

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

①1 N° de publication : **2 643 638**
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **89 02384**

⑤1 Int Cl^s : C 07 J 1/00, 3/00; A 61 K 31/56.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 24 février 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
 demande : BOPI « Brevets » n° 35 du 31 août 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
 rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ROUSSEL-UCLAF, Société anonyme à
 directoire et conseil de surveillance.* — FR.

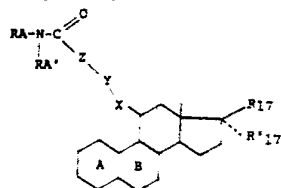
⑦2 Inventeur(s) : André Claussner ; Lucien Nedelec ; Daniel
 Philibert ; Patrick Van de Velde.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : André Bourgoïn, Roussel-Uclaf.

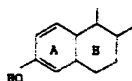
⑤4 Nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en position 11 β une chaîne carbonée comportant une fonction amide ou carbamate, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

⑤7 L'invention a pour objet les produits de formule I :



dans laquelle :

— les cycles A et B représentent notamment le groupe-
 ment :



— R₁₇ : notamment OH ou acyloxy,
 — R'₁₇ : notamment H, alkyle, alkényle ou alkynyle, éven-
 tuellement substitués,
 — X : méthylène, arylène, CH₂O ou arylénoxy.

— Y : simple liaison ou chaîne aliphatique C₁₋₁₈ éventuelle-
 ment interrompue ou terminée par un arylène.

— Z : simple liaison ou CH₂O.

— RA et R'A = H, alkyle C₁₋₈ éventuellement substitué ou
 forment avec l'atome d'azote un hétérocycle.

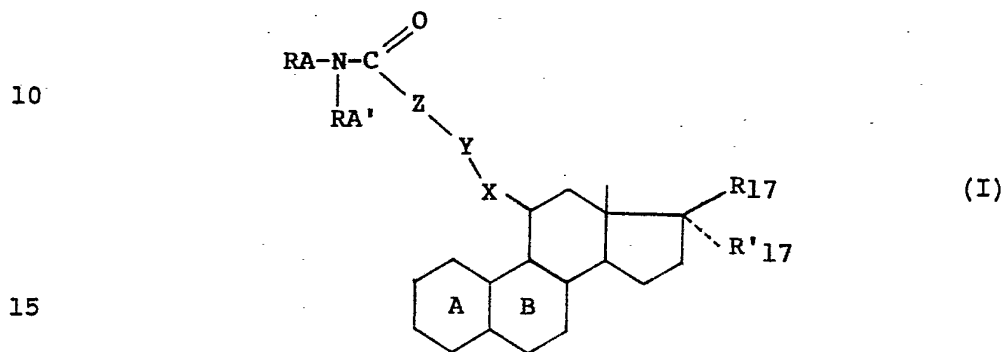
leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce
 procédé, leur application comme médicaments et les composi-
 tions pharmaceutiques les renfermant.

FR 2 643 638 - A1

D

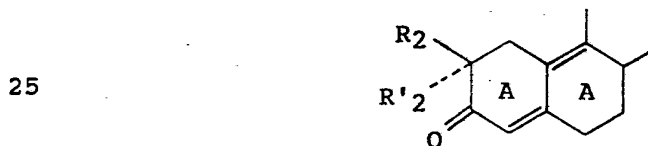
La présente invention concerne de nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en libéta une chaîne carbonée comportant une fonction amide ou carbamate, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

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



dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

a) soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R_2 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :



R₁₇ et R'₁₇ sont tels que :

- soit R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une fonction cétone,
- soit R₁₇ est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'₁₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

5

X, Y et Z sont tels que :

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical CH₂-O ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,

10

- Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène ou oxygène et éventuellement terminée par un radical arylène,

15

- Z représente une simple liaison ou un radical CH₂-O lié au radical Y par l'atome de carbone,

étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou CH₂-O,

20

RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy ou carboxyl estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène.

25

30

Lorsque R₁₇ est un radical acyloxy il peut s'agir notamment du dérivé d'un acide aliphatique ou cycloaliphatique saturé ou insaturé et notamment d'un acide alcanoïque tel que par exemple l'acide acétique, propionique, butyrique ou isobutyrique, valérique ou undécyclique, d'un acide hydroxyalcanoïque tel que par exemple l'acide hydroxyacétique ; d'un acide cycloalcoylcarboxylique ou (cycloalcoyle) alcanoïque tel que par exemple l'acide cyclopropyl, cyclopentyl ou cyclo-

35

hexylcarboxylique, cyclopentyle ou cyclohexyle acétique ou propionique, d'un acide benzoïque, d'un acide salicylique ou d'un acide phénylalcanoïque tel que l'acide phényle acétique ou phényle propionique, d'un amino acide tel que l'acide diéthylamino acétique ou aspartique ou de l'acide formique. Il s'agit de préférence du dérivé de l'acide acétique, propionique ou butyrique.

Lorsque R_2 et/ou R'_2 représentent un radical alkyle, il peut s'agir d'un radical méthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle et de préférence un radical méthyle.

Lorsque R'_{17} représente un radical alkyle, il peut s'agir du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthyl pentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle, 2-méthylexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthyl pentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl 3-éthylpentyle.

Il s'agit de préférence du radical méthyle.

Lorsque R'_{17} représente un radical alcényle, il peut s'agir d'un radical vinyle, propényle, isopropényle, allyle, 2-méthylallyle, butényle ou isobutényle. Il s'agit de préférence du radical vinyle ou propényle.

Lorsque R'_{17} représente un radical alcynyle, il peut s'agir du radical éthynyle, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle. Il s'agit de préférence du radical éthynyle ou propynyle.

L'expression éventuellement substitué appliquée aux radicaux alkyle, alcényle ou alcynyle comprend un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de préférence parmi les radicaux :

- halogène : fluor, chlore, brome, iode,
- alkoxy tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,
- alkylthio tel que méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- amino, alkylamino tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino tel diméthylamino, diéthylamino, méthyl éthylamino, chacun des radicaux dialkylamino étant éventuellement sous forme oxydée,
- amino alkyl tel que aminométhyle ou aminoéthyle,

- dialkylaminoalkyle tel que diméthylamino méthyle ou éthyle,
 - dialkylaminoalkyloxy tel que diméthylamino éthyloxy,
 - hydroxyle éventuellement acylé, par exemple acétoxy ou un
 radical de formule $-O-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}C-(CH_2)_n CO_2H$ dans lequel $n = 2$ à 5

5

notamment,

- acyle tel que acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle,
 - carboxy libre, estérifié tel que alkoxy carbonyle par
 exemple méthoxy carbonyle ou éthoxy carbonyle,

10

- cyano,

- trifluorométhyle,

- aryle tel que phényle, furyle, thiényle ou aralkyle tel que
 benzyle, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substi-
 tués par des radicaux alkyle, tel que méthyle, éthyle, pro-
 pyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle ou par des
 radicaux, alkoxy, alkylthio, amino alkyl ou di-alkylamino
 indiqués ci-dessus.

15

Lorsque X représente un groupement arylène, il s'agit de
 préférence du radical phénylène.

20

Lorsque X représente un groupement arylénoxy, il s'agit de
 préférence du radical phénylén oxy.

Lorsque Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou rami-
 fiée, saturée ou insaturée, il peut s'agir du radical méthyl-
 ène, éthylène, propylène, isopropylène, butylène, isobuty-
 lène, ou tert-butylène, n-pentylène, n-hexylène, 2-méthyl
 pentylène, 2,3-diméthyl butylène, n-heptylène, 2-méthylhexy-
 lène, 2,2-diméthylpentylène, 3,3-diméthyl pentylène, 3-éthyl-
 pentylène, n-octylène, 2,2-diméthylhexylène, 3,3-diméthyl-
 hexylène, 3-méthyl 3-éthylpentylène, nonylène, 2,4-diméthyl
 heptylène, n-décylène, n-undécylène, n-dodécylène, n-tridécyl-
 ène, n-tétradécylène, n-penta décylène, n-hexadécylène,
 n-heptadécylène ou n-octadécylène, de préférence n-nonylène ou
 n-décylène. Il peut s'agir également des radicaux vinylène,
 isopropénylène, allylène, 2-méthylallylène ou isobuténylène,
 et lorsque la chaîne est interrompue ou terminée par un ou
 plusieurs radicaux arylènes, il s'agit de préférence du radi-
 cal phénylène, étant entendu que terminée concerne l'une quel-
 conque des deux extrémités de Y.

