromhydrates, les phosphates, les sulfates, les p-toluenesulfonates, les méthanesulfonates, les citrates, les tartrates, les 25 acétates, les ascorbates, les lactates, les maléates, les succinates, les tricarballylates, les glutarates et les glutaconates. Les chlorhydrates constituent les sels d'addition d'acides préférés.

30 A titre de composés individuels que l'on préfère, sur base de leur activité antidysrithmique élevée, on peut citer les substances qui suivent :

1. 2β-éthoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle,
2. 2β-méthoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle,
3. 11α-cyclohexylamino-2β-éthoxy-3α-hydroxy-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle,

4. 11α -(3,3-diméthylbutylamino)-2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
5. 11α -cyclohexylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 5 6. 3 α -hydroxy-11 α -(3-méthylbutylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
7. 11α -cyclohexylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
8. 11α -cyclopentylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 10 9. 3 α -hydroxy-11 α -(3-méthylbutylamino)-2 β -propoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
10. 2 β -éthoxy-11 α -hexylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 15 11. 11α -cyclopentylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
12. 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(3-méthylbutylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate d'éthyle,
13. 11α -cycloheptylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 20 14. 11α -cyclobutylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, par exemple leurs chlorhydrates.

25 Une substance particulièrement préférée appartenant à ce groupe est le composé 1 et ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, comme son chlorhydrate. Les examens tant *in vitro* que sur des animaux d'expérience, ont révélé que ce composé possédait une combinaison souhaitable de propriétés pharmacologiques. Le composé manifestait plus particulièrement contre des dysrythmies induites à l'aconitine chez des rats des niveaux d'activité élevés après administration tant par la voie orale qu'intraveineuse. Les indices thérapeutiques par les voies orale et intraveineuse sont élevés et une dose orale unique du composé a donné une durée d'action prolongée. Le composé était extrêmement efficace

pour réduire la mortalité et l'incidence et la durée de la bigéminie ventriculaire, de la tachycardie et de la fibrillation chez des rats anesthésiés à artère coronaire ligaturée. Administré par la voie intraveineuse ou orale,

5 le composé était efficace contre des dysrythmies après infarctus chez le chien conscient.

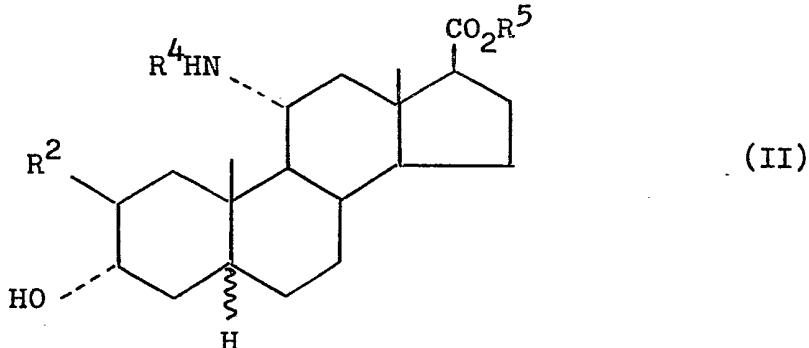
D'autres composés possédant des propriétés similaires à celles du composé 1 sont les composés 2, 5 et 7.

On peut utiliser les composés pour le traitement de patients souffrant de troubles du rythme cardiaque, qu'ils apparaissent spontanément ou par suite d'un traitement par d'autres médicaments, par exemple des glycosides cardiaques, ou qu'ils soient la conséquence d'un infarctus ou d'une ischémie du myocarde. On peut 10 aussi les utiliser pour le traitement prophylactique de patients avec risque de troubles du rythme cardiaque ou de mort coronaire soudaine.

La présente invention a par conséquent également pour objet des composés de la formule (I) et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables à utiliser pour la thérapie ou la prophylaxie de dysrythmies cardiaques chez un être humain ou chez un animal. La présente invention concerne aussi des composés de la formule (I) et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables en association avec des instructions en vue de leur emploi pour la thérapie ou la prophylaxie de dysrythmies cardiaques chez un être humain ou chez un animal.

La présente invention a également pour caractéristique des composés de la formule générale qui suit :

30



35

5 /_ dans laquelle R^2 possède les significations précédem-
 ment indiquées (pour autant que lorsque les composés
 contiennent un atome d'hydrogène en position 5β , R^2 soit
 un atome d'hydrogène), R^4 représente un atome d'hydrogène
 ou un groupe R^1 tel que précédemment défini et R^5 repré-
 sente un atome d'hydrogène ou un groupe R^3 tel que pré-
 cédemment défini, avec la condition qu'au moins l'un
 des deux symboles R^4 et R^5 représente un atome d'hydro-
 gène /_ et leurs D-homo analogues comportant le groupe
 10 $-\text{CO}_2R^5$ en position $17\alpha\beta$ et leurs sels et leurs formes
 amphioniques.

15 Les composés de la formule (II) peuvent engendrer
 des sels d'addition d'acides. Les composés de la formule
 (II) dans laquelle le groupe $-\text{CO}_2R^5$ représente un radical
 carboxyle peuvent également engendrer des sels avec des
 bases ou exister sous la forme d'amphions.

20 Comme exemples de sels d'addition d'acides, on
 peut citer ceux indiqués plus haut à propos des composés
 de la formule (I). Les sels avec des bases peuvent être
 des sels avec des bases inorganiques, comme des sels de
 métaux alcalins, par exemple des sels de sodium, de
 potassium et de lithium, des sels de métaux alcalino-
 terreux, par exemple des sels de calcium et de magnésium,
 et des sels d'ammonium, ou des sels avec des bases orga-
 niques, par exemple des sels d'amines.

25 Les composés de la formule (II) conviennent à
 titre d'intermédiaires pour la préparation des composés
 de la formule (I) par mise en oeuvre des procédés décrits
 dans la suite du présent mémoire.

30 On peut préparer les composés conformes à l'in-
 vention par mise en oeuvre d'un certain nombre de procédés
 différents, en faisant appel à des techniques connues dans
 leur ensemble. On décrit ci-dessous des méthodes de
 préparation appropriées.

35 1. On peut introduire un substituant sur la fonction
 11α -amino par réaction du composé 11α -aminé corres-
 pondant, c'est-à-dire un composé de la formule (II) dans

laquelle R⁴ représente un atome d'hydrogène, sur un composé de la formule R¹X dans laquelle X représente un groupe ou un atome aisément déplaçable, comme un atome d'halogène (par exemple d'iode), un groupe hydrocarbylsulfonyloxy (par exemple toluène-p-sulfonyloxy), un groupe hydrocarbyloxysulfonyloxy (par exemple méthoxy-sulfonyloxy) ou un groupe dialcoxyphosphonyloxy (par exemple diméthoxyphosphonyloxy). Lorsqu'on la réalise sur des composés de la formule (II) dans laquelle R⁵ 5 représente également un atome d'hydrogène, une telle réaction peut entraîner une estérification pour engendrer un composé de la formule (I) dans laquelle R¹ = R³. S'il n'est pas souhaitable dans le produit final, le groupe R³ 10 peut subséquemment être remplacé par transestérification, par exemple de la manière décrite au paragraphe 8 qui suit. L'introduction du substituant sur la fonction 11α-amino se réalise, de préférence, en présence d'une base 15 (par exemple carbonate de potassium ou oxyde d'argent) en solution, à n'importe quelle température convenable qui varie de la température ambiante à la température de reflux (par exemple de +20 à +100°C). On effectue commodément la réaction dans un solvant réactionnel convenable. Comme solvants appropriés, on peut citer des éthers 20 (par exemple dioxanne), des amides substitués (par exemple N,N-diméthylformamide ou N,N-diméthylacétamide), des sulfoxydes (par exemple le sulfoxyde de diméthyle), des alcanols (par exemple éthanol ou méthanol) ou l'acetonitrile. 25

Lorsque X représente un atome de chlore ou un atome de brome, la réaction peut être facilitée par l'addition d'un iodure, tel que l'iodure de sodium.

Les composés de la formule (II) dans laquelle R⁴ représente un atome d'hydrogène peuvent se préparer par réduction de la 11-oxime correspondante. On peut réaliser une telle réduction à l'aide d'un métal alcalin ou d'un métal alcalino-terreux dans un alcool et/ou une amine et/ou l'ammoniac, par exemple le sodium dans du n-propanol,

si on le souhaite en présence d'un solvant convenable, par exemple le tétrahydrofurane, à n'importe quelle température appropriée allant jusqu'à la température de reflux et, de préférence, à cette dernière.

5 Les 11-oximes peuvent elles-mêmes être préparées à partir des composés du type 11-oxo correspondants.

Le composé du type 11-oxo peut, par exemple, être mis en réaction sur de l'hydroxylamine dans des conditions fortement alcalines dans un alcool aqueux (par exemple 10 l'éthanol), de préférence à la température de reflux.

On peut également réaliser la réaction dans des conditions acides (par exemple pH de 4), par exemple dans de la pyridine tamponnée.

15 Les conditions sévères utilisées pour procéder à la réduction de la 11-oxime rendent nécessaire ou souhaitable que certains substituants, par exemple le substituant 17β -alcooxycarbonyle et un substituant 2β -alcanoyloxy lorsqu'il est nécessaire, soient introduits après la formation du groupe 11α -amino.

20 2. Ouverture d'un $2\alpha,3\alpha$ -époxyde correspondant.

On peut faire appel à cette réaction pour préparer des composés 5α 2β -substitués. Le procédé général de préparation des composés 2β suit la voie décrite dans la description du brevet britannique n° 1.376.892. Ainsi, 25 en général, la réaction comprend le traitement du $2\alpha,3\alpha$ -époxyde correspondant par un composé de la formule HR^2 , dans des conditions acides (si cela se révèle nécessaire en présence d'un catalyseur acide additionnel, par exemple l'acide sulfurique, l'acide perchlorique ou l'éthérate de trifluorure de bore) ou par un composé qui engendre l'anion (R^2)⁻ (où R^2 possède les significations précédemment indiquées, autres que l'hydrogène) et ensuite (lorsque le produit initial possède un groupe 3α -hydroxyle déprotoné) 30 le traitement du produit par une source de protons (par exemple le chlorure d'ammonium aqueux) de manière à former le groupe 3α -hydroxyle. Comme exemples des réactifs HR^2 , 35 on peut citer les alcools et les acides carboxyliques.

A titre d'exemples de réactifs qui engendrent des anions (R^2)⁻, on peut citer des sels de métaux alcalins ou d' ammonium des acides HR^2 et des alcoolates de métaux alcalins. La réaction se réalise, de préférence, dans 5 des conditions acides, à n'importe quelle température appropriée allant jusqu'au reflux.

On peut réaliser la réaction dans un milieu solvant convenable (par exemple un hydrocarbure, un hydrocarbure halogéné ou un éther) ou, lorsque le réactif 10 est un composé de la formule HR^2 , on peut utiliser un excès du réactif à titre de solvant réactionnel.

Les matières de départ nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction peuvent, par exemple, se préparer en introduisant d'abord le groupe 11 α -amino souhaité 15 (par exemple par le procédé de la réaction 1 susmentionnée) en utilisant une matière de départ du type Δ^2 , en formant ensuite un sel (par exemple avec l'acide toluène-p-sulfonique) et en époxydant ensuite le composé Δ^2 avec un peracide, en régénérant finalement la base libre. On peut 20 préparer les composés Δ^2 par la formation du 3-méthane-sulfonate et par l'élimination subséquente de l'acide méthanesulfonique.

On peut également utiliser cette réaction pour préparer les intermédiaires de la formule (II), mais, lorsque 25 l'on effectue l'époxydation en présence d'un groupe 11 α -amino primaire ou secondaire, le groupe amino peut également être protégé, par exemple sous forme du dérivé trichlor-éthoxycarbonyle. On peut subséquemment enlever le groupe trichloréthoxycarbonyle par hydrolyse avec un alcali ou, 30 de préférence, par réduction avec du zinc et l'acide acétique.