25

30

35

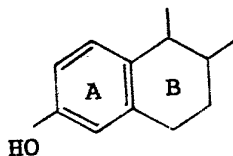
Lorsque RA ou RA' représente un radical alkyle, il peut s'agir

du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthylpentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthyl pentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl 3-éthylpentyle.

Les radicaux précités peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux aryles tel que phényle, furyle, thiényle, de préférence un radical phényle, par un ou plusieurs radicaux alkylamino ou dialkylamino tel que diméthylamino ou par un ou plusieurs carboxyles estérifiés par exemple par un méthoxycarbonyle ou un éthoxycarbonyle.

Lorsque RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, il s'agit d'un hétérocycle saturé, de préférence une pyrrolidine ou une pipéridine éventuellement substitué par un radical alkyle tel que méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, de préférence méthyle ou éthyle ou d'un hétérocycle insaturé, de préférence un pyrrole ou une pyridine éventuellement substitué par un radical alkyle tel que méthyle, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, de préférence une morpholine, une pipérazine ou une pyrimidine, éventuellement substitué par un radical alkyle, de préférence méthyle ou éthyle.

Les composés de formule (I) préférés de l'invention sont ceux dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement :



35

Parmi les composés de l'invention on peut citer particulièrement les composés de formule (I) pour lesquels Z est une simple liaison et pour lesquels R₂ et R'₂ identiques

représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, de préférence un atome d'hydrogène et tout particulièrement ceux pour lesquels R 17 est un radical hydroxyle.

Parmi les composés de l'invention on peut citer notamment
 5 les composés de formule (I) pour lesquels R'17 est un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou un radical propynyle.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I) pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10
 10 atomes de carbone et ceux pour lesquels X représente un radical phénylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone.

Parmi les composés préférés de l'invention on peut citer ceux pour lesquels :

- 15 - soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
 - soit RA représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,
 - soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle ou benzyle,
 20 - soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

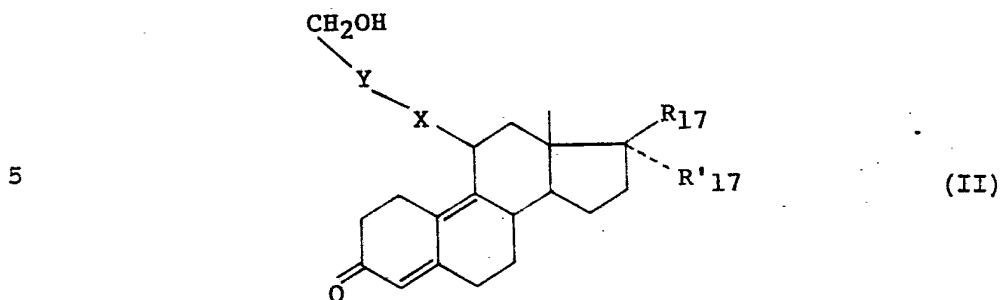
Parmi les composés préférés de l'invention on peut donc naturellement citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus parti-
 25 culièrement :

- le N-(2-diméthylaminoéthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide,
 - le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) N-méthyl benzeneoctanamide,
 30 - le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide,
 - le N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 19-Nor-11bêta-(17alphapregna-1,3,5(10)-triène-20-yne) undécanamide.

On peut citer aussi :

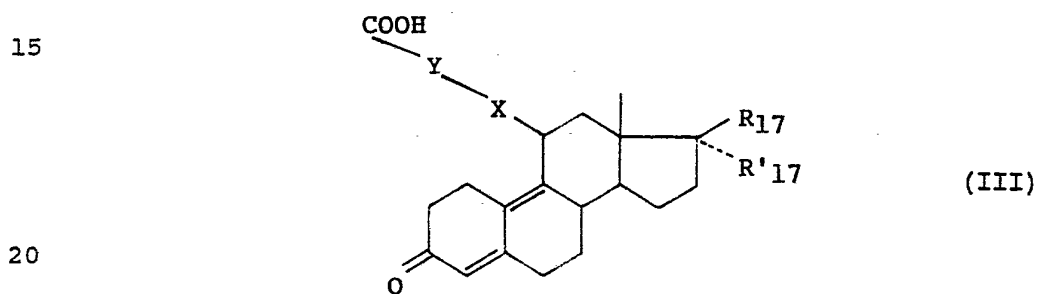
- 35 - la 4-[11-(3,17-dihydroxy-estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) 1-oxo undécyl] 1-méthyl pipérazine.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



10 dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la même signification que précédemment, étant entendu que R₁₇ ne peut représenter un radical hydroxyle,

- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :



que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule (IV) :

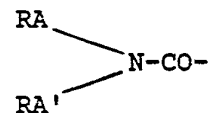


30 dans laquelle RA et RA' ont la même signification que précédemment, pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement



dans lequel R_2 et R'_2 sont un atome d'hydrogène,

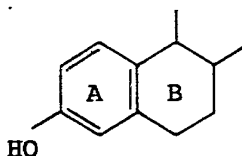
- soit à une réaction d'introduction du radical



5 pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical méthylénoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia),

produits (Ia) et (I'a) que, si désiré :

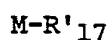
- 10 - soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
 - soit l'on soumet à un agent d'acylation lorsque R_{17} représente une fonction hydroxy,
 - soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R_{17} représente une fonction acyloxy,
 15 - soit l'on soumet à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R_2 et R'_2 représente un atome d'hydrogène,
 - soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A,
 20 puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :



30

Produits de formule (Ib) et (I'b) que si désiré,

- soit, lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à
 35 un complexe métallique de formule (V) :



(V)

dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17} a la

même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

- soit, lorsque R_{17} est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17,

5 - soit lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, l'on soumet à un agent d'alkylation.

Les composés de formule (I) sont des 19-Nor stéroïdes ayant :

10 - soit une chaîne en 11bêta comportant une fonction amide substituée ; ces composés sont alors choisis parmi les composés de formule (Ia) et (Ib), définis ci-dessus,

- soit une chaîne en 11bêta comportant une fonction carbamate substituée ; ces composés sont alors choisis parmi les composés de formule (I'a) et (I'b), définis ci-dessus.

15 Les composés de formule (I'a) sont obtenus en faisant réagir un composé de formule (II), soit avec un activateur de la fonction hydroxyle, par exemple le phosgène, puis avec une amine primaire ou secondaire de formule (IV), dans un solvant neutre tel que le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofur-

20 ranne, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium ou la méthylamine, soit avec un isocyanate de formule $RA-N=C=O$, pour obtenir alors un produit dans lequel le radical RA' est un atome d'hydrogène.

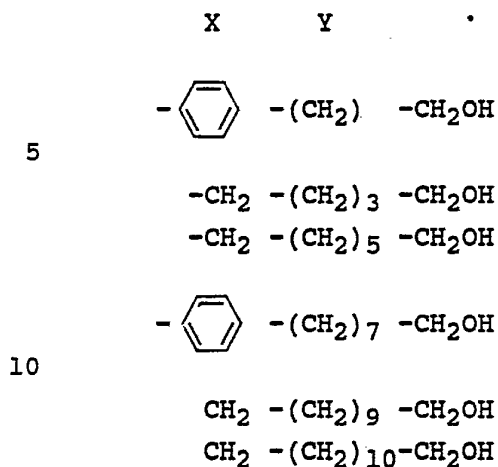
25 Les composés de formule (Ia) sont obtenus en faisant réagir un composé de formule (III) activé par exemple sous forme d'anhydride mixte par action d'un agent tel qu'un chloroformiate, par exemple le chloroformiate d'isobutyle, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, par exemple la N-méthylmorpholine, dans un solvant anhydre tel qu'un

30 solvant chloré, par exemple le chlorure de méthylène, avec l'amine de formule (IV).

Le produit de formule (III) est obtenu à l'aide d'un agent d'oxydation tel que, par exemple, le mélange CrO_3 - acide sulfurique dans un solvant neutre tel, que par exemple, l'acé-

35 tone.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, les composés de formule (II) comprennent une chaîne en 11bêta terminée par une fonction alcool choisie dans le tableau suivant :



comme illustré dans les exemples ci-après.

15 Les composés de formule (III) comprennent une chaîne en 11bêta, terminée par une fonction acide carboxylique, correspondant au produit d'oxydation d'une chaîne choisie parmi les chaînes en 11bêta terminée par une des fonctions alcool citées ci-dessus.

20 Le composé de formule (IV) est choisi parmi les amines : butylamine, méthylbutylamine, diméthylamine, méthylisopropylamine, méthyldiméthylaminoéthylamine, méthylbenzylamine, pyrrolidine ou N-méthylpipérazine, qui sont des produits connus.

25 Lorsque (Ia) ou (I'a) a une cétone en 17, on obtient le stéroïde hydroxylé en 17bêta correspondant, par action d'un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvant neutre tel que le méthanol ou l'hydrure de triterbutoxylithium aluminium dans le tétrahydrofuranne.

30 Lorsque (Ia) ou (I'a) a une fonction hydroxy en 17, on obtient le stéroïde acyloxylé en 17bêta correspondant, par action d'un agent d'acylation, par exemple d'acétylation tel que l'anhydride acétique dans la pyridine, en présence éventuellement de 4-diméthylaminopyridine.

35 Lorsque (Ia) ou (I'a) a une fonction acyloxy en 17, on obtient le stéroïde hydroxylé en 17bêta correspondant, par action d'un agent de saponification, tel que la potasse en milieu alcoolique.

Lorsque (Ia) ou (I'a) a un ou deux atomes d'hydrogène en position 2 ou (et) 2', on obtient le stéroïde correspondant

mono ou dialkylé en 2 et 2' par action d'un agent d'alkylation, de préférence de méthylation tel que l'iodure de méthyle.

5 Les composés de formule (Ib) et (I'b) qui sont des stéroïdes dérivés de l'oestradiol ayant une chaîne en 11bêta comportant respectivement une fonction amide substituée ou une fonction carbamate substituée, sont obtenus à partir des composés de formule (Ia) et (I'a) respectivement, par action
10 d'un agent d'aromatisation tel que le mélange bromure d'acétyl-anhydride acétique, à une température ne dépassant pas la température ambiante, suivie d'une réaction de saponification ménagée avec par exemple de la potasse dans le méthanol à basse température, du bicarbonate de sodium au reflux ou du méthanol en présence d'acide chlorhydrique.

15 Lorsque (Ib) ou (I'b) a une fonction cétone en 17, on obtient :

- le stéroïde 17bêta hydroxylé correspondant dans les conditions décrites ci-dessus, pour Ia ou I'a, par exemple par action d'un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvant neutre tel que le méthanol,
- 20 - le composé de formule Ib ou I'b correspondants comporte un radical R'₁₇ représentant un radical alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué, est obtenu en utilisant comme complexe, par exemple, un complexe du lithium, selon le procédé décrit dans la demande de brevet EP 57115.

25 Lorsque (Ib) ou (I'b) a une fonction hydroxy en 17, on obtient le stéroïde 17bêta acyloxyolé correspondant, par action d'un agent d'acylation sélective par exemple l'anhydride acétique dans la pyridine.

30 Lorsque R_A ou R'_A est un atome d'hydrogène, on obtient le produit alkylé correspondant, par action d'un halogénure d'alkyle, par exemple un iodure de méthyle ou d'éthyle, le bromure de méthyle ou d'éthyle dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne.

35 Il est bien entendu que si R'₁₇ comprend un radical alkyle, alcényle ou alcynyle substitué par une fonction réactive, celle-ci peut être provisoirement protégée par les méthodes usuelles.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes

propriétés pharmacologiques. L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence que

- les composés de formule (Ia) et (I'a) possèdent des activités glucocorticoïdes ou antiglucocorticoïdes, progestomimétiques ou antiprogestomimétiques, androgènes ou antiandrogènes,

5

- antiminéralocorticoïdes, oestrogènes ou antioestrogènes.
- les composés de formule (Ib) et (I'b) possèdent en particulier une remarquable activité anti-oestrogène et des propriétés anti-prolifératives,

10

comme le montrent les résultats des tests donnés plus loin.

Ces propriétés rendent les composés de formule (Ia) et (I'a) utilisables pour lutter contre les effets secondaires des glucocorticoïdes ; ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

15

Ces produits peuvent également présenter un intérêt dans le traitement de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

20

Les composés de formule (Ia) et (I'a) qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés pour préparer des contraceptifs originaux ou comme agents d'interruption de grossesse.

25

Ces produits peuvent ainsi être utilisés comme inducteurs de règles chez la femme et plus généralement chez les animaux femelles à sang chaud.

Les produits sont alors administrés pendant les périodes où la progestérone joue un rôle physiologique essentiel, c'est-à-dire notamment pendant la phase lutéale du cycle, au moment de la nidation (ou implantation de l'embryon) et pendant la grossesse. Une méthode de contraception selon l'invention consiste à administrer à la femme un au moins des produits de formule (Ia) ou (I'a) pendant 1 à 5 jours se situant préférentiellement à la fin du cycle. Ce produit est administré alors préférentiellement par la voie orale ou in vagino mais il peut également être utilisé par la voie parentérale. Les produits peuvent également être utilisés par la voie endonasale.

30

35

Les produits de formule (Ia) et (I'a) possédant des propriétés anti-progestomimétiques peuvent également être utilisés contre les dérèglements hormonaux et, par ailleurs, ils peuvent présenter un intérêt dans le traitement des tumeurs hormono-dépendantes.

Leurs actions sur les sécrétions hypophysaires rendent les produits utilisables dans la ménopause.

Ces produits peuvent également être utilisés dans la synchronisation de l'oestrus chez les animaux d'élevage, en particulier les bovins et les ovins.

Les produits peuvent également être utilisés pour contrôler la fertilité des animaux familiers tels que chiens ou chats.

Les composés de formule (Ia) et (I'a) peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les composés de formule (Ia) et (I'a) qui possèdent des propriétés antiandrogènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de l'hyperandrogénie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné. Ils peuvent également être utilisés pour la contraception chez l'homme.

Les composés de formule (Ia) et (I'a) qui possèdent des propriétés oestrogènes les rendent utilisables également dans le traitement des troubles liés à une hypofolliculinie, par exemple les aménorrhées, les dysménorrhées, les avortements répétés, les troubles prémenstruels ainsi que le traitement de la ménopause et de l'ostéoporose.

Les propriétés anti-oestrogènes et anti-prolifératives des composés de formule (Ib) et (I'b) les rendent utilisables dans le traitement des carcinomes hormono-dépendants, comme par exemple les carcinomes mammaires et ses métastases et dans le traitement des tumeurs bénignes du sein.

L'invention a donc pour objet les composés de formule (I) à titre de médicaments.

Parmi les médicaments de l'invention on peut citer particulièrement les composés décrits dans la partie expérimentale et tout particulièrement les produits des exemples 8, 16, 19 et 21.