3. On peut réductivement "alkyler" un composé 11 α -amino correspondant, c'est-à-dire un composé de la formule (II) dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, 35 avec un composé monocarbonylé servant à introduire le groupe R^1 , en présence d'un agent réducteur, le terme "alkyler" étant utilisé ici pour se rapporter à l'intro-

duction d'un groupe cycloalkyle, comme aussi d'un groupe alkyle. Les agents réducteurs que l'on peut utiliser sont ceux généralement bien connus pour procéder à la réduction des imines, des exemples en étant l'acide 5 formique (par exemple à une température appropriée quelconque allant jusqu'à 100-120°C, par exemple à une température qui fluctue de la température ambiante à 100°C et en utilisant le composé carbonylé comme solvant réactionnel, en présence ou en l'absence d'eau), un borohydrure ou un cyanoborohydrure de métal alcalin 10 (par exemple le borohydrure de sodium ou le cyanoboro-hydrure de sodium, en utilisant un alcool, tel que l'éthanol, à titre de solvant, avantageusement à la température ambiante), le fer pentacarbonyle ou un fer-carbo-nylate hydrogéné de métal alcalin (par exemple $\text{Fe}(\text{CO})_5$ ou 15 $\text{M}\text{HFe}(\text{CO})_4$, où M représente le sodium ou le potassium, à n'importe quelle température appropriée allant jusqu'à la température de reflux, en utilisant un éther, tel que le tétrahydrofurane ou un alcool ou un alcool aqueux, 20 à titre de solvant), l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique (en utilisant un alcool, par exemple l'éthanol, un éther, par exemple le dioxane ou un ester, par exemple l'acétate d'éthyle, à titre de solvant réac-tionnel, commodément à la température ambiante), ou un 25 amalgame d'aluminium en présence d'eau (commodément à la température ambiante et en présence d'un solvant du type éther, tel que le tétrahydrofurane).

Le catalyseur métallique peut, par exemple, être un catalyseur à base d'un métal noble, tel que le platine, 30 l'oxyde de platine, le palladium ou le rhodium. Le cata-lyseur peut être supporté, par exemple, sur du charbon de bois ou du kieselguhr. On peut également employer un catalyseur homogène, tel que le chlorure de tristriphényl-phosphine rhodium. Si on le souhaite, on peut procéder à 35 l'isolement du composé imino intermédiaire.

Ainsi, par exemple, l'emploi de formaldéhyde, d'acétaldéhyde, de 3-méthylbutanal ou de cyclohexanone

peut engendrer les 11α -N-méthyl-, N-éthyl-, N-iso-pentyl- ou N-cyclohexyl-amines respectivement. Il faut bien comprendre que les conditions doivent être choisies de façon à donner le composé N-monosubstitué souhaité de manière

5 prédominante et à minimiser la production du composé N,N-disubstitué correspondant. L'alkylation réductrice des composés de la formule (II) dans laquelle R⁴ et R⁵ représentent tous deux des atomes d'hydrogène s'effectue de préférence dans des conditions alcalines.

10 4. Réduction d'un composé du type 3-oxo correspondant.

On peut préparer les stéroïdes 2β non substitués conformes à l'invention à partir de composés du type 3-oxo appropriés par réduction stéréospécifique. On peut préparer les composés 5α par mise en oeuvre du procédé de Browne et Kirk (J. Chem. Soc. C, 1969, 1653) ou par mise en oeuvre du procédé décrit dans le mémoire descriptif du brevet britannique n° 1.409.239. Ce dernier procédé fait, de préférence, appel à un système de réduction à catalyseur à base d'iridium préformé. Par exemple, on peut préparer 20 un système de réduction à partir d'un sel ou d'un acide à base d'iridium (par exemple l'acide chloriridique), d'un composé de phosphore trivalent, tel qu'un ester de l'acide phosphoreux (par exemple le phosphite de triméthyle), d'eau et d'un milieu réactionnel organique (par exemple un alcool, tel que l'isopropanol). On neutralise ensuite le système de réduction (par exemple jusqu'à un pH de 6 à 8,5) avec une base organique, telle qu'une amine secondaire ou tertiaire (par exemple la triéthylamine) et on le fait réagir sur le stéroïde. Lorsque le 25 système catalytique est préformé par chauffage au reflux, par exemple pendant une durée qui fluctue de 16 à 72 heures, la réduction peut s'effectuer par exemple en l'espace de 2 à 3 heures au reflux; de plus longues périodes peuvent être nécessaires à la température ambiante.

30 35 On peut préparer des 5β -stéroïdes par réduction à l'hydrure du composé du type 3-oxo correspondant, par exemple, à l'aide de borohydride de sodium en utilisant

un alcool (par exemple l'éthanol) ou de la pyridine, à titre de solvant.

5. Conversion d'une 11α -amine N,N-disubstituée en un composé N-mono substitué.

5 On peut préparer les composés de la formule (I) à partir des composés du type 11α -tert.-amino correspondants par remplacement d'un des groupes par un atome d'hydrogène, par exemple par désalkylation en utilisant, par exemple, du nitrite de sodium, cette opération étant suivie d'une hydrogénolyse catalytique.

10 Ainsi, plus particulièrement, on peut préparer les composés par déprotection d'un composé 11α -(amino protégé) correspondant possédant un substituant R^1 en plus du groupe protecteur, qui peut être, par exemple, 15 un groupe acyle, tel qu'un radical trichloréthoxycarbonyle, un radical trifluoracétyle ou un radical formyle, ou un radical silyle, par exemple un groupe triméthylsilyle. On peut enlever un groupe acyle par hydrolyse, par exemple avec un acide ou un alcali. On peut également enlever le 20 groupe trichloréthoxycarbonyle par réduction avec, par exemple, du zinc et de l'acide acétique. En outre, on peut encore enlever un groupe protecteur du type aryl-méthyle, tel qu'un radical benzyle, par hydrogénéation catalytique, de façon à engendrer le composé du type 11α -amino non protégé. On peut enlever un groupe silyle, 25 par exemple par solvolysé, avec de l'eau (contenant éventuellement un acide ou une base) ou avec un alcool, ou par traitement avec un fluorure ionique, comme le fluorure de tétrabutylammonium.

30 On peut également faire appel à ce procédé pour préparer des composés de la formule (II) dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, par déprotection d'un composé du type 11α -(amino protégé) correspondant, de façon à engendrer un groupe 11α -amino libre.

35 6. Estérification d'un acide 17β -carboxylique correspondant.

On peut préparer les composés de la formule (I) en faisant réagir le composé correspondant de la formule (II) dans laquelle R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un dérivé réactif d'un tel composé (par exemple un sel, un anhydride ou un halogénure d'acide), sur l'alcool approprié ou l'halogénure d'alkyle ou de cycloalkyle convenable. On réalise de préférence cette réaction à des températures qui fluctuent de -20°C à +110°C, ainsi qu'on l'a décrit, par exemple, dans le mémoire descriptif du brevet britannique n° 1.380.246.

Lorsque l'on utilise un alcool pour procéder à la mise en oeuvre de la réaction d'estérification, on peut employer un agent de couplage, par exemple un carbo-diimide, tel que le dicyclohexylcarbodiimide, de préférence en présence d'un catalyseur, tel que la 4-diméthylamino-pyridine.

On peut également effectuer l'estérification en utilisant un diazo-alcane, tel que le diazométhane.

On peut commodément former des composés de la formule (II) dans laquelle R⁵ représente un atome d'hydrogène, en oxydant le composé 17β-acétylé correspondant, c'est-à-dire une pregnane-20-one, en utilisant, par exemple, du NaOBr dans un milieu solvant inerte aqueux (par exemple le dioxane aqueux).

On peut également préparer des composés de la formule (II) dans laquelle R⁵ représente un atome d'hydrogène à partir de leurs esters correspondants comportant des groupes 17β-ester autres que le groupe R³ tel que défini plus haut, par exemple, par hydrolyse dans des conditions acides ou basiques. Comme exemples d'acides convenant à la mise en oeuvre de telles hydrolyses, on peut citer des acides minéraux, comme l'acide chlorhydrique; à titre d'exemples de bases convenables, on peut citer des carbonates et hydroxydes de métaux alcalins, comme les carbonates et hydroxydes de sodium ou de potassium.

Lorsqu'on utilise certains des réactifs susmentionnés, par exemple des halogénures d'alkyle, il peut être nécessaire de protéger le groupe 11α -amino, par exemple sous forme de dérivé trichlorothioxycarbonylé.

5 7. Réduction du composé Δ^{16} correspondant.

On peut effectuer la réduction par hydrogénéation en présence d'un catalyseur (par exemple un catalyseur au palladium) dans un solvant convenable (par exemple un alcool, un éther ou un ester). On peut commodément effectuer
10 la réaction à la température ambiante ou à peu près à la température ambiante et à la pression atmosphérique, en présence d'une base tertiaire, par exemple la triéthylamine et/ou un acide, par exemple l'acide acétique.

On peut préparer les matières de départ par
15 réaction du composé 17-oxo correspondant avec de l'acide cyanhydrique aqueux de façon à obtenir la 17-cyanohydrine que l'on peut ensuite déshydrogénérer de manière à obtenir le composé du type $\Delta^{16}-17\beta$ -cyano. Ce composé engendre le $\Delta^{16}-17\beta$ -ester correspondant par hydrolyse de l'acide
20 $\Delta^{16}-17\beta$ -carboxylique et par alkylation.

8. On peut également préparer les composés de la formule (I) par transestérification, c'est-à-dire par réaction d'un composé correspondant comportant un groupe 17β -ester autre que le groupe R^3 souhaité avec un alcool de la formule R^3OH , en présence d'un catalyseur acide ou basique, à une quelconque température qui varie de la température ambiante à la température de reflux, commodément à une température qui fluctue de 50 à 100°C, de façon à engendrer un composé de la formule (I) comportant
25 un groupe 17β -ester différent de la matière de départ; on utilise normalement un excès d'alcool. A titre d'exemples de catalyseurs acides appropriés, on peut citer des acides minéraux, par exemple les acides sulfurique et chlorhydrique et à titre d'exemples de catalyseurs basiques convenables, on peut citer les carbonates et
30 hydroxydes de métaux alcalins, par exemple les carbonates ou hydroxydes de sodium ou de potassium.

9. Inversion d'un composé β -hydroxylé correspondant.

On peut préparer les composés de la formule (I) à partir des composés β -hydroxylés correspondants par introduction d'un groupe β aisément déplaçable, comme un radical hydrocarbylsulfonyloxy (par exemple un radical p-toluènesulfonyloxy ou mésyloxy), le groupe β étant déplacé par hydrolyse (par exemple dans des conditions acides) de façon à engendrer le groupe α -hydroxylé souhaité.

10 On peut aussi traiter le β -alcool par de l'azodicarboxylate de diéthyle, en présence d'un acide, tel que l'acide formique ou l'acide benzoïque et une phosphine, telle que la triphénylphosphine et déprotéger le composé α -hydroxyle protégé ainsi obtenu de la manière décrite en 10 ci-dessous.

15 10. Déprotection d'un composé correspondant possédant un groupe α -hydroxyle protégé.

On peut former des composés correspondant aux composés de la formule (I) mais contenant des groupes α -hydroxyle protégés (par exemple estérifiés ou éthérisés) lorsque le groupe α -hydroxyle est délibérément protégé ou lorsque l'estérification ou l'éthérification d'un groupe α -hydroxyle a lieu dans les mêmes conditions qu'une réaction effectuée ailleurs sur la molécule.

20 25 On peut hydrolyser un groupe ester (par exemple alcanoxyloxy) de manière à obtenir le composé α -hydroxylé souhaité, dans des conditions modérément acides ou basiques. Les conditions faiblement basiques sont généralement les plus commodes (en utilisant, par exemple, un bicarbonate de métal alcalin dans du méthanol aqueux, à n'importe quelle température appropriée allant jusqu'à la température de reflux). On peut également utiliser des acides minéraux dilués (par exemple l'acide perchlorique dans du méthanol aqueux).

30 35 On peut enlever un groupe éther protecteur (par exemple un groupe éther tétrahydropyrannique) par traitement avec un acide aqueux et un groupe nitro-oxy

protecteur par réduction, par exemple en se servant de zinc et d'acide acétique.

11. On peut préparer des sels d'addition d'acides par réaction de la base libre sur un acide convenable.

5 On peut faire appel aux procédés indiqués plus haut pour préparer les composés conformes à l'invention comme dernière étape principale de la suite des opérations de préparation. On peut utiliser les mêmes procédés généraux pour l'introduction des groupes souhaités au 10 cours d'une étape intermédiaire de la formation échelonnée du composé nécessaire et il faut bien comprendre que l'on peut combiner ces procédés généraux de différentes manières au cours de tels procédés à étapes multiples, ainsi qu'il ressortira clairement des exemples qui suivent.

15 La suite des réactions dans ces procédés à étapes multiples doit bien évidemment être choisie de façon que les conditions réactionnelles utilisées n'affectent pas les groupes présents dans la molécule que l'on souhaite conserver dans le produit final.

20 Les D-homo analogues des composés de la présente invention possédant un groupe $-CO_2R^3$ en position 17 $\alpha\beta$ peuvent se préparer par des procédés essentiellement similaires, en utilisant les matières de départ appropriées de la structure voulue.