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

5 L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus.

Les composés de formule (I) sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée.
10 Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, de patchs, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

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

Les intermédiaires de formule (II) ou (III) sont des produits nouveaux et l'invention a donc également pour objet
25 les composés de formule (II) et (III) à titre de produits intermédiaires nouveaux.

Les composés de formule (II) sont préparés selon un mode opératoire dont un exemple est donné plus loin. D'une manière générale, les composés de formule (II) peuvent être préparés
30 selon le schéma suivant :

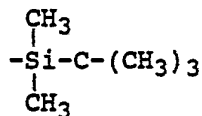
On fait réagir en présence d'un sel de cuivre, le dérivé magnésien d'un alcool halogéné de formule (VI) :



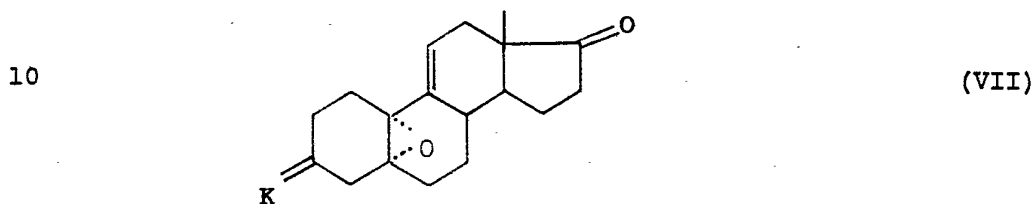
35

dans laquelle X et Y ont la signification donnée précédemment, hal est un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome et R est soit un atome d'hydrogène soit un groupement protecteur de la fonction alcool par exemple un

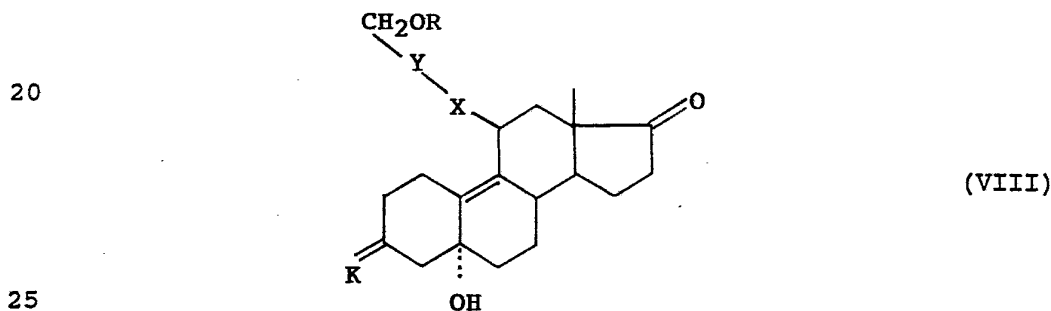
groupement :



5 sur un composé de formule (VII) :

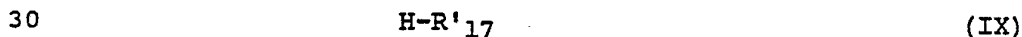


15 dans laquelle K est un groupement protecteur de la fonction
cétone en 3 tel qu'un cétal cyclique, pour obtenir le produit
de formule (VIII) :



que l'on soumet, si désiré,

- soit au dérivé lithien du produit de formule (IX) :



dans laquelle R'_{17} a la signification donnée précédemment,

étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène

- soit à un agent de réduction, puis éventuellement à un agent

35 d'acylation

et que l'on soumet à un agent de déshydratation et d'hydrolyse
susceptible de libérer la fonction 3-céto delta-4 et la fonc-
tion alcool pour obtenir le composé de formule (II).

Les produits de formule (VII) nécessaires à la mise en

oeuvre du procédé sont des produits connus. Leur préparation est décrite par exemple dans le brevet EP 0057115.

Parmi les produits intermédiaires nouveaux de formule (II) préférés de l'invention, on peut citer les composés dont la
5 préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus particulièrement :

- la 17bêta-acétyloxy 11bêta-[(8-hydroxy octyl) phényl] estra-4,9-diène-3-one,
- et la 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estra-4,9-diène-3,17-
10 dione.

Parmi les produits intermédiaires nouveaux de formule (III) préférés de l'invention, on peut citer ceux dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus particulièrement :

- 15 - l'acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-diène-undécanoïque,
- l'acide 3,17-dioxy 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque,
- l'acide 17bêta-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

PREPARATION 1 : 17bêta-acétyloxy 11bêta-[4-(2-hydroxy méthyl) phényl] estra-4,9-diène-3-one.

STADE A : (5alpha,11bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique)
25 de 5-hydroxy 11-[4-[2-[[[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] méthyl] phényl] estr-9-ène-3,17-dione.

Préparation du magnésien :

A une suspension de 1,4 g de magnésium en tournures dans
30 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 19,9 g du dérivé bromé obtenu à la préparation 9, en solution dans 60 cm³ de tétrahydrofurane. On agite 1 heure à 50°C.
Titre = 0,85 mole/litre.

Condensation :

On agite, pendant 10 minutes à température ambiante 4,5 g
35 de 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha,10alpha-époxy estr-9,11-ène-3,17-dione obtenu selon EP 0057115 (ex. 7), en solution dans 45 cm³ de tétrahydrofurane et 0,4 g de chlorure de cuivre. On ajoute, en 20 minutes 50 cm³ du magnésien obtenu ci-dessus, sans dépasser 27°C. Après 1 heure 30 d'agitation,

on verse dans une solution glacée de chlorure d'ammonium.

La phase aqueuse est extraite 1 fois avec de l'acétate d'éthyle et 3 fois avec du chlorure de méthylène, on obtient 15,423 g de produit que l'on chromatographie sur silice
5 (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3)). On obtient 6,29 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

	OH en 5	3508 cm ⁻¹
	C=O	1733 cm ⁻¹
10	Aromatique	1510 cm ⁻¹

O-Si probable.

STADE B : (5alpha,11bêta,17bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5,17-dihydroxy 11-[4-[2-[[[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] méthyl] phényl] estr-9-èn-3-one.

15 A une solution de 6,15 g du produit obtenu au stade A dans 100 cm³ de méthanol, on introduit en 15 minutes 6 g d'hydrure de bore et de sodium. On agite pendant 2 heures et verse dans 500 cm³ d'eau, extrait avec du chlorure de méthylène. On évapore à sec et obtient 6,17 g de produit utilisé tel quel
20 pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl₃)

	OH en 17	3611 cm ⁻¹
	OH en 5	3508 cm ⁻¹
	Aromatique	1509 cm ⁻¹
25	O-Si probable	

STADE C : (11bêta,17bêta) 17-acétyloxy 11-[4-(2-méthyl) phényl] estra-4,9-dièn-3-one.

a) Acétylation.

30 A une solution de 6,1 g du produit obtenu au stade B, dans 52 cm³ de pyridine et 1,15 g de diméthyl aminopyridine, on ajoute 5,2 cm³ d'anhydride acétique. On agite 20 minutes et coule dans 200 cm³ d'une solution glacée de bicarbonate de sodium, on agite 10 minutes puis on extrait avec du chlorure de méthylène, on évapore les solvants à sec et obtient 6,828 g
35 de produit amorphe.

b) Hydrolyse.

Le produit obtenu ci-dessus est repris avec 40 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et 50 cm³ d'éthanol. On agite pendant 1 heure à température ambiante et concentre de moitié sous pression

réduite. On dilue par 100 cm³ d'eau, et extrait avec du chlorure de méthylène. On évapore à sec sous pression réduite et chromatographie le résidu sur silice, (éluant : cyclohexane-acétale d'éthyle (1-1)). On obtient 3,39 g de produit recherché.

Spectre IR : CHCl₃ (sur Nicolet)

OH	3618 cm ⁻¹	
C=O	1728 cm ⁻¹	OAC
Diénone	1656	
	1602	
Aromatique	1509 cm ⁻¹	

PREPARATION 2 : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-diènepentanoïque

STADE A : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha-hydroxy 11bêta-(5-hydroxy pentyl) estr-9-ène-3,17-dione.

Préparation du magnésien de 1-chloro 5-pentanol.

A une solution de 24,6 cm³ de 1-chloro 5-propanol dans 246 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute en 20 minutes à -20°C, 300 cm³ d'une solution 0,67 M/litre de magnésien de 2-chloro-propane dans le tétrahydrofuranne, on agite 20 minutes à -20°C, on ajoute alors 7,3 g de magnésien en copeaux puis 0,5 cm³ de dibromoéthane, on chauffe au reflux pendant 1 heure, rajoute 0,5 cm³ de dibromo-éthane et poursuit le reflux pendant 2 heures, on ramène à température ambiante. On obtient la solution de magnésien recherché titrant 0,18 M/litre.

Condensation :

A un mélange de 12 g d'époxy de 5,10alpha obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) et 600 mg de chlorure cuivreux dans 150 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute, à -5°C, goutte à goutte, 570 cm³ du magnésien préparé ci-dessus, agite encore 30 minutes puis verse sur un mélange de 250 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 250 g de glace. On extrait avec du chloroforme, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (35 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (85-15)). On obtient 13,5 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

17 céto	1733 cm^{-1}
OH primaire	3623 cm^{-1}
OH en 5	3567 cm^{-1}
C = C	1625 cm^{-1}

5 STADE B : 11béta-(5-hydroxy pentyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On agite pendant 1 heure 30 minutes, 5 g du produit obtenu au stade A, 110 cm^3 d'éthanol et 28 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. On alcalinise à pH \approx 9, avec de l'ammoniaque concentré. On évapore à sec et reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (4,8 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (85-15)). On obtient 3,97 g de produit attendu.

15 Spectre IR : (CHCl_3)

OH primaire	3264 cm^{-1}
cétone en 17	1736 cm^{-1}
diénone	1656 cm^{-1} - 1602 cm^{-1}

STADE C : Acide 3,17-dioxo 11béta-estra-4,9-diène-pentanoïque.

20 A une solution de 2,9 g du produit obtenu au stade B, dans 140 cm^3 d'acétone refroidie à -4°C , on ajoute en 25 minutes à $0^\circ/-4^\circ\text{C}$, 7 cm^3 de réactif d'Heilbron-Jones, on agite encore 5 minutes à 0°C puis détruit l'excès de réactif par addition de 2,5 cm^3 de méthanol et ajoute une solution de 22 g de carbonate de baryum dans 220 cm^3 d'eau. On agite pendant 25 1 heure à température ambiante, filtre les sels minéraux, les lave avec 5 fois 200 cm^3 d'acétone. On évapore l'acétone et extrait la phase aqueuse avec 4 fois 200 cm^3 de chlorure de méthylène, lave à l'eau, au chlorure de sodium en solution saturée et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 30 3,4 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl_3)

17 céto	1736 cm^{-1}
C = O	1709 cm^{-1}
35 cétone conjuguée	1657 cm^{-1}
C = C	1602 cm^{-1}

PREPARATION 3 : Acide 3,17-dioxo 11béta-estra-4,9-diène-heptanoïque

STADE A : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha-hydroxy

11bêta-(7-hydroxy heptyl) estr-9-ène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 2, en utilisant 14,4 g de 1-chloro 7-heptanol (obtenu selon la préparation 10) à partir de 13,9 g de l'époxyde 5(10)alpha obtenu selon
5 EP 0057115 (ex. 7).

On obtient 26,9 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice éluant chlorure de méthylène-acétone-triéthylamine (85-15-0,4), on obtient 9 g de produit recherché que l'on chromatographie à nouveau (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane-triéthylamine (60-40-0,4)). On obtient 8,17 g de produit
10 recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

17 céto	1733 cm ⁻¹
Alcool primaire	3622 cm ⁻¹
15 Alcool tertiaire OH	3508 cm ⁻¹

STADE B : 11bêta-(7-hydroxyheptyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On opère comme au stade B de la préparation 2, à partir de 2,5 g du produit obtenu au stade précédent. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate
20 d'éthyle (1-1)) 1,935 g de produit recherché.

Spectre IR :

CH ₂ OH	3626 cm ⁻¹
17 céto	1734 cm ⁻¹
diénone	1654 - 1602 cm ⁻¹

25 STADE C : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneheptanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 2, à partir de 3,2 g de produit obtenu comme au stade B. On obtient 3,04 g de produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

30 PREPARATION 4 : 17bêta-acétyloxy 11bêta-[4-(8-hydroxy octyl) phényl] estra-4,9-diène-3-one.

STADE A : (5alpha,11bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11-[4-[8-[[1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] octyl] phényl] estr-9-ène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de
35 3,171 g de l'époxyde obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) en utilisant 9,9 g de diméthyl tert-butyl silyl octanyloxy bromobenzène préparation 11. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)), 4,127 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

	OH type 5-OH	3510 cm ⁻¹
	Aromatique	1510 cm ⁻¹
	O-Si +	836 cm ⁻¹
5	17 céto	1733 cm ⁻¹

STADE B : (5alpha,11bêta,17bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5,17-dihydroxy 11-[4-[8-[[1,1-diméthyl éthyl] diméthylsilyl] oxy] octyl] phényl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme au stade B de la préparation 1, à partir de 2,62 g obtenu au stade A ci-dessus. On obtient 2,6 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl₃) sur produit chromatographié

Absence de C=O

	OH en 17	3612 cm ⁻¹
15	OH en 5	3508 cm ⁻¹
	Aromatique	1509 cm ⁻¹ - 1472 cm ⁻¹
	O-Si	

STADE C : (5alpha,11bêta,17bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 17-acétyloxy 5-hydroxy 11-[4-[8-[[1,1-diméthyl éthyl] diméthylsilyl] oxy] octyl] phényl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme en a) du stade C de la préparation 1. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)), 2,58 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

25	C=O	1728 cm ⁻¹
	OH en 5	3508 cm ⁻¹
	Aromatique	1508 cm ⁻¹
	O-Si	

STADE D : (11bêta,17bêta) 17-acétyloxy 11-[4-(8-hydroxy octyl) phényl] estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme en b) du stade C de la préparation 1, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)) 1,2 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

35	Absence de O-Si	
	OH	3622 cm ⁻¹
	C=O	1728 cm ⁻¹
	diènone	1656 cm ⁻¹
		1602 cm ⁻¹

Aromatique 1509 cm^{-1}

PREPARATION 5 : Acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

5 STADE A : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 11bêta-[11-[[diméthyl (1,1-diméthyl éthyl) silyl] oxy] undécyl] 5alpha-hydroxy estr-9-ène-3,17-dione.

10 On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de 17,5 g de l'époxyde obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) en utilisant 500 cm^3 d'une suspension 0,32 M dans le tétrahydrofurane de bromure de 11-(diméthyltert-butylsilyloxy) undécyl magnésien (préparé selon brevet ICI 85-100658). On obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5 puis 5-5)) 15,3 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl_3)

15 5-hydroxy 3510 cm^{-1}
17 céto 1733 cm^{-1}

STADE B : (1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha,17bêta-dihydroxy 11bêta-[11-[[diméthyl (1,1-diméthyl éthyl) silyl] oxy] undécyl] estr-9-èn-3-one.

20 On opère comme au stade B de la préparation 1 à partir de 15,2 g du produit obtenu au stade A. On obtient 14,863 g de produit attendu, que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl_3)

25 OH en 17 3613 cm^{-1}
OH en 5 3508 cm^{-1}
O-Si

Aliphatiques intenses.

30 STADE C : (1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 17bêta-acétyloxy 11bêta-[11-[[diméthyl (1,1-diméthyl éthyl) silyl] oxy] undécyl] 5alpha-hydroxy estr-9-èn-3-one.