25 Sauf spécification contraire, les procédés indiqués ci-dessus pour la préparation de composés de la formule (I) s'appliquent également à la préparation des composés de la formule (II). On peut préparer des sels des composés de la formule (II) avec des bases par la 30 réaction de l'acide libre sur une base appropriée. Par exemple, on peut préparer les sels de métaux alcalins par réaction sur un 2-éthylhexanoate, un bicarbonate, un carbonate ou un hydroxyde de métal alcalin.

35 On peut présenter les composés de la formule (I) et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables de n'importe quelle manière qui convient à leur administration et, par conséquent, la portée de la

présente invention s'étend également à des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de la formule (I) ou un de ses sels physiologiquement acceptables, adapté à l'usage en médecine humaine ou en médecine vétérinaire. Ces compositions peuvent se présenter d'une manière classique en mélange à un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiques.

Les composés de la formule (I) et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables peuvent, par exemple, se présenter sous une forme convenant à l'absorption par le tractus gastro-intestinal. Les gélules et les comprimés convenant à l'administration par la voie orale peuvent se présenter sous la forme de doses unitaires et peuvent contenir des excipients classiques, comme des liants, par exemple le sirop, la gomme d'accacia, la gélatine, le sorbitol, la gomme adragante, le mucillage d'amidon ou de polyvinylpyrrolidone; des charges, par exemple le lactose, le sucre, l'amidon de maïs, le phosphate de calcium ou le sorbitol; des agents lubrifiants, par exemple le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylène-glycol ou la silice; des agents de désintégration, par exemple le glycolate d'amidon de sodium ou la féculle de pomme de terre; ou des agents mouillants acceptables, tels que le laurylsulfate de sodium. Les comprimés peuvent être enrobés selon des procédés bien connus des spécialistes de la technique. D'autres préparations liquides à administrer par la voie orale peuvent se présenter sous la forme, par exemple, d'élixirs, de sirops, d'émulsions, de solutions ou de suspensions aqueuses ou huileuses, ou bien on peut les présenter sous forme d'un produit sec destiné à être additionné d'eau ou de tout autre véhicule approprié avant l'emploi. De telles préparations liquides peuvent contenir des additifs complémentaires, comme des agents de mise en suspension, par exemple le sirop de sorbitol, la méthylcellulose, le sirop de glucose/sucre, la gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le

gel de stéarate d'aluminium ou des graisses comestibles hydrogénées; des agents émulsifs, par exemple la lécithine, le mono-oléate de sorbitan ou la gomme d'acacia; des véhicules non aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles), par exemple l'huile d'amande, l'huile de coprah fractionnée, des esters huileux, le propylène-glycol ou l'alcool éthylique et des conservateurs, par exemple l'acide sorbique ou des p-hydroxybenzoates de méthyle ou de propyle. Les composés ou leurs sels peuvent également se présenter sous la forme de suppositoires, par exemple, contenant des bases pour suppositoires classiques, comme du beurre de cacao ou d'autres glycériides.

Les composés de la formule (I) et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables peuvent également être introduits dans des compositions convenant à l'injection et peuvent se présenter sous la forme de doses unitaires dans des ampoules ou dans des récipients qui en contiennent des doses multiples avec un conservateur additionnel. Les compositions peuvent alors adopter des formes comme des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de mise en composition, comme des agents de mise en suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. L'ingrédient actif peut également se présenter sous la forme d'une poudre que l'on ajoute à un véhicule approprié, par exemple de l'eau apyrogène stérile, avant l'emploi.

Lorsque les compositions se présentent sous la forme de doses unitaires, chaque unité contient, de préférence, au moins 5 mg, plus avantageusement au moins 10 mg, de l'ingrédient actif et elle en contient avantageusement de 25 à 500 mg. La dose quotidienne, telle qu'utilisée pour le traitement de l'être humain adulte, fluctue, de préférence, de 25 à 2500 mg, de préférence de 50 à 1000 mg, en fonction du mode et de la fréquence d'administration. Les composés peuvent être donnés en doses divisées, par exemple de 1 à 4 fois par jour.

On peut administrer les composés de la formule (I) et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables en combinaison à d'autres agents thérapeutiques.

5 Les exemples qui suivent illustrent la présente invention.

On a déterminé les points de fusion dans des capillaires et ces points de fusion sont donnés en valeurs corrigées. On a déterminé les pouvoirs rotatoires à la 10 température ambiante sur des solutions à 1 % dans du chloroforme.

On a effectué la chromatographie en couche mince de préparation et la chromatographie sur colonne sur de la silice.

15 Le terme "pétrole" se rapporte à l'éther de pétrole possédant un point d'ébullition de 60 à 80°C.

On a séché les solutions en utilisant du sulfate de sodium anhydre.

20 On a déterminé les spectres IR dans du bromoforme et ils se rapportent à la fréquence d'étirement du groupe carbonyle du groupe ester d'acide 17 β -carboxylique.

25 On a préparé des réactifs à base d'acide chlor-iridique en chauffant au reflux un mélange d'acide chlor-iridique (50 mg), d'isopropanol (94 ml), d'eau (6 ml) et de phosphite de triméthyle pendant 24 heures et en ajustant le pH du mélange à 7 par l'addition de triéthylamine, juste avant son emploi.

30 On a préparé le réactif de Jones à partir de trioxyde de chrome (26,8 g) et d'acide sulfurique concentré (23,0 ml), dilués jusqu'à 100 ml avec de l'eau.

Dans les tableaux, on s'est servi des abréviations suivantes :

A = acetonitrile, Ch = chloroforme, M = méthanol,

I = isopropanol, Am = ammoniaque 0,88, E = éthanol,

35 D = éther diéthylique, Ea = acétate d'éthyle et Pe = pétrole.

Intermédiaire 1 11α -Amino- 5α -prégn-2-ène-20-one

On a chauffé une solution de 20,20-éthylène-dioxy- 5α -prégn-2-ène-11-one-11-oxime (9,36 g) dans du propane-1-ol (215 ml) à la température de reflux et on y a introduit du sodium (8 g) en l'espace de 2 heures. Lorsque tout le sodium fut consommé, on a chassé le propane-1-ol par distillation. On a extrait le résidu par de l'éther (x 3) et on a extrait ces extraits par une solution d'HCl 2M (x 3). On a lavé les extraits ainsi obtenus avec de l'éther et on les a amenés à un pH de 9 avec une solution de NH_3 0,88. On a extrait le mélange par de l'éther (x 2) et on a lavé les extraits à l'eau, on les a séchés et évaporés de façon à laisser subsister un solide (8,77 g) que l'on a cristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (6,15 g) en deux récoltes. On a recristallisé une fraction du produit dans un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole, la substance possédant un point de fusion de 127-129°C, $\underline{\alpha}\overline{\beta}_D + 121^\circ$.

Intermédiaire 2 11α -(2,2,2-Trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -prégn-2-ène-20-one

On a traité une solution de l'intermédiaire 1 (0,331 g) dans de la pyridine (3 ml) par du chloroformiate de 2,2,2-trichloréthyle (0,3 ml) et on a agité le mélange à la température ambiante. Après 0,5 heure, on a dilué le mélange réactionnel par de l'eau (30 ml) et on l'a extrait à l'éther (x 3). On a lavé les extraits éthérés réunis avec de l'eau (x 3), on les a séchés et évaporés de façon à obtenir une huile. La purification par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole 1:3 a donné le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (0,397 g), $\underline{\alpha}\overline{\beta}_D + 56^\circ$.

Intermédiaire 3 2β -Ethoxy- 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 3α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonyloxy)- 5α -prégname-20-one

On a ajouté du chloroformiate de 2,2,2-trichloréthyle (1 ml) à une solution agitée de 11α -amino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -prégname-20-one (2 g) dans de la pyridine (20 ml). Après 16 heures, on n'avait pas obtenu de réaction complète. On a ajouté une quantité supplémentaire de chloroformiate de 2,2,2-trichloréthyle (1 ml) et, après 30 minutes, on a dilué le mélange réactionnel avec de l'eau (30 ml). On a extrait le mélange par de l'éther (x 2) et on a lavé les extraits avec du HCl 2M (x 4) et de l'eau (x 2) et on les a séchés. L'évaporation de la solution a laissé subsister une mousse jaune que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne sur de la silice éluée à l'aide d'un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole (1:3), de façon à obtenir un solide (2,5 g). On a cristallisé une fraction du produit dans un mélange d'éther et de pétrole de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 147-149°C, $\lceil\alpha\rceil_D + 48^\circ$.

Intermédiaire 4Acide 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androst-2-ène- 17β -carboxylique

On a ajouté du brome (0,61 ml) à une solution d'hydroxyde de sodium (1,44 g) dans de l'eau (10,8 ml), en maintenant la température à -10°C. On a ajouté du dioxane (5,4 ml) et on a introduit le mélange ainsi obtenu dans une solution agitée de l'intermédiaire 2 (1,47 g) dans du dioxane (25,5 ml) et de l'eau (8,1 ml) à 10°C. Après 4 heures à 10°C, on a ajouté du sulfite de sodium (0,45 g) et on a agité le mélange pendant 0,25 heure. On a filtré le mélange réactionnel et on a amené le filtrat à un pH de 2 à l'aide d'une solution de HCl concentrée. On a extrait la suspension avec du chloroforme (x 3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à laisser

subsister une mousse (1,3 g) que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange de CHCl₃ et de MeOH (9:1) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,08 g), $\lceil \alpha \rceil_D + 24^\circ$.

5 Intermédiaire 5

Acide 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(2,2,2-trichloréthoxy-carbonylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylique

En répétant le mode opératoire utilisé à propos de l'intermédiaire 4, on a préparé le composé indiqué 10 dans le titre (680 mg, $\lceil \alpha \rceil_D + 13^\circ$) à partir de l'intermédiaire 3 (2,5 g) en se servant de brome (0,6 ml) et d'une solution de NaOH (1,75 g) dans de l'eau (13 ml).

Intermédiaire 6

2 β -Ethoxy-3 α -hydroxy-11 α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl-amino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a ajouté du carbonate de potassium (1,15 g) et de l'iодure de méthyle (0,8 ml) à une solution de l'intermédiaire 5 (1,4 g) dans du diméthylformamide (25 ml) à 0°C. On a agité le mélange pendant 2 heures, puis on a séparé le solide par filtration. On a dilué le filtrat avec de l'eau (50 ml) et on l'a extrait par de l'acétate d'éthyle (x 2). On a lavé l'extrait avec une saumure (x 2) et de l'eau et on l'a séché. L'évaporation a permis d'obtenir une huile (1,586 g) que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne, éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole (1:2) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,211 g), $\lceil \alpha \rceil_D + 17,5^\circ$.

Intermédiaires 7 à 11

Le tableau 1 résume la préparation de 17 β -esters 30 en utilisant le procédé général décrit à propos de l'intermédiaire 6.

L'intermédiaire 7 est le 3 α -hydroxy-11 α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)-5 β -androstane-17 β -carboxylate de méthyle.

Les intermédiaires 8 à 10 sont des esters de l'acide 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(2,2,2-trichloréthoxy-carbonylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylique.

L'intermédiaire 11 est le 11 α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)-5 α -androst-2-ène-17 β -carboxylate d'éthyle.

TABLEAU 1

Intern. N°	Matière de départ Intern.	Poids (g)	Halogénure d'alkyle réactif	Vol. (ml.)	K ₂ CO ₃ (g)	Durée de réaction (h)	Rendement (g)	$\angle \alpha_7D$
7	23	21,9	Iodométhane	13,75	19,6	1,5	23,07	+30°
8	5	1,5	1-Iodopropane	1,2	1,3	17,0		1,54
9	5	1,5	1-Bromo-3- méthylbutane	1,5	1,3	19,0		1,6
10	5	0,62	Iodoéthane	0,5	0,5	1,75	0,35	+12,5°
11	4	0,87	Iodoéthane	1,4	0,73	1,5	0,7	+25°

Intermédiaire 12 11α -(2,2,2-Trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androst-2-ène- 17β -carboxylate de méthyle

On a agité une solution de l'intermédiaire 4 (1,064 g) dans du diméthylformamide (24 ml) à 0°C, avec du K_2CO_3 (0,893 g) et de l'iodure de méthyle (0,67 ml) pendant 1,5 heure. On a filtré le mélange et on a dilué le filtrat avec de l'eau (50 ml) et on l'a extrait à l'acétate d'éthyle (x 3). On a lavé l'extrait avec une saumure et de l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une écume (0,798 g) que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation en utilisant un mélange d'EtOAc et de pétrole (1:3) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,621 g) sous la forme d'une mousse, $[\alpha]_D + 26,5^\circ$.