35 On agite 4 heures 30 à température ambiante 13,335 g de produit obtenu au stade B, 53 cm^3 de pyridine et 26 cm^3 d'anhydride acétique. On glace et neutralise en ajoutant, en 45 minutes, du bicarbonate de sodium. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On obtient 15 g de produit que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl_3)

OH en 5	3515 cm ⁻¹
C=O	1728 cm ⁻¹

STADE D : 17bêta-acétyloxy 11bêta-(11-hydroxy undécyl) estra-4,9-diène-3-one.

5 On agite pendant 2 heures 45 minutes, 15 g du produit obtenu au stade C, 300 cm³ de méthanol et 75 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute 20 cm³ d'ammoniaque concentré et évapore le méthanol sous vide. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous vide.

10 On obtient 12,75 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)), on recueille 8,37 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

15 OH libre + associé	3613 cm ⁻¹
C=O	1729 cm ⁻¹
diènone	1654 cm ⁻¹
	1601 cm ⁻¹

20 STADE E : Acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-diène-undécanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 1, à partir de 8,37 g du produit obtenu au stade D ci-dessus, on obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)) 6,67 g du produit recherché.

25 Spectre IR : (CHCl₃)

Présence d'acide d'après région OH

C=O	1728 cm ⁻¹
	1712 cm ⁻¹
diènone	1654 cm ⁻¹
30	1600 cm ⁻¹

Aliphatiques très intenses.

PREPARATION 6 : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

35 STADE A : 11bêta-(11-hydroxy undécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On agite 1 heure 15 à température ambiante, 1 g de produit obtenu comme au stade A de la préparation 5, 20 cm³ de méthanol et 5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On alcalinise à pH = 9 avec de l'ammoniaque concentrée puis évapore à sec sous pres-

sion réduite. On reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. L'extrait sec est chromatographié sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)). On obtient 670 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Présence d'acide d'après région OH

	OH	3623 cm ⁻¹
	17 céto	1736 cm ⁻¹
10	diénone	1656 cm ⁻¹
		1602 cm ⁻¹

STADE B : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 2, à partir de 10,4 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus, et on obtient 12,4 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'alcool

	C=O	1736 cm ⁻¹
20		1709 cm ⁻¹
	diénone	1656 cm ⁻¹
		1601 cm ⁻¹

Présence d'acide d'après la région OH.

PREPARATION 7 : Acide 17bêta-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

STADE A : 3,3-diméthylcétal de 5alpha,10alpha-époxy estr-9,11-ène-3,17-dione. (BF 1514086).

A une solution de 5 kg de 3,3-diméthylcétal estra-4,9-dièn-17-one dans 25 litres de chlorure de méthylène et 25 cm³ de pyridine, on ajoute 430 g d'hexachloracétone et 1,3 litre d'eau oxygénée à 200 volumes. On agite pendant 24 heures à 16-18°C, puis on coule la solution dans un mélange de 1,400 k de thiosulfate de sodium et 50 litres d'eau déminéralisée. On extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 7,29 kg de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : 3,3-diméthylcétal de 11bêta-(11-diméthyl tert-butyl silyloxy undécyl) 5bêta-hydroxy 9-ène-3,17-dione.

A 600 cm³ de magnésien de bromo undécyloxy diméthyl tert-

butyl silane (brevet ICI 85-100658) dans 500 cm³ de tétrahydrofuranne refroidi à 0°C, on ajoute 1,58 g de chlorure cuivreux, on agite pendant 30 minutes puis on refroidit à -30°C et ajoute en 15 minutes une solution de 18,17 g de produit
 5 obtenu comme au stade A, en solution dans 87 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite pendant 3 heures 30 à température ambiante, puis coule dans une solution de chlorure d'ammonium à 0°C, on agite 10 minutes puis extrait à l'acétate d'éthyle et ensuite au chlorure de méthylène. Les phases organiques
 10 sont lavées à l'eau saturée de chlorure de sodium, séchées puis évaporées à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (123 g) sur silice, (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1) à 1 % de triéthylamine). On obtient 5,19 g de produit attendu utilisable tel quel pour le stade
 15 suivant.

STADE C : 17bêta-hydroxy 11bêta-(11-hydroxy undécyl) 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On refroidit à -70°C, 84 cm³ de butyl lithium dans l'hexane (1,6 mol/litre) et ajoute lentement 84 cm³ de tétrahydrofuranne puis, on fait barboter du méthyl acétylène de
 20 façon à maintenir la température inférieure à -50°C après 10 minutes la température redescend à -70°C. On arrête le barbotage et agite 30 minutes à -70°C. On ajoute 4,18 g de produit obtenu au stade B en solution dans 80 cm³ de tétrahydrofuranne. On laisse revenir à température ambiante. On agite 1 heure dans ces conditions puis coule dans une solution de chlorure d'ammonium à 0°C. On extrait acétate d'éthyle puis chlorure de méthylène, lave, sèche et amène à sec sous pression réduite. On reprend l'extrait sec obtenu (6 g) dans
 25 50 cm³ d'éthanol et 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et agite pendant 1 heure à température ambiante. On dilue avec 100 cm³ d'eau puis extrait avec du chloroforme et évapore à sec. On chromatographie le résidu obtenu (4,9 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 2,25 g de
 30 produit attendu.

Analyse pour C₃₂H₄₈O₃

	C %	H %
% calculés	79,95	10,06
% trouvés	79,9	10,1

STADE D : (11béta,17béta) 17-acétyloxy 11-(11-hydroxy undécyl) 17-(1-propynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

a) Diacétylation.

On agite pendant 18 heures à 20°C, une solution de 5,07 g
5 de produit obtenu comme au stade C de l'exemple 9 dans 48 cm³
de pyridine, 1 g de 4-diméthylamino pyridine et 17,6 cm³
d'anhydride acétique.

On ajoute ensuite, 200 cm³ de glace puis neutralisé par
une solution saturée de bicarbonate de sodium. On agite pen-
10 dant 30 minutes, extrait avec du chlorure de méthylène, amène
à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu
obtenu 8 g sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle
(5-5)). On obtient 2,83 g de produit.

b) Mono-saponification.

15 On dissout 2,8 g du produit diacétylé dans 28 cm³ de
méthanol avec 0,7 g de bicarbonate de potassium. On chauffe à
70°C pendant 1 heure 30, on ajoute 100 cm³ d'eau glacée puis
extrait au chlorure de méthylène. On évapore les solvants et
on chromatographie le résidu (2,6 g) sur silice (éluant :
20 cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 1,18 g de
produit attendu utilisable tel quel pour le stade suivant.

STADE E : Acide (11béta,17béta) 17-acétyloxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11-estra-4,9-dièneundécanoïque.

A une solution de 460 mg de produit obtenu au stade A dans
25 24 cm³ d'acétone, on ajoute en 1 heure à 0°C, 0,8 cm³ d'une
solution préparée à partir de 57 cm³ d'acide sulfurique
concentré, 67 g d'oxyde chromique et de l'eau pour compléter à
250 cm³.

On ajoute à la solution réactionnelle à 0°C, 8 gouttes de
30 méthanol, 28 cm³ d'eau et 8 g de carbonate de baryum. On agite
pendant 1 heure à 0°C, filtre l'insoluble, extrait avec du
chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite.
On chromatographie le résidu obtenu (334 mg) sur silice
(éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient
35 198 mg de produit attendu.

STADE F : Acide (11béta,17béta) 17-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11-estra-4,9-dièneundécanoïque.