Intermédiaire 13 $2\alpha,3\alpha$ -Epoxy- 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle

On a traité une solution de l'intermédiaire 12 (12,372 g) dans du dichlorométhane (200 ml) par de l'acide m-chloroperoxybenzoïque (6,56 g). Après 1 heure, on a lavé le mélange réactionnel avec une solution de $NaHSO_3$, une solution de $NaHCO_3$ et de l'eau. On a extrait les liqueurs de lavage aqueuses avec du dichlorométhane et on a lavé les extraits réunis avec de l'eau, on les a séchés et évaporés de façon à obtenir une mousse (11,531 g). On a purifié une partie de ce produit par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange d'EtOAc/pétrole (1:3) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre, $[\alpha]_D + 21^\circ$.

Intermédiaire 14 $2\alpha,3\alpha$ -Epoxy- 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate d'éthyle

En répétant le mode opératoire mis en oeuvre pour la préparation du composé intermédiaire 13, on a préparé le composé indiqué dans le titre (544 mg, $[\alpha]_D + 16^\circ$) à partir de l'intermédiaire 11 (620 mg) en utili-

sant de l'acide m-chloroperoxybenzoïque (319 mg). On a effectué la purification par chromatographie en couche mince de préparation en utilisant du CHCl₃:MeOH (19:1).

Intermédiaire 15

5 2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(2,2,2-trichloréthoxycarbonyl-amino)-5α-androstane-17β-carboxylate de cyclohexyle

On a agité une solution de l'intermédiaire 5 (2,2 g) dans de l'éther (20 ml) avec du cyclohexanol (2,1 ml), du dicyclohexylcarbodiimide (0,907 g) et de la 10 4-diméthylaminopyridine (0,056 g) pendant 18 heures. On a ajouté de l'éther (100 ml) et on a filtré le mélange. On a lavé le filtrat avec une solution d'HCl 2M (x 2), une solution de NaHCO₃ et une saumure, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à obtenir une mousse (2,902 g).

15 Intermédiaire 16

11α-Amino-2α,3α-époxy-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté de l'acide toluène-4-sulfonique (570 mg) à une solution de 11α-amino-5α-androst-2-ène-20 17β-carboxylate de méthyle (1,0 g) dans du 1,2-dichloréthane (25 ml). Après 0,5 heure, on a ajouté de l'acide m-chloroperoxybenzoïque (810 mg) et on a laissé reposer le mélange pendant 2 heures supplémentaires. On a lavé le mélange avec une solution de NaHSO₃, une solution à 5 % 25 de NaHCO₃ et de l'eau. On a extrait les phases aqueuses avec du dichlorométhane et on a séché les phases organiques réunies et on les a évaporées de façon à laisser subsister une mousse que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation dans du MeOH:NH₃ 0,88 (50:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre 30 (369 mg) sous la forme d'une mousse, $\alpha_D^{25} +44^\circ$, $\nu_{\text{max}}^{1722 \text{ cm}^{-1}}$.

Intermédiaire 17

35 11α-Cyclohexylamino-2α,3α-époxy-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté de la cyclohexanone (0,3 ml) et du cyanoborohydrure de sodium (300 mg) à une solution de l'intermédiaire 16 (300 mg) dans de l'éthanol (8 ml) et on a laissé reposer le mélange pendant 24 heures. On a ajouté 40 une solution à 5 % de NaHCO₃ et on a extrait le mélange par de l'éther (x3). On a lavé l'extrait avec de l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une mousse que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne et par chromatographie en couche mince de préparation, de 45 façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (80 mg) sous la forme d'une mousse, $\alpha_D^{25} -2^\circ$.

Intermédiaire 18 11α -(2,2,2-Trichloréthoxycarbonylamino)- 3α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonyloxy)- 5α -prégnane-20-one

On a refroidi une solution de 11α -amino- 3α -hydroxy- 5α -prégnane-20-one (19,5 g) dans du dichlorométhane (250 ml) et de la pyridine (26,5 ml) dans un bain de glace, au cours de l'addition de chloroformiate de 2,2,2-trichloréthyle (36 ml). Une fois l'addition achevée, on a précautionneusement ajouté de l'eau et lorsqu'il ne se produisit plus de réaction ultérieure, on a lavé le mélange avec une solution d'HCl 2M (x 2) et de l'eau. On a séché la solution et on l'a évaporée de façon à laisser subsister une huile (24,6 g) que l'on a traitée par de l'éther de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (14,1 g), sous la forme d'un solide.

Intermédiaire 19Acide 3α -hydroxy- 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylique

En répétant le mode opératoire utilisé à propos de l'intermédiaire 4, on a préparé le composé indiqué dans le titre à partir de l'intermédiaire 18 (15,5 g) en utilisant du brome (3,85 ml) et une solution de NaOH (11 g) dans de l'eau (85 ml). On a effectué la purification par chromatographie sur colonne en procédant à l'élution avec un mélange EtOAc/pétrole (1:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (4,73 g). On a cristallisé une fraction du produit dans un mélange d'éther et de pétrole, la substance possédant un point de fusion avec décomposition de 100°C, $\lceil\alpha\rceil_D + 19^\circ$.

Intermédiaire 20 3α -Hydroxy- 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle

On a agité une solution de l'intermédiaire 19 (4 g) dans du diméthylformamide (80 ml) avec du K_2CO_3 (3,7 g) à 0°C. On a ajouté de l'iodure de méthyle (2,6 ml) et on a agité le mélange pendant 2 heures. On a ajouté

de l'eau (300 ml) et on a extrait le mélange par de l'éther (x 3). On a lavé l'extrait avec de l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une mousse que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne en procédant à l'élution avec un mélange d'EtOAc et de pétrole (1:2) et cristallisée dans de l'éther de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (2,45 g), la substance possédant un point de fusion de 167-170°C, $\lceil \alpha \rceil_D + 25^\circ$.

10 Intermédiaire 21

3α -Hydroxy- 2β -méthoxy- 11α -(2,2,2-trichlorothoxycarbonyl-amino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle

On a ajouté du diéthyléthérate de trifluorure de bore (11,3 ml) à une solution de l'intermédiaire 13 (5,266 g) dans du méthanol (60 ml) et on a agité le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. On a dilué le mélange avec une solution à 5 % de NaHCO₃ et on l'a extrait par de l'acétate d'éthyle (x 3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à laisser subsister une mousse. On a purifié une fraction du produit (193 mg) par chromatographie en couche mince de préparation en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole (1:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (144 mg) sous la forme d'une mousse, $\lceil \alpha \rceil_D +23^\circ$, $\nu_{\text{max}} 1722 \text{ cm}^{-1}$.

25 Intermédiaire 22

11α -(2,2,2-Trichlorothoxycarbonylamino)- 3α -(2,2,2-trichlorothoxycarbonyloxy)- 5β -prégnane-20-one

On a ajouté de la pyridine (39 ml) et du chloroformiate de 2,2,2-trichlorothyle (53 ml) à une solution glacée de 11α -amino- 3α -hydroxy- 5β -prégnane-20-one (26,54 g) dans du dichlorométhane (350 ml). Après 2 heures, on a ajouté de l'eau (400 ml) et on a séparé la phase organique et on l'a évaporée de façon à laisser subsister une huile brune qui cristallisa par trituration avec un mélange d'éther et de pétrole, de façon à donner le

composé indiqué dans le titre (47,86 g), P.F. 174-176°C,
 $\alpha\text{-}\overline{\beta}_D + 60^\circ$.

Intermédiaire 23

Acide 3 α -hydroxy-11 α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)-

5 5 β -androstane-17 β -carboxylique

En répétant le mode opératoire utilisé à propos de l'intermédiaire 4, on a employé du brome (12,5 ml) et une solution d'hydroxyde de sodium (35,1 g) dans de l'eau (270 ml) pour convertir l'intermédiaire 22 (47 g) en 10 l'acide 17 β -carboxylique correspondant que l'on a ensuite repris dans du dioxane. On a ajouté une solution de NaOH 2M afin d'obtenir un pH de 11 et on a agité le mélange pendant 3 heures. On a amené le pH du mélange à 2 à l'aide d'une solution d'HCl concentrée et on l'a dilué à l'eau. 15 On a extrait le précipité par du chloroforme (x 2) et on a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à laisser subsister une huile qui cristallisa dans un mélange d'éther et de pétrole de façon à donner le composé indiqué dans le titre (22,5 g), P.F. 250-251°C, 20 $\alpha\text{-}\overline{\beta}_D + 34^\circ$.

Intermédiaires 24 à 28

Le tableau 2 résume la préparation des composés 2 β -substitués à partir du 2 α ,3 α -époxyde correspondant en se servant du procédé général décrit à propos de l'intermédiaire 21.

L'intermédiaire 24 est le 2 β -butoxy-3 α -hydroxy-11 α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate d'éthyle.

Les intermédiaires 25-28 sont les 2 β -alcoxy analogues de l'intermédiaire 21.

TABLEAU 2

Interm. N°	Matière de départ Interm. N°	Poids (g)	Alcool réactif	Vol. (ml)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (ml)	Durée de réaction (h)	Rendement (g)	$\Delta \alpha - 7_D$
24	14	0,46	Butane-1-ol	5,2	1,0	1	0,38	+11°
25	13	3,17	Butane-1-ol	36,0	6,83	1	3,46	+15°
26	13	3,89	Pentane-1-ol	50,0	8,8	24	3,40	+14°
27	13	4,21	Hexane-1-ol	50,0	10,0	20	5,33	+9°
28	13	5,22	Propane-1-ol	59,0	11,2	1	-	+20°

Intermédiaire 29 11α -(2,2,2-Trichloréthoxycarbonylamino)- 3β -(2,2,2-trichloréthoxycarbonyloxy)- 5α -prégénane-20-one

On a ajouté de la pyridine (12 ml) et du chloroformiate de 2,2,2-trichloréthyle (40 ml) à une solution froide et agitée de 11α -amino- 3β -hydroxy- 5α -prégénane-20-one (24 g) dans du dichlorométhane (300 ml). Après 2 heures, on a ajouté de l'eau (300 ml) et on a séparé la phase organique et on a chassé le solvant par évaporation de façon à laisser subsister une huile que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne en procédant à l'élution avec un mélange d'acétate d'éthyle et de pétrole (1:4) et (1:2) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (27,27 g), $\lceil \alpha \rceil_D +40^\circ$.

15 Intermédiaire 30Acide 3β -hydroxy- 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylique

La répétition du procédé utilisé à propos de l'intermédiaire 4 a permis de préparer le composé indiqué dans le titre (18,17 g; P.F. 212-220°C; $\lceil \alpha \rceil_D +16^\circ$) à partir de l'intermédiaire 29 (27 g) en utilisant du brome (7,2 ml) et une solution de NaOH (20 g) dans de l'eau (155 ml). On a cristallisé le produit dans un mélange d'éther et de pétrole.

25 Intermédiaire 31 3β -Hydroxy- 11α -(2,2,2-trichloréthoxycarbonylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle

On a ajouté du carbonate de potassium (16 g) et de l'iodure de méthyle (11,2 ml) à une solution agitée de l'intermédiaire 30 (17,8 g) dans du diméthylformamide (325 ml) à 0°C. Après 1,75 heure, on a dilué le mélange avec de l'eau (1,5 l) et on a extrait le précipité avec de l'acétate d'éthyle (x2). On a lavé l'extrait avec une saumure (x2), on l'a séché et on l'a évaporé de façon à laisser subsister une huile qui, par évaporation à partir d'éther, a donné le composé indiqué dans le titre (15,45 g), $\lceil \alpha \rceil_D +15^\circ$.

Intermédiaire 3211 α -Amino-3 β -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a ajouté de la poudre de zinc (36 g) à une
 5 solution agitée de l'intermédiaire 31 (15 g) dans de l'
 acide acétique glacial (400 ml). On a agité le mélange
 pendant 20 heures et on a séparé le zinc par filtration
 et lavé à l'eau. On a réduit le filtrat en masse sous vide
 10 et on a amené le pH du résidu à 10 avec une solution de
 NH_3 0,88. On a extrait l'huile avec de l'acétate d'éthyle
 (x2) et on a lavé l'extrait avec une saumure (x2), on l'a
 séché et on l'a évaporé de façon à laisser subsister une
 huile (7,93 g). On a purifié un échantillon de produit
 15 (400 mg) par chromatographie en couche mince de préparation
 de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous
 la forme d'une mousse $[\alpha]_D^{25} +29^\circ$.