On agite pendant 1 heure à température ambiante une solu-
tion de 722 mg de produit obtenu comme au stade B, dans 8 cm³

d'une solution 1M de potasse méthanolique. On ajoute ensuite 10 g de glace puis 10 cm³ d'acide chlorhydrique normal, on extrait avec du chlorure de méthylène puis évapore à sec sous pression réduite. On obtient 593 mg de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

PREPARATION 8 : 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

STADE A : (5alpha,11bêta) 3-(1,2-éthane diyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11-[12-[[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] dodécyl] estr-9-ène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de 2,97 g de l'époxyde obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) en utilisant 12 g de magnésien de bromo dodécanoxy diméthyl tert-butyl silane (préparation 13), on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)), 5,24 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3510 cm ⁻¹
C=O	1733 cm ⁻¹
20 O-Si +	836 cm ⁻¹

STADE B : 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 6 à partir de 5,2 g du produit obtenu au stade A. On chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)). On obtient 2,78 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3625 cm ⁻¹
C=O	1736 cm ⁻¹ (17 acétate)
30 Diénone	1656 cm ⁻¹
	1602 cm ⁻¹

PREPARATION 9 : Bromure de phénétoxy diméthyl tert-butyl silyl.

A une solution de 15 g d'alcool 4-bromophénéthylque dans 60 cm³ de tétrahydrofuranne on ajoute, à 0°/+5°C, 10,6 g d'imidazole, on ajoute en 30 minutes une solution de 14,33 g de diméthyl tert-butyl chlorosilane dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne à 0°C ± 2°C, on dilue le milieu avec 40 cm³ de tétrahydrofuranne puis agite 2 heures à température ambiante.

On filtre l'insoluble, évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (32,89 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5), on obtient 24 g de produit recherché.

5 Spectre IR : (CHCl₃)

Absence OH
Présence O-Si +

PREPARATION 10 : 7-chloro heptanol (utilisé au stade A de l'exemple 5).

10 On agite pendant 2 heures 30 au reflux 44 g d'heptane diol, 400 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, 150 cm³ de toluène et 50 cm³ d'eau. On recueille la fraction toluénique et ajoute à la fraction aqueuse 200 cm³ de toluène. On chauffe à nouveau pendant 5 heures à 85/90°C, on renouvelle la même
15 opération que ci-dessus en ajoutant, cette fois, 200 cm³ de toluène et 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à nouveau 5 heures puis refroidit, sépare la fraction organique que l'on réunit aux deux précédentes, on les lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite puis on distille
20 à 70°C sous 0,5 mm de mercure, on obtient 37 g de produit recherché.

Analyse pour C₇H₁₅ClO = 150,65

	C %	H %	Cl %
Calculés	55,81	10,03	23,53
25 Trouvés	55,8	10,2	23,8

Spectre IR :

OH primaire 3615 cm⁻¹

PREPARATION 11 : Diméthyl tert-butyl silyl octyloxy bromobenzène.

30 STADE A : Chlorohexyloxy diméthyl tert-butyl silyl.

A un mélange de 40,93 g de 1-chlorohexanol, 42,9 g d'imidazole et 102 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute à 15/18°C, une solution de 56,07 g de chlorure de diméthyle tert-butyle silyle dans 114 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite pendant
35 15 heures à température ambiante. On essore le précipité et le chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5)). On obtient 74,28 g de produit attendu.

STADE B : Diméthyl tert-butyl silyl octyloxy bromobenzène.

a) Magnésien de chlorohexyloxy diméthyl tert-butyl silyl.

A une suspension de 0,871 g de magnésien et 271 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute une solution de 74,82 g de produit obtenu au stade A dans 300 cm³ de tétrahydrofuranne et on chauffe pendant 4 heures au reflux. On refroidit et on obtient le magnésien attendu titrant = 0,375 mol/litre.

b) Condensation :

A 640 cm³ de la solution de magnésien obtenue, on ajoute à -70°C en 15 minutes : 50 g de Iodo éthyl bromobenzène (préparation 12) dans 500 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite en laissant revenir à température ambiante et maintient l'agitation pendant 15 heures. On ajoute 500 cm³ d'eau saturée de chlorure d'ammonium, on agite 15 minutes, décante, lave, sèche et évapore à sec la phase organique. On chromatographie le résidu (101,3 g) sur silice (éluant : cyclohexane), on obtient 39,5 g de produit attendu.

PREPARATION 12 : Iodure de 1-p-bromophénéthyle.

STADE A : Alcool 1-p-bromophénéthylrique.

A une solution de 95,2 g d'acide 4-bromophénylacétique dans 950 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute, en 35 minutes à 15/20°C, 49 cm³ de complexe borane-diméthyl sulfure 10 M. On chauffe au reflux en 20 minutes et maintient 10 minutes, on refroidit et ajoute 50 cm³ d'eau. On extrait avec de l'acétate d'éthyle et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu, 102 g sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)).

STADE B : Para-toluène sulfonate de 1-p-bromophénéthyle.

A une solution de 41 g de l'alcool obtenu au stade A dans 102 cm³ de pyridine, on ajoute en 35 minutes à 5°C ± 1°C, 77,72 g de chlorure de tosyle. On agite encore 30 minutes à +5°C puis laisse revenir à température ambiante. On précipite dans 500 cm³ d'eau saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On évapore à sec sous pression réduite, on obtient 71,4 g de produit attendu. F = 92°C.

STADE C : Iodure de 1-p-bromophénéthyle.

A une solution de 71,4 g de p-toluène sulfonate obtenu au stade B dans 1400 cm³ d'acétone, on ajoute 45,12 g d'iodure de sodium et on chauffe jusqu'à un léger reflux que l'on maintient pendant 2 heures. On refroidit, essore le précipité, le lave à l'acétone et évapore le filtrat à sec sous pression

de bicarbonate de sodium, on agite pendant 10 minutes et extrait au chlorure de méthylène. On évapore les solvants à sec et chromatographie le résidu (7,6 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On obtient 2,151 g de produit recherché.

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)

	C=O	1728 cm^{-1}	OAC
	Diènone	1654 cm^{-1}	
		1608 cm^{-1}	
10	C=O	1624 cm^{-1}	Amide tertiaire
	Aromatique	1509 cm^{-1}	

STADE B : 4-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) benzèneacétamide.

On agite pendant 1 heure, une solution de 0,5 g du produit obtenu au stade A, 15 cm^3 de méthanol et 336 mg de potasse. On refroidit à 0°C et neutralise par addition de 7,4 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N.

On extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite, on chromatographie le résidu (459 mg) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (9-1)). On obtient 0,288 g de produit recherché.

Analyse pour $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_3 = 461,65$

	C %	H %	N %
% Calculés	78,05	8,52	3,03
25 % Trouvés	77,8	8,6	3,1

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)

	OH	3612 cm^{-1}
	C=O	1653 cm^{-1}
		1623 cm^{-1}
30	Aromatique	1570 cm^{-1}
		1509 cm^{-1}

EXEMPLE 2 : 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) benzèneacétamide

A une solution de 1,045 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 1, dans 20 cm^3 de méthanol, on ajoute 2 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur oxyde de magnésium. On chauffe au reflux pendant 30 minutes. On filtre le catalyseur, lave avec du méthanol, on évapore le filtrat à sec sous pression réduite et reprend le résidu 1,03 g avec 30 cm^3 de méthanol à la

solution obtenue, on ajoute 980 mg de potasse en pastilles et on agite 45 minutes à température ambiante. On ajoute 50 g de glace et 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite.

- 5 Le résidu 1,1 g est chromatographié sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (8-2)). On obtient 467 mg de produit recherché.

Analyse pour C₃₀H₃₉NO₃ = 461,641

	C %	H %	N %
10 % Calculés	78,05	8,51	3,03
% Trouvés	78,2	8,5	2,9

Spectre IR : CHCl₃ (sur Nicolet)

OH	3602 cm ⁻¹ + associé
C=O	1620 cm ⁻¹
15 Aromatique	{ 1580 cm ⁻¹ (ep.) 1513 cm ⁻¹ 1501 cm ⁻¹ (max.)