Intermédiaire 3311 α -Cyclohexylamino-3 β -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

20 On a ajouté du cyanoborohydrure de sodium (7,5 g)
 et de la cyclohexanone (12 ml) à une solution agitée de
 l'intermédiaire 32 (7,5 g) dans de l'éthanol (100 ml).
 Après 60 heures, on a dilué le mélange avec une solution
 25 à 5 % de NaHCO_3 (100 ml) et on a extrait le précipité
 ainsi obtenu par de l'éther (x2). On a secoué l'extrait
 avec du HCl 2M (x2) et on a lavé la phase aqueuse avec
 de l'éther, on en a amené le pH à 9 avec une solution de
 NH_3 0,88 et on l'a extraite par de l'éther (x2). On a
 lavé l'extrait avec de l'eau (x2), on l'a séché et évaporé
 50 jusqu'à obtenir une mousse que l'on a purifiée par chroma-
 tographie sur colonne de silice en procédant à l'élution
 avec un mélange de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (19:1) de façon à obtenir
 le composé indiqué dans le titre (4,411 g) que l'on a
 cristallisé dans du pétrole, P.F. 82-84°C, $[\alpha]_D^{25} -1^\circ$.

Intermédiaire 3411 α -Cyclohexylamino-3-oxo-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a ajouté goutte à goutte du réactif de Jones à une solution agitée de 11α -cyclohexylamino- 3β -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle (300 mg) dans de l'acétone (40 ml), jusqu'à ce que la teinte du réactif 5 ne se déchargeât plus. On a ajouté de l'eau (200 ml) et on a amené le pH du mélange à 10 avec une solution de NH_3 0,88. On a ajouté de l'éther (50 ml) et on a filtré le mélange. On a séparé la phase aqueuse, on l'a extraite à 10 l'éther (50 ml) et on a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée et évaporée de façon à laisser subsister une huile (289 mg) qui cristallisa dans du pétrole pour donner le composé indiqué dans le titre, P.F. 93-94°C, $[\alpha]_D -12^\circ$.

Intermédiaire 35

- 15 Acide 3α -hydroxy- 11 -hydroxyimino- 5α -androstane- 17β -carboxylique

On a ajouté du chlorhydrate d'hydroxylamine (4 g) à une solution refroidie à l'eau d'hydroxyde de sodium (50 %; 16 ml). On a ajouté ce mélange à une solution d'acide 3α -hydroxy- 11 -oxo- 5α -androstane- 17β -carboxylique (1,5 g) dans de l'éthanol (70 ml). On a chauffé le mélange au reflux pendant 24 heures, on l'a refroidi et on l'a amené à un pH de 1 à l'aide d'une solution concentrée d'HCl. On a ajouté de l'eau (800 ml) et on a recueilli le précipité 20 (1,42 g) par filtration, on l'a lavé à l'eau (2 x 300 ml) et on l'a séché. La cristallisation dans de l'acétate d'éthyle a donné le composé indiqué dans le titre (1 g), P.F. 250-253°C (déc.) $[\alpha]_D +124^\circ$ (EtOH C=1%).

Intermédiaire 36

- 30 11α -Cyclohexylamino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -prégnane-20-one

On a agité une solution de 11α -amino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -prégnane-20-one 20-éthylène acétal (2 g) dans de l'éthanol (20 ml) avec de la cyclohexanone (1,5 ml) 35 et du cyanoborohydure de sodium (2,015 g) pendant 6 heures. On a ajouté une solution à 5 % de NaHCO_3 (40 ml) et on a

extrait le mélange par de l'éther (x2). On a lavé l'extract à l'eau (x2), on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une mousse que l'on a dissoute dans une solution d'HCl 2M (50 ml) et de l'éthanol (50 ml).

- 5 On a ajouté de l'eau (100 ml) et on a lavé le mélange à l'éther (x2). On a extrait la liqueur de lavage avec une solution d'HCl 2M et on a amené le pH des fractions acides réunies à l'alcalinité avec une solution de NaOH 2M. On a soumis le mélange à une extraction par de l'éther (x2)
- 10 et on a lavé l'extrait à l'eau (x2), on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une mousse que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne, éluée avec un mélange de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,235 g), $[\alpha]_D +39^\circ$.
- 15 $\nu_{\text{max}} 1695 \text{ cm}^{-1}$.

Intermédiaire 37

2β -Acétoxy- 3α -hydroxy- 11α -(2,2,2-trichlorothiocarbonyl-amino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle

- On a chauffé l'intermédiaire 13 (20,5 g) dans de l'acide acétique glacial (100 ml) au bain de vapeur pendant 3,25 heures. On a laissé refroidir le mélange réactionnel, on l'a concentré par évaporation et on l'a ensuite dilué avec une solution de NH_3 0,88 jusqu'à un pH de 9,0. On a ensuite extrait le mélange par de l'acétate d'éthyle (3x). On a lavé les extraits avec de l'eau (1x), on les a séchés et évaporés jusqu'à l'obtention d'une mousse (23,8 g). On a purifié un petit échantillon de produit par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange d'EtOAc/pétrole (1:1) et on l'a cristallisé dans de l'éther de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (220 mg), P.F. 200-201°C, $[\alpha]_D + 26,1^\circ$.

Intermédiaire 38

2β -Ethoxy- 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -prégnane-20-one

- 35 On a chauffé du 11α -amino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -prégnane-20-one 20-éthylène acétal (20 g) dans de l'éthanol (200 ml) avec du K_2CO_3 (25 g), du NaI (1 g) et

du 1-bromo-3-méthylbutane (50 ml) et on a porté le mélange au reflux pendant 24 heures. On a séparé l'excès de K_2CO_3 par filtration et on l'a lavé à l'éthanol. On a acidifié le filtrat et les liqueurs de lavage avec du HCl 2M jusqu'à un pH de 2, on les a lavés avec de l'éther et on a à son tour lavé la liqueur de lavage éthérée avec du HCl M et de l'eau (x3). On a amené le pH des couches aqueuses à 10 avec du NaOH 2M et on a extrait la suspension ainsi obtenue avec de l'éther (x2). On a réuni les couches éthérées, on les a lavées à l'eau (x2), on les a séchées et évaporées de façon à obtenir une mousse (18,96 g) que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne en procédant à l'élution avec un mélange de $CHCl_3$ et de MeOH (19:1) et cristallisée dans de l'acetonitrile, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (9,211 g), P.F. 110,5-112°C, $\lceil\alpha\rceil_D + 56^\circ$.

EXEMPLES - Section A

Exemple 1

11 α -Amino-2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a ajouté de la poudre de zinc (2,4 g) à une solution agitée de l'intermédiaire 6 (1,1 g) dans de l'acide acétique glacial (25 ml) et on a agité le mélange pendant 6 heures. On a séparé le zinc par filtration et on l'a lavé à l'eau. On a lavé le filtrat aqueux avec de l'éther (x2) et on en a amené le pH à 10 avec une solution de NaOH 2M. On a extrait le mélange avec de l'éther (x2) et on a lavé l'extrait à l'eau (x2), on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une huile (580 mg) que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation en utilisant du méthanol, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (180 mg), $\lceil\alpha\rceil_D + 46^\circ$, $\nu_{max} 1725 \text{ cm}^{-1}$.

Exemple 2

35 11 α -Amino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a agité une solution de l'intermédiaire 20 (2,4 g) dans de l'acide acétique glacial (25 ml) avec du zinc (2,5 g) pendant 4 heures. On a séparé le zinc par filtration et on l'a lavé à l'eau (50 ml) et à l'éther (50 ml). On a amené le pH du filtrat et des liqueurs de lavage à 10 avec une solution de NH₃ 0,88 et on les a extraits avec de l'éther (x4). On a lavé les extraits à l'eau, on les a séchés et évaporés de façon à laisser subsister un solide (1,65 g). On a cristallisé une fraction du produit dans de l'éther, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre, P.F. 113-116°C, $\lceil\alpha\rceil_D - 38^\circ$.

Exemple 3

11α-Amino-3α-hydroxy-2β-méthoxy-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté de la poudre de zinc (4,9 g) à une solution agitée de l'intermédiaire 21 (4,874 g) dans de l'acide acétique glacial (15 ml) et on a agité le mélange pendant 1 heure. On a séparé le zinc par filtration et on l'a lavé à l'eau. On a amené le filtrat et les liqueurs de lavage à un pH de 10 avec une solution de NH₃ 0,88 et on les a extraits par de l'éther (x3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à laisser subsister un solide que l'on a cristallisé dans de l'acétate d'éthyle, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,716 g), P.F. 177-184°C, $\lceil\alpha\rceil_D +53^\circ$.

Exemples 4 - 14

Le tableau 3 résume la préparation de composés du type 11α-amino à partir des composés du type 11α-(2,2,2-trichlorothoxycarbonylamino) correspondants, par mise en œuvre du procédé général décrit dans les exemples 1-3.

On a effectué la purification par chromatographie en couche mince de préparation (P), chromatographie sur colonne (C) ou cristallisation (X).

Les composés préparés étaient les suivants :

4. 11α -amino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate d'éthyle,
5. 11α -amino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de 3 -méthylbutyle,
- 5 6. 11α -amino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de propyle,
7. 11α -amino- 2β -butoxy- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate d'éthyle,
8. 11α -amino- 2β -butoxy- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
- 10 9. 11α -amino- 3α -hydroxy- 2β -pentyloxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
10. 11α -amino- 2β -hexyloxy- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
- 15 11. 11α -amino- 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de cyclohexyle,
12. 11α -amino- 3α -hydroxy- 2β -propoxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
13. 11α -amino- 3α -hydroxy- 5β -androstane- 17β -carboxylate
20 de méthyle,
14. 2β -acétoxy- 11α -amino- 3α -hydroxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle.

TABLEAU 3

Exemple N°	Matière de départ Interm. N°	Poids (g)	Zinc (g)	Acide acétique (ml)	Durée de réaction (h)	Système de purification	Rendement (%)	$\angle_{\alpha} \text{D}$	P.F. / ν_{max}
4 ²	10	1,225	2,4	25	6	P - M	0,391	+39,5°	1720 cm ⁻¹
5 ¹	9	1,61	3,0	25	7,5	X - A	0,573	+36°	122-124°
6	8	1,54	3,0	35	3,5	P-Ch:M (9:1); X - A	0,341	+40°	130-135°
7 ¹	24	3,305	3,3	10	3	P-Ch:M (5:1) et I:Am (40:1)	0,428	+31°	1715 cm ⁻¹
8	25	3,04	3,0	10	3	P - I:Am (40:1)	1,8	+35°	1725 cm ⁻¹
9	26	3,106	3,1	20	18	P - I:Am (40:1)	1,8	+33°	1730 cm ⁻¹
10	27	4,923	4,9	25	18	P - M:Am (50:1)	3,2	+33°	1724 cm ⁻¹
11 ¹	15	2,902	3,9	50	7	C - E:M (3:1)	0,321	+33°	1712 cm ⁻¹
12	28	5,247	5,2	15	1	P - I:Am (40:1)	0,389 ²	+42°	1719 cm ⁻¹
13 ¹	7	22	52,5	600	20	-	13,56	+36°	-
14	37	22,85	22	100	22	X - D	4,534	+49,9°	158-160°

1.: On a utilisé de l'acétate d'éthyle au lieu d'éther pour procéder à l'extraction.

2.: On a également extrait les liqueurs de lavage éthérées et on a réuni les extraits.

3.: On n'a purifié qu'une fraction seulement du produit.

Exemple 15Acide 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(3-méthylbutylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylique

On a chauffé une solution du produit de l'exemple B1 (500 mg) dans du dioxane (10 ml) à 100°C, avec de l'acide chlorhydrique concentré (1,5 ml) et de l'eau (5 ml) pendant 5 jours. On a amené le pH du mélange refroidi à 11 avec une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde de sodium et on l'a extrait par de l'éther (x3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à laisser subsister le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide, $\lceil\alpha\rceil_D +54^\circ$, $\nu_{\text{max}} 1635 \text{ cm}^{-1}$, 1550 cm^{-1} .

On a dissous un échantillon (20 mg) de ce produit dans du méthanol (1 ml) et on a chauffé la solution au reflux avec de l'acide sulfurique concentré (1 goutte) pendant 4 heures. La chromatographie en couche mince du mélange réactionnel a montré la formation de 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(3-méthylbutylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle.

Exemple 1611 α -Amino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a ajouté du sodium (1 g) à une solution au reflux de l'intermédiaire 35 (0,3 g) dans du propane-1-ol (20 ml). Lorsque la totalité du sodium fut consommée, on a ajouté de l'eau (10 ml). On a évaporé le mélange et on a dissous le résidu dans de l'HCl 2M (20 ml). On a évaporé la solution jusqu'à siccité et on l'a soumise à une distillation azéotropique avec du benzène (x3). On a dissous l'huile résultante dans du méthanol (30 ml) et on a chauffé la solution au reflux avec du H₂SO₄ concentré (0,5 ml), pendant 3 heures. On a amené le mélange refroidi à un pH alcalin à l'aide d'une solution de NH₃ 0,88 et on l'a dilué avec de l'eau (100 ml). On a extrait le précipité avec de l'éther (x2) et on a lavé l'extrait avec de l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une mousse que l'on a dissoute dans de l'éther (50 ml). On a

extrait la solution par une solution d'HCl 2M (x2) et de l'eau. On a amené le pH de l'extrait aqueux à 10 avec une solution de NH₃ 0,88 et on a extrait le précipité par de l'éther (x3). On a lavé l'extrait avec de l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister le composé indiqué dans le titre (226 mg) sous la forme d'une mousse,
 5 $\alpha\text{-D} +35^\circ$.

Exemple 17

10 Acide 2β-éthoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylique

On a ajouté du brome (0,4 ml) à une solution d'hydroxyde de sodium (1,24 g) dans de l'eau (16 ml) à 0°C. On a ajouté du dioxanne (6 ml) et on a ajouté le mélange à une solution de l'intermédiaire 38 (1,14 g) dans du dioxanne (50 ml) et de l'eau (16 ml) à 10°C. Après 6 heures, on a ajouté du métabisulfite de sodium (10 g) et on a agité le mélange pendant 0,5 heure. On a ajouté une solution concentrée d'HCl pour amener le pH à 1 et on a évaporé le mélange jusqu'à siccité. On a lixivié le solide à l'éther et à l'acétate d'éthyle et on a évaporé les solutions de façon à laisser subsister le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide (1,31 g).

Exemples 18-26

25 Le tableau 4 résume la préparation des chlorhydrates sels des 11α-amines.

On a ajouté une solution d'acide chlorhydrique dans de l'eau à la base ou à une suspension de la base dans toute eau supplémentaire et on a agité le mélange ou on l'a secoué jusqu'à l'obtention d'une solution limpide ou jusqu'à ce qu'il ne se dissolvât plus de base. Le mélange a été amené au volume ou au poids approprié avec de l'eau et filtré et toute base non dissoute a été recueillie, séchée et pesée afin de déterminer la concentration de la solution. On a mesuré le pH.

TABLEAU 4

Exemple N°	N° de la base libre	Poids (mg)	HCl M	Vol. (ml)	Eau addi- tionnelle (ml)	Poids total ou volume	Résidu solide (mg)	pH	Concen- tration (%)
18	1	100	0,0963	2,7	5	10 ml	-	2,4	1
19	4	100	0,0963	2,55	3	10 ml	-	3,1	1
20	6	100	0,0963	2,46	2	10 ml	-	5,0	1
21	5	100	0,0963	2,35	3	20 ml	-	3,2	0,5
22	7	349,8	0,0924	7,42	20	30 ml	10,8	6,0	1,13
23	8	375,6	0,0924	9,64	-	30,02 g	-	2,4	1,25
24	9	175,7	0,0924	4,36	-	10,04 g	-	2,3	1,75
25	10	518,3	0,0924	12,47	-	50,05 g	63	2,55	0,9
26	17	100	0,0924	2,4	-	10 ml	-	2,7	1

EXEMPLES - Section BExemple 1 2β -Ethoxy- 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle

5 On a ajouté du carbonate de potassium (2,514 g), de l'iodure de sodium (107 mg) et du 1-bromo-3-méthylbutane (6 ml) à une solution agitée du produit de l'exemple A1 (2 g) dans de l'éthanol (30 ml) et on a chauffé le mélange au reflux pendant 24 heures. On a refroidi la solution
 10 réactionnelle et on l'a acidifiée avec une solution d'HCl 2M et on l'a lavée à l'éther. On a extrait la liqueur de lavage éthérrée avec une solution d'HCl M et de l'eau (x2). On a amené la phase aqueuse totale à un pH de 10 avec une solution de NaOH 2M et on l'a extraite par de l'éther (x2). On a lavé l'extrait avec de l'eau (x2), on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une huile que l'on a purifiée par cristallisation dans de l'acetonitrile, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (914 mg), possédant un point de fusion de 122-124°C, $\lceil \alpha \rceil_D + 22^\circ$.

Exemple 2 3α -Hydroxy- 2β -méthoxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle

On a ajouté du 1-bromo-3-méthylbutane (9,54 ml), du carbonate de potassium (2,94 g) et de l'iodure de sodium (0,111 g) à une solution agitée du produit de l'exemple A3 (2,408 g) dans de l'éthanol (43 ml) et on a chauffé le mélange au reflux pendant 22 heures. On a dilué le mélange refroidi avec de l'eau et on l'a extrait par de l'acétate d'éthyle (x3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé jusqu'à l'obtention d'une mousse que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation en utilisant un mélange de CHCl_3 et de MeOH (19:1) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,24 g), $\lceil \alpha \rceil_D + 22^\circ$, $\nu_{\text{max}} 1724 \text{ cm}^{-1}$.

Exemples 3-10

Le tableau 5 résume la préparation des composés du type 11α -alkylamino à partir des 11α -amines correspondantes, en utilisant le mode opératoire général décrit 5 dans les exemples 1 et 2. Le traitement était par ailleurs identique à celui décrit à l'exemple 1 (I) ou à l'exemple 2 (II).

On a effectué la purification par chromatographie en couche mince de préparation (P), par chromatographie 10 sur colonne (C) ou cristallisation (X).

Dans les exemples 3-7 et 9, l'haloalcane était le 1-bromo-3-méthylbutane, dans l'exemple 8 c'était l'iodopropane et dans l'exemple 10 c'était le 1-iodo-3-méthylbutane.

15 Les composés préparés étaient les suivants :

3. 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate d'éthyle,
4. 2β -butoxy- 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
- 20 5. 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 2β -pentyloxy- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
6. 2β -hexyloxy- 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
7. 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -androstane- 25 17β -carboxylate de méthyle,
8. 2β -éthoxy- 3α -hydroxy- 11α -propylamino- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
9. 3α -hydroxy- 2β -propoxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle,
- 30 10. 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutylamino)- 5β -androstane- 17β -carboxylate de méthyle.

TABLEAU 5

Ex. N°	Matière de départ	Etha- nol	Halo- alcane	K ₂ CO ₃	NaI	Durée de réac- tion	Méthode de trai- tement	Système de purification	Rende- ment	$\angle \alpha_{\text{D}}$	P.F./ ν_{max}
Ex. N°	Poids (g)	(ml)	(g)	(mg)	(g)	(h)			(g)		
3 A4	2,02	30	6	2,51	105	24	I	C-Ch:M (9:1) X - A	1,0	+18,5°	100-102°
4 A8	0,87	15	3,35	1,03	39	32	II	P-Ea:Pe (1:1)	0,39	+16°	1722 cm ⁻¹
5 A9	0,91	16	3,5	1,03	41	24	II	P-Ea:Pe (1:2)	0,31	+17°	1720 cm ⁻¹
6 A10	1,78	30	6,8	2,1	80	22	II	P-Ea	0,76	+14°	-
7 A2	1,6	30	5	2,3	-	24	II ¹	P-Ch:M (9:1) et D	0,46	+18°	1725 cm ⁻¹
8 A1	2,5	30	9	3,5	-	7,5	I	P et C Ch:M (9:1)	1,36	+24°	1722 cm ⁻¹
9 A12	2,66	46	10,2	3,14	119	21	II	P-Ch:M (19:1)	0,83	+25°	1724 cm ⁻¹
10 A13	6	100 ²	6,5	8,65	-	50	I	P-Ch:M (9:1)	0,55 ³	+8°	1726 cm ⁻¹

1 On a utilisé de l'éther diéthylique au lieu d'acétate d'éthyle.

2 On a utilisé le dioxane au lieu d'éthanol.

3 On n'a purifié qu'une fraction seulement du produit.

Exemple 1111 α -Cyclohexylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a agité une suspension du produit de l'exemple A3 (1,512 g) dans de l'éthanol (15 ml) et de la cyclohexanone (1,5 ml) avec du cyanoborohydrure de sodium (1,5 g) pendant 24 heures. On a ajouté une solution à 5 % de NaHCO₃ et ensuite de l'eau. On a extrait le mélange à l'éther (x2) et on a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et évaporé, de manière à laisser subsister une mousse que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange de chloroforme et de méthanol (19:1) et cristallisée dans de l'acetonitrile de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,069 g), P.F. 143-145°C, $\Delta\alpha_D^{25}$ +9,5°.

Exemple 1211 α -Cyclohexylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a ajouté du cyanoborohydrure de sodium (2 g) à un mélange du produit de l'exemple A2 (2 g) et de cyclohexanone (2,5 ml) dans de l'éthanol (30 ml). On a maintenu le mélange à 21°C pendant 5 heures. On a ajouté une solution à 5 % de NaHCO₃ et de l'eau et on a extrait le mélange par de l'éther (x2). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à obtenir une mousse que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne et par chromatographie en couche de préparation en utilisant un mélange de CHCl₃ et de MeOH (9:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,763 g) sous la forme d'une mousse, $\Delta\alpha_D^{25}$ + 6°, ν_{max}^{IR} 1720 cm⁻¹.

Exemples 13-25

Le tableau 6 résume la préparation de composés du type 11 α -alkylamino à partir des 11 α -amines correspondantes par mise en oeuvre du procédé général décrit aux exemples 11 et 12.

Les aldéhydes/cétones utilisées dans les exemples 13-25 étaient les suivantes : cyclohexanone (exemples 13,

15, 20 et 22); cyclopentanone (exemples 16 et 17);
 3,3-diméthylbutyraldéhyde (exemple 14); hexaldéhyde
 (exemple 18); 4-méthylpentanal (exemple 19); 3-méthyl-
 butanal (exemple 21); cycloheptanone (exemple 23);
 5 cyclobutanone (exemple 24) et acétone (exemple 25).

On a effectué la purification par chromatographie
 en couche mince de préparation (P), chromatographie sur
 colonne (C) ou cristallisation (X).

On a préparé les composés qui suivent :

- 10 13. 11 α -cyclohexylamino-2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate d'éthyle,
- 14. 11 α -(3,3-diméthylbutylamino)-2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 15. 11 α -cyclohexylamino-2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 16. 11 α -cyclopentylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 17. 11 α -cyclopentylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 20 18. 2 β -éthoxy-11 α -hexylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 19. 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(4-méthylpentylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 20. 11 α -cyclohexylamino-3 α -hydroxy-5 β -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 25 21. 2 β -acétoxy-3 α -hydroxy-11 α -(3-méthylbutylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 22. 2 β -acétoxy-11 α -cyclohexylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 30 23. 11 α -cycloheptylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 24. 11 α -cyclobutylamino-3 α -hydroxy-2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle,
- 25. 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(1-méthyléthylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle.

TABLEAU 6

Ex. No.	Matière de départ Ex. No.	Ethanol (mL)	Aldéhyde/ cétoïne (mL)	NaBH ₃ CN (g)	Durée de réaction (h)	Système de purification	Rendement (g)	[α] _D P.F./ v _{max}
13 1	A4	2,0	20	2,5	3,07	27	C-Ch:M (19:1) X - A	+5° 109-115°C
14	A1	2,5	25	1,5	2,63	17	C-Ch:M (19:1) X - A	+16° 82,5-85,5°C
15	A1	2,5	25	2,6	2,57	20	C-Ch:M (19:1) X - A	+6° 111-114°C
16 2	A2	2,0	20	2,0	2,0	19	C and P Ch:M (9:1)	+12° 1724 cm ⁻¹
17 3	A3	0,96	10	1,0	1,5	23	X - A	+16,5° 130-132°C
18	A1	2,49	30	2,0	2,49	2	C-Ch:M (19:1) X - A	+21° 108-109°C
19 1	A1	2,61	20	3,0	2,40	70	X - A	+21° 123-125°C
20	A13	2,51	30	2,9	2,51	5	P-Ch:M (19:1) X - A	-9° 1725 cm ⁻¹
21	A14	2,85	40	4,2	3,0	20	C-Ch:M (9:1) X - A	+24,2° 117-120°C
22	A14	4,08	40	4,0	4,0	27	C-Ch:M (19:1) P-Ch:M (9:1) X - A	+10,6° 1722 cm ⁻¹
23 5	A3	2,7	27	2,7	2,7	45,5	P-Ch:M (9:1) X - A	+8° 100-103°C
24	A3	2,8	30	1,0	2,8	47	C-Ch:M (19:1) P-Ch:M (9:1)	+26° 1720 cm ⁻¹
25	A1	1,0	15	6,0	1,0	94	C-Ch:M (19:1)	+16,5° 1723 cm ⁻¹

Notes pour le tableau 6

1 On a utilisé un traitement supplémentaire, comme suit :

Après évaporation de l'extrait éthétré, on a dissous le produit dans de l'HCl 2M, de l'eau et de l'éthanol et on a lavé la solution avec de l'éther. On a extrait la liqueur de lavage éthérée à l'HCl M et à l'eau et on a amené le pH de la phase aqueuse totale à 10 avec une solution de NH₃ 0,88 et on l'a extraite par de l'éther. On a ensuite lavé l'extrait, on l'a séché et évaporé de façon à obtenir un résidu que l'on a soumis à une purification.

2 On a ajouté du borohydrure de sodium (0,05 g) après 18 heures.

3 On a ajouté du borohydrure de sodium (0,01 g) après 22 heures.

4 On n'a seulement purifié qu'une fraction du produit.

5 On a ajouté du borohydrure de sodium (0,15 g) après 45 heures.

Exemple 26

2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de propyle

On a chauffé une solution du produit de l'exemple B1 (0,9 g) dans du propane-1-ol (20 ml) à 100°C avec de l'acide sulfurique concentré (4 ml) pendant 24 heures.

On a amené le pH du mélange refroidi à 9 avec une solution à 5 % de NaHCO₃ et on l'a extrait à l'éther (x2). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une huile que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation en utilisant un mélange de chloroforme et de méthanol (9:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,612 g) sous la forme d'une huile, $\lceil\alpha\rceil_D^{+22^\circ}$, $\nu_{\text{max}} 1720 \text{ cm}^{-1}$.

Exemple 27

2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de cyclohexyle

On a agité une solution du produit de l'exemple B1 (4,26 g) dans du cyclohexanol (30 ml) à 110°C avec de l'

acide sulfurique concentré (2 ml) pendant 18 heures. On a amené le pH du mélange à l'alcalinité avec une solution de NH₃ 0,88 et on l'a extrait à l'éther (2x). On a lavé l'extrait avec de l'eau, on l'a séché et on 5 l'a évaporé jusqu'à l'obtention d'une huile que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne en procédant à l'élution avec un mélange de EtOAc/MeOH (3:1) et de CHCl₃:MeOH (19:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (857 mg), $\lceil\alpha\rceil_D +11^\circ$, ν_{max} 1713 cm⁻¹.

10 Exemple 28

11 α -Cyclohexylamino-2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

On a ajouté du brome (0,44 ml) à une solution agitée d'hydroxyde de sodium (1,24 g) dans de l'eau (8 ml) 15 à 0°C. On a ajouté du dioxanne (4 ml) et on a ajouté ce mélange à une solution de l'intermédiaire 36 (0,584 g) dans du dioxanne (25 ml) et de l'eau (8 ml) à 10°C. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 3 heures. On a ajouté du métabisulfite de sodium (2 g) 20 et, après 10 minutes, on a dilué le mélange à l'eau (100 ml). On a chassé les solvants par évaporation, de façon à laisser subsister un solide que l'on a dissous dans du méthanol (30 ml) et on a chauffé la solution au reflux avec de l'acide sulfurique concentré (1 ml) pendant 25 5 heures. On a amené le pH du mélange à 10 avec une solution de NH₃ 0,88 et on l'a dilué à l'eau (150 ml). On a extrait le précipité à l'éther (x3) et on a lavé l'extrait avec de l'eau (100 ml), on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une huile que l'on a purifiée par 30 chromatographie sur colonne en procédant à l'élution avec un mélange de CHCl₃ et de MeOH (9:1), de façon à recueillir une huile que l'on a cristallisée dans de l'acétonitrile, de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre (0,235 g), P.F. et P.F. mixte 110-112°C, 35 $\lceil\alpha\rceil_D +13^\circ$.

Exemple 29

2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté du méthanol (2 ml) et du dicyclohexylcarbodiimide (100 mg) à un mélange agité du produit de l'exemple A17 (221 mg) dans de l'éther (20 ml), de façon à obtenir une solution. On a ajouté de la 4-diméthylamino-pyridine (10 mg) et on a agité le mélange pendant 72 heures. On a filtré le mélange et on a évaporé le filtrat de façon à obtenir une mousse. On a purifié ce produit par chromatographie sur colonne sur de la silice éluée à l'aide d'un mélange de CHCl₃ et de MeOH (19:1) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (130 mg) qui cristallisa dans de l'acetonitrile, P.F. 123-125°C, $\alpha_D^{25} +18^\circ$.

Exemple 30

2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté de l'H₂SO₄ concentré (10 gouttes) à une solution du produit de l'exemple B3 (75 mg) dans du méthanol (3 ml) et on a amené le mélange au reflux et on l'a chauffé pendant 6 heures. On a amené le pH du mélange refroidi à 10 avec une solution de NH₃ 0,88, on l'a dilué à l'eau (50 ml) et on l'a extrait à l'éther (x3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à recueillir une huile (70 mg) que l'on a cristallisée dans de l'acetonitrile de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (40 mg), P.F. et P.F. mixte 123-125°C, $\alpha_D^{25} +21^\circ$.

Exemple 31

2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté une solution de diazométhane dans de l'éther à une solution du produit de l'exemple A17 (550 mg) dans de l'éther (20 ml) et du tétrahydrofurane (20 ml). Après 0,5 heure, on a ajouté de l'acide acétique glacial (2 gouttes) et on a amené le pH du mélange à 10 avec une

solution de NH₃ 0,88 et on l'a dilué à l'eau (100 ml). On a lavé la phase organique avec de l'eau et on a extrait la phase aqueuse totale à l'éther. On a lavé la phase organique totale à l'eau, on l'a séchée et évaporée de façon à obtenir une huile que l'on a purifiée par chromatographie sur colonne en procédant à l'élution avec un mélange de CHCl₃ et de MeOH (19:1) et on a cristallisé le produit dans de l'acétonitrile de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (57 mg), P.F. 123-125°C, $\lceil \alpha \rceil_D -21^\circ$.

Exemple 32

28-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté de l'H₂SO₄ concentré (1 ml) à une solution du produit de l'exemple A17 (500 mg) dans du méthanol (20 ml) et on a chauffé le mélange au reflux pendant 6 heures. On a amené le pH du mélange refroidi à 10 avec une solution de NH₃ 0,88 et on l'a dilué à l'eau (150 ml). On a extrait le précipité par de l'éther (x3) et on a lavé l'extrait avec de l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une huile qui cristallisa dans de l'acétonitrile de façon à donner le composé indiqué dans le titre (245 mg), P.F. 123-125°C, $\lceil \alpha \rceil_D +23^\circ$.

Exemple 33

11α-Cyclohexylamino-3α-hydroxy-2β-méthoxy-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle

On a ajouté du diéthyléthérate de trifluorure de bore (0,2 ml) à une suspension de l'intermédiaire 17 (354 mg) dans du méthanol (5 ml). On a agité le mélange pendant 1,75 heure, on l'a dilué avec une solution à 5 % de NaHCO₃ et on l'a extrait à l'éther (x3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à laisser subsister une mousse que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange de CHCl₃ et de MeOH (9:1), de façon à obtenir une mousse qui cristallisa dans de l'acétonitrile, de

façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (56 mg), P.F. 141-143°C, $\lceil \alpha \rceil_D +10^\circ$.

Exemple 34

11 α -Cyclohexylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

5

On a ajouté de l'azodicarboxylate de diéthyle (470 mg) à un mélange de triphénylphosphine (790 mg), d'acide formique (0,11 ml) et d'intermédiaire 32 (432 mg) dans du tétrahydrofurane sec (10 ml). On a laissé reposer le mélange pendant 20 heures, on l'a amené à un pH alcalin avec une solution à 5 % de NaHCO₃ et on l'a extrait à l'acétate d'éthyle (x3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et on l'a évaporé de façon à laisser subsister un solide que l'on a partiellement purifié par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange de CHCl₃ et de MeOH (19:1) de façon à obtenir une huile. On a dissous cette huile dans de l'acétate d'éthyle et on a extrait la solution par une solution d'HCl 2M (x3) et d'eau (x3). On a amené le pH de l'extrait à 10 avec une solution de NH₃ 0,88 et on a extrait le précipité par de l'acétate d'éthyle (x4). On a séché l'extrait et on l'a évaporé de façon à laisser subsister une mousse que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange de CHCl₃ et de MeOH (9:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (67 mg), $\lceil \alpha \rceil_D +4^\circ$.

Exemple 35

11 α -Cyclohexylamino-3 α -hydroxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle

30

On a amené le réactif du type acide chloriridique (16 ml) à un pH de 7 avec de la triéthylamine et on y a dissous l'intermédiaire 34 (860 mg). On a chauffé la solution au reflux pendant 27 heures, on l'a refroidie et amenée à un pH supérieur à 9 avec une solution de NH₃ 0,88. On a ajouté de l'eau (30 ml) et on a extrait le mélange par de l'acétate d'éthyle (x3). On a lavé l'extrait à l'eau, on l'a séché et évaporé de façon à

35

recueillir une mousse que l'on a purifiée par chromatographie en couche mince de préparation dans un mélange de CHCl_3 et de MeOH (5:1), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (248 mg), $[\alpha]_D^{25} +6^\circ$.

Exemples 36-62

Le tableau 7 résume la préparation des chlorhydrates.

On a ajouté une solution d'acide chlorhydrique dans de l'eau à la base ou à une suspension de la base dans un peu d'eau additionnelle et on a agité ou secoué le mélange jusqu'à l'obtention d'une solution limpide ou jusqu'à ce que la base se dissolvât. On a amené le mélange au volume ou au poids approprié avec de l'eau et on l'a filtré et on a recueilli toute base non dissoute, séchée et pesée de façon à déterminer les concentrations de la solution. On a mesuré le pH.

TABLEAU 7

Exemple N° de la base libre	Poids (mg)	HCl	Eau addition- nelle (ml)	Poids total ou volume	Résidu solide (mg)	pH	Concen- tration (%)
36 B1	300	0,0963	6,7	9	20 ml	-	2,7
37 B3	301	0,0963	6,6	9	20 ml	-	3,2
38 B13	100	0,0924	2,2	5	10 ml	-	1,5
39 B2	993	0,0979	21,8	-	125;03 g	83	3,0
40 B9	674	0,0979	14,0	-	49,98 g	40	3,2
41 B11	100,8	0,0979	2,23	-	10,03 g	-	0,73
42 B17	100,6	0,0979	2,3	-	10,02 g	-	1,27
43 B12	100	0,0979	2,4	-	10 ml	-	3,1
44 B16	100	0,0979	2,44	-	10 ml	-	1,0
45 B8	100	0,0979	2,34	-	10 ml	-	1,0
46 B26	100	0,0979	2,08	7	10 ml	-	1,0
47 B18	100	0,0979	2,14	5	10 ml	-	1,0
48 B19	100	0,0979	2,14	5	10 ml	-	1,0

TABLEAU 7 (suite)

Exemple N°	Exemple N° de la base libre	Poids (mg)	HCl M	Vol. (ml)	Eau addition- nelle (ml)	Poids total ou volume	Résidu solide (mg)	pH	Concen- tration (%)
49	B10	100	0,0979	2,44	6	10 ml	-	3,2	1,0
50	B4	284,3	0,0924	6,26	-	20,1 g	135	2,3	0,76
51	B5	220,6	0,0924	4,72	-	20,04 g	41	3,15	0,9
52	B6	610,3	0,0924	12,7	-	40,01 g	339	2,5	0,68
53	B15	100	0,0924	2,28	6	10 ml	-	3,05	1,0
54	B14	100	0,0924	2,27	6	10 ml	-	3,15	1,0
55	B7	100	0,0924	2,6	-	10 ml	-	2,75	1,0
56	B22	100	0,0979	2,09	-	10 g	-	4,0	1,0
57	B21	100,5	0,0979	2,15	-	10 g	-	4,3	1,0
58	B20	100	0,0979	2,37	5	10 ml	-	3,0	1
59	B27	100	0,0979	1,92	15	20 ml	28	2,6	0,37
60	B23	101,2	0,1076	1,98	-	10 g	-	5,3	1,0
61	B24	100	0,1076	2,14	-	10 ml	10	2,2	0,9
62	B25	100,8	0,1076	2,15	-	10 g	-	2,4	1,0

Exemples 63-67

Le tableau 8 résume la préparation des sels du 2 β -éthoxy-3 α -hydroxy-11 α -(3-méthylbutylamino)-5 α -androstane-17 β -carboxylate de méthyle.

5 On a ajouté l'acide approprié à une suspension de la base libre (50 mg) dans de l'eau (4 ml) et on a agité ou secoué le mélange jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. On a amené le volume de la solution à 5 ml avec de l'eau, de façon à obtenir une solution à 1 % et on a
10 mesuré le pH.

TABLEAU 8

<u>Exemple N°</u>	<u>Acide</u>	<u>Vol. ou poids</u>	<u>pH</u>
63	citrique hydraté	22,7 mg	3,65
64	maléique	12,5 mg	4,55
15 65	ascorbique	37,98 mg	4,10
66	sulfurique (0,1 M)	0,54 ml	2,90
67	glutarique	14,2 mg	4,70

Les exemples qui suivent illustrent des compositions pharmaceutiques de composés suivant l'invention.

EXEMPLE AComprimé - granulé à l'état humidemg/comprimé

11 α -Cyclohexylamino-3 α -hydroxy-	
2 β -méthoxy-5 α -androstane-17 β -carboxylate	
25 de méthyle, chlorhydrate	27,0
Lactose	93,0
Amidon de maïs	50,0
Polyvinylpyrrolidone	2,0
Glycolate d'amidon sodique	6,0
30 Stéarate de magnésium	2,0
 Poids du comprimé	 180,0 mg
On fait passer le stéroïde et l'amidon de maïs	
à travers un tamis de 40 mesh. On mélange l'amidon de maïs	
au stéroïde dans un mélangeur approprié. On prépare une	
35 solution aqueuse à 5-10 % p/v de la polyvinylpyrrolidone.	

On ajoute cette solution à la poudre en cours de mélange dans le mélangeur et on malaxe le tout jusqu'à granulation. On fait passer le granulé à travers un tamis n° 12. On sèche les granules à 50°C dans un four ou dans un séchoir à lit fluidisé. On passe les granules secs à travers un tamis de 16 mesh et on les mélange au glycolate d'amidon sodique et au stéarate de magnésium préalablement passés à travers un tamis de 60 mesh. On comprime dans une machine automatique de fabrication de comprimés à l'aide de poinçons convenables.

EXEMPLE B

Comprimé - Compression directe

mg/comprimé

11α-Cyclohexylamino-3α-hydroxy-	
15 2β-méthoxy-androstane-17β-carboxylate	
de méthyle, chlorhydrate	27,0
Cellulose microcristalline	135,0
Glycolate d'amidon sodique	6,0
Stéarate de magnésium	2,0
	<hr/>
20	170,0 mg

On fait passer le stéroïde et la cellulose microcristalline à travers un tamis de 40 mesh. On tamise le glycolate d'amidon sodique et le stéarate de magnésium à travers un tamis de 60 mesh. On mélange les poudres dans un mélangeur approprié jusqu'à homogénéité. On comprime le produit dans une presse de fabrication automatique de comprimés à l'aide de poinçons appropriés.

On peut enrober les comprimés fabriqués conformément à l'exemple A ou à l'exemple B d'une mince couche de polymère appliquée par mise en oeuvre de techniques d'enrobage usuelles. On peut incorporer un pigment à l'enrobage.

EXEMPLE C

Gélule en gélatine dure

mg/gélule

35 2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthyl-	
butylamino)-5α-androstane-17β-	
carboxylate de méthyle, chlorhydrate	54,0

Lactose, anhydre	141,0
Glycolate d'amidon sodique	4,0
Stéarate de magnésium	1,0

Poids de la charge de la gélule 200,0 mg

5 On tamise le stéroïde et on le mélange par une technique de dilution graduelle aux excipients tamisés, dans un mélangeur approprié. On introduit ensuite le mélange dans des coquilles de gélules en gélatine dure du calibre approprié en utilisant une machine automatique.

10 EXAMPLE D
Comprimé - granulé à l'état humide

mg/comprimé

2β-Ethoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-

15 carboxylate de méthyle, chlorhydrate	108,00
Amidon de maïs	138,0
Polyvinylpyrrolidone	2,5
Glycolate d'amidon sodique	7,5
Stéarate de magnésium	2,0

20 Poids du comprimé 258,00

Le procédé de fabrication est le même que celui décrit à l'exemple A.

Les comprimés peuvent être enrobés d'une mince couche polymère appliquée par les techniques habituelles.

25 L'enrobage peut contenir un pigment.

EXAMPLE E

Injections intraveineuses

Ingédients :

30 11α-Cyclohexylamino-3α-hydroxy-2β-méthoxy-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle, chlorhydrate ou 2β-éthoxy-3α-hydroxy-11α-(3-méthylbutylamino)-5α-androstane-17β-carboxylate de méthyle, chlorhydrate (équivalent à 1 à 10 mg de base libre),

Chlorure de sodium en quantité suffisante pour l'isotonnicité

35 Eau pour injections jusqu'à 1 ml

On dissout le stéroïde et le chlorure de sodium dans une petite quantité de l'eau. Au besoin, on ajuste le pH avec une solution d'hydroxyde de sodium ou une solution d'acide chlorhydrique. On amène au volume avec de l'eau et on agite jusqu'à homogénéité. On 5 filtre la solution dans des fioles en verre propres et on les scelle par fusion. On peut stériliser la solution par passage à l'autoclave ou filtration ou par préparation dans des conditions aseptiques.

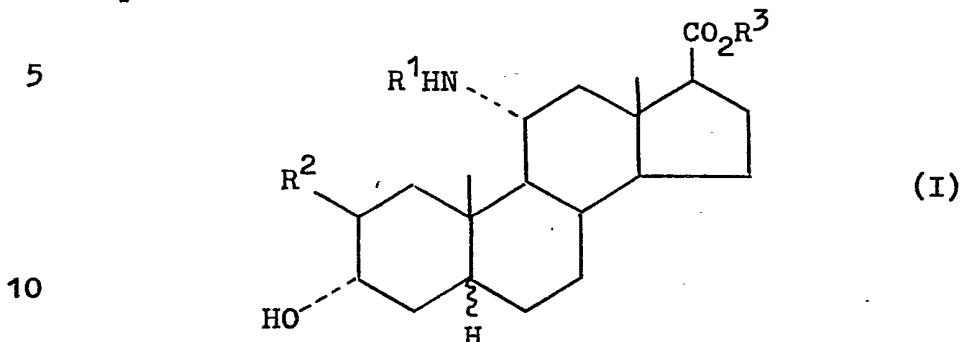
L'activité antidysrhythmique des composés de l'invention est évaluée par l'administration intraveineuse d'aconitine à des rats 10 anesthésiés. Selon le procédé, on provoque la dysrithmie par infusion intraveineuse d'aconitine à des rats anesthésiés par inhalation de pentobarbitone. L'administration du composé antidysrhythmique augmente la dose d'aconitine nécessaire pour provoquer les signes électrocardiographiques caractéristiques de la dysrithmie (tachycardie ventriculaire). Les résultats sont exprimés en ED₅₀ définie comme dose du 15 composé nécessaire pour produire une augmentation de 50% de la dose d'aconitine.

Les composés des exemples B30, B31, B33, B35, B36, B37, B38, B47, B48 et B49 donnent des valeurs de ED₅₀ suivant l'administration orale de moins de 6,6 mg/kg. Les composés des exemples B30, B31, B33, B35, B37 et B49 donnent des valeurs de ED₅₀ suivant l'administration 20 intraveineuse de moins de 1,3 mg/kg.

Les composés des exemples B30, B33, B35 et B37 donnent des valeurs de LD₅₀ suivant l'administration intraveineuse de plus de 25 1,4 mg/kg.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Composés répondant à la formule générale
qui suit :



(dans laquelle :

15 R^1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ,

20 R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy en C_1-C_6 ou un groupe alcanoxyloxy en C_2-C_5 et

25 R^3 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ,

30 avec la condition que lorsque les composés contiennent un atome d'hydrogène 5β , R^2 représente un atome d'hydrogène, ainsi que les D-homo analogues de ces composés comportant le groupe $-CO_2R^3$ (où R^3 possède les significations précédemment indiquées) en position $17\alpha\beta$, comme aussi les sels d'addition d'acides des composés en question.

25 2. Composés suivant la revendication 1,
caractérisés en ce que :

30 R^1 représente un groupe isopentyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, éthoxy ou propoxy et R^3 représente un groupe méthyle ou éthyle, comportant un atome d'hydrogène 5α et en ce que le noyau D comporte 5 chaînons.

35 3. Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme de sels d'addition d'acides physiologiquement

acceptables.

4. Composés suivant la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme de chlorhydrates, bromhydrates, phosphates, sulfates, 5 p-toluenesulfonates, méthanesulfonates, citrates, tartrates, acétates, ascorbates, lactates, maléates, succinates, tricarballylates, glutarates et glutaconates.

5. 2β -Ethoxy- 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutyl-amino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle et ses 10 sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

6. 2β -Méthoxy- 3α -hydroxy- 11α -(3-méthylbutyl-amino)- 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle et ses 15 sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

7. 11α -Cyclohexylamino- 3α -hydroxy- 2β -méthoxy-
15 5α -androstane- 17β -carboxylate de méthyle et ses sels
d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

8. 11α -Cyclohexylamino- 3α -hydroxy- 5α -androstane-
17 β -carboxylate de méthyle et ses sels d'addition d'acides 20 physiologiquement acceptables.

9. Composés suivant l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme de leurs chlorhydrates.

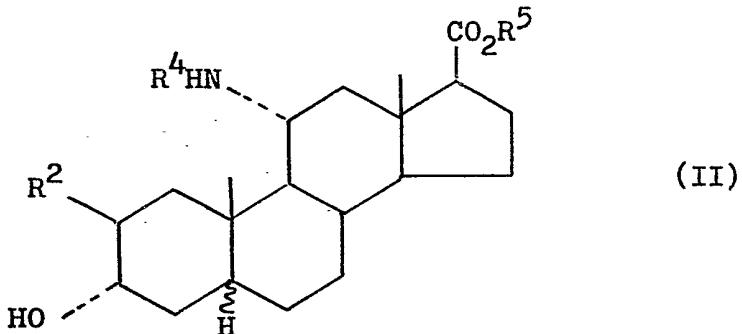
10. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un composé de la 25 formule (I) suivant la revendication 1, ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, en mélange à un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiques.

11. Procédé de fabrication d'un composé de la 30 formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que :

(A) on fait réagir un composé du type 11α -amino correspondant ou un acide 11α -amino- 17β -carboxylique correspondant, sur un composé de la formule R^1X 35 dans laquelle R^1 possède les significations indiquées dans la revendication 1 et X représente un groupe ou atome aisément déplaçable,

- (B) lorsque l'on souhaite obtenir un composé 5α - 2β -substitué) on traite un $2\alpha,3\alpha$ -époxyde correspondant par un composé de la formule HR^2 dans des conditions acides ou un composé qui engendre l'anion $(R^2)^-$ où R^2 possède les significations indiquées dans la revendication 1, autres que l'hydrogène, et ensuite, lorsque le produit initial possède un groupe 3α -hydroxyle déprotoné, on traite le produit obtenu par une source de protons,
- 10 (C) on fait réagir un composé du type 11α -amino correspondant, en présence d'un agent réducteur, sur un composé monocarbonylé servant à introduire le groupe R^1 ,
- (D) lorsque l'on souhaite obtenir un composé 2β -non substitué) on réduit un composé du type 3 -oxo correspondant,
- 15 (E) on convertit un composé du type 11α -amino N,N -disubstitué correspondant en un composé N -monosubstitué,
- (F) on estérifie un acide 17β -carboxylique correspondant,
- 20 (G) on réduit un composé Δ^{16} correspondant,
- (H) on transestérifie un composé correspondant possédant un groupe 17β -ester autre que le groupe R^3 souhaité (tel que défini dans la revendication 1) avec un alcool de la formule R^3OH (où R^3 est tel que défini dans la revendication 1),
- 25 (I) on invertit un composé 3β -hydroxylé correspondant, ou
- (J) on déprotège un composé correspondant possédant un groupe 3α -hydroxyle protégé, cette opération étant suivie, lorsque cela se révèle nécessaire, de la formation de sels d'addition d'acides.
- 30

12. Composés de la formule générale qui suit :



(dans laquelle R² possède les significations indiquées dans la revendication 1 (à condition que lorsque les composés contiennent un atome d'hydrogène 5β, R² représente un atome d'hydrogène),

5 R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe R¹ tel que défini dans la revendication 1 et

R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe R³ tel que défini dans la revendication 1,
avec la condition qu'au moins l'un des symboles R⁴ et

10 R⁵ représente un atome d'hydrogène,
ainsi que les D-homo analogues de ces composés comportant le groupe -CO₂R⁵ en position 17αβ, comme aussi leurs sels et leurs formes amphioniques.

13. Procédé de prophylaxie appliqué à un être humain ou un animal souffrant de ou susceptible de souffrir de dysrythmies cardiaques, caractérisé en ce que l'on administre à l'être humain ou à l'animal en question une quantité efficace d'un ou plusieurs des composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9.

14. Emploi des composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la thérapie ou la prophylaxie de dysrythmies cardiaques chez un être humain ou chez un animal.