EXEMPLE 3 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide

- 20 STADE A : N-butyl 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-diènepentanamide.

- A une solution de 3,4 g de produit obtenu au stade C de la préparation 2 dans 64 cm³ de chlorure de méthylène on ajoute goutte à goutte à -10°/-15°C, 3,25 cm³ de N-méthyl morpholine puis, 3,8 cm³ de chloroformiate d'isobutyle. On agite pendant 25 30 minutes à -10°/-15°C, puis ajoute à cette température 4,1 cm³ de N-butylamine. On laisse revenir à température ambiante et après 40 minutes, on ajoute 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on agite pendant 10 minutes. On décante, extrait avec du chlorure de méthylène lave 30 avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (7 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (8-2)). Après évaporation à sec, on obtient 2,3 g de 35 produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Cétone en 17	1736 cm ⁻¹
NH	3349 cm ⁻¹
Amide II	1519 cm ⁻¹

Diènone + C=C 1602 cm⁻¹
 868 cm⁻¹

Diènone + amide 1658 cm⁻¹

5 STADE B : 3-acétyloxy N-butyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-
 triènepentanamide.

 A une solution de 2,3 g du produit obtenu au stade C dans
 25 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à 0°/-5°C, 2,5 cm³
 d'anhydride acétique et 1,25 cm³ de bromure d'acétyle, on
 10 agite 1 heure 20 à température ambiante puis verse sur un
 mélange de 150 cm³ de solution saturée de bicarbonate de
 sodium et 50 g de glace. On agite 15 minutes puis extrait avec
 du chlorure de méthylène amène à sec sous pression réduite,
 entraîne deux fois avec du toluène et obtient 2,9 g de produit
 15 que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de
 méthylène-acétone (9-1)). On obtient 2,3 g de produit recher-
 ché.

Spectre IR : (CHCl₃)

20 Aromatiques { 1610 cm⁻¹
 1582 cm⁻¹
 1494 cm⁻¹

 Amide secondaire { NH = 3449 cm⁻¹
 Amide II 1518 cm⁻¹
 C=O 1661 cm⁻¹

25 Cétone en 17 1736 cm⁻¹
 1408 cm⁻¹

 Acétate 1760 cm⁻¹
 1770 cm⁻¹

 Méthyl d'acétate 1371 cm⁻¹

30 STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-
 triènepentanamide.

 A une solution de 1,85 g de produit obtenu au stade B dans
 16 cm³ de méthanol, on ajoute à 0°/+5°C, 192 mg de borohydrure
 de sodium, on agite 30 minutes puis ajoute 640 mg de potasse
 en pastilles, après 20 minutes à température ambiante, on
 35 ajoute 50 g d'eau et glace (1-1), on ajuste le pH à 4-5 avec
 de l'acide chlorhydrique 2N, sature avec du chlorure de sodium
 et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On évapore à sec et
 chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de
 méthylène-acétone (75-25)). On obtient 1,56 g de produit brut

attendu que l'on dissout dans 5 cm³ de méthanol, ajoute 75 cm³ de chlorure de méthylène, filtre, concentre jusqu'à début de cristallisation, glace 3 heures et essore. On obtient 1,33 g de produit recherché. F = 100° (peu net).

5 $[\alpha]_D +117.5 \pm 2^\circ$ (c = 1 % EtoH).

Analyse pour C₂₇H₄₁O₃N = 427,63

	C %	H %	N %
% Calculés	75,83	9,66	3,27
% Trouvés	75,5	9,8	3,2

10 Spectre IR : Nujol

Absorptions fortes région NH/OH	3389 cm ⁻¹	
	3202 cm ⁻¹	
C=O Amide	1653 cm ⁻¹	
Amide II	1532 cm ⁻¹	
15 Aromatiques	{ 1610 cm ⁻¹	
		1582 cm ⁻¹
		1502 cm ⁻¹

EXEMPLE 4 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.

20 STADE A : N-butyl 3,7-dioxo N-méthyl 11bêta-estra-4,9-diènepentanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 3 g de l'acide obtenu au stade C de la préparation 2 et en utilisant 4,1 cm³ de N-méthyl butylamine à la place de la N-butylamine, on obtient 2,82 g de produit recherché.

25 Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'acide	
17 céto	1736 cm ⁻¹
Amide tertiaire	1630 cm ⁻¹
30 Céto conjuguée avec l'amide tertiaire	1642 cm ⁻¹
C=C	1603 cm ⁻¹

STADE B : 3-acétyloxy N-butyl N-méthyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.

35 On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 2,8 g du produit obtenu au stade A, on obtient 2,62 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

17 céto + acétate phénolique	1736 cm ⁻¹
------------------------------	-----------------------

Amide tertiaire	1627 cm ⁻¹
Aromatiques	1586 cm ⁻¹ 1493 cm ⁻¹

5 STADE C : N-butyl 3,17b ta-dihydroxy N-méthyl 11b ta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 3 à partir de 2,5 g du produit obtenu au stade B. On obtient 2,026 g du produit recherché.

10 Un échantillon analytique a été préparé en dissolvant 1,8 g du produit obtenu dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle   60 C, après filtration on concentre à début de cristallisation, agite 3 heures à 0 C et essore. On obtient 1,58 g de produit attendu. F = 165 C.

[alpha]_D + 113  ± 2  (c = 1 % EtoH)

15 Analyse pour C₂₈H₄₃O₃N = 441,66

	C %	H %	N %
% Calculés	76,15	9,81	3,17
% Trouvés	76,0	10,0	3,0

Spectre IR : (CHCl₃)

20 C=O d'amide tertiaire	1625 cm ⁻¹
OH	3601 cm ⁻¹
Aromatique	1585 cm ⁻¹ - 1499 cm ⁻¹
Légère impureté C=O (acétate d'éthyle).	

25 EXEMPLE 5 : N-butyl 3,17b ta-dihydroxy 11b ta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

STADE A : N-butyl 3,7-dioxo 11b ta-estra-4,9-di neheptanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 2,6 g de l'acide obtenu au stade C de la préparation 3. On obtient 1,845 g de produit attendu.

30 Spectre IR : (CHCl₃)

Absence OH

17 céto

	1736 cm ⁻¹	
	1659 cm ⁻¹	} dont C=C
Di�none + amide	1602 cm ⁻¹	
	864 cm ⁻¹	
NH	3450 cm ⁻¹	
Amide II	1519 cm ⁻¹	

35

STADE B : 3-acétyloxy N-butyl 17-oxo 11b ta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 2,025 g du produit obtenu au stade A ci-dessus. On obtient 1,95 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

5	C=O	1735 cm ⁻¹
	C=O Amide	1660 cm ⁻¹
	Amide II	1518 cm ⁻¹
	NH	345 cm ⁻¹

10 STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 3 à partir de 1,68 g de produit obtenu au stade B, ci-dessus. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (8-2)), 1,277 g de produit attendu.

15 On a préparé un échantillon analytique par recristallisation de 1,2 g de produit brut dans l'acétate d'éthyle, on obtient ainsi 1,04 g de produit recherché. F = 139°C. [α]_D + 113° ± 2° (c = 1 % éthanol).

Analyse pour C₂₉H₄₅O₃N = 455,65

20		C %	H %	N %
	% Calculés	76,44	9,95	3,07
	% Trouvés	76,5	10,1	3,0

Spectre IR : (CHCl₃)

	OH + associés	3604 cm ⁻¹
25	NH	3448 cm ⁻¹
	C=O	1657 cm ⁻¹
	Amide II	1522 cm ⁻¹
	Aromatiques	1620 cm ⁻¹
		1609 cm ⁻¹
30		1584 cm ⁻¹
		1499 cm ⁻¹

EXEMPLE 6 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

35 STADE A : N-butyl 3,7-dioxo N-méthyl 11bêta-estra-4,9-dièneheptanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 5 à partir de 3,04 g de l'acide obtenu au stade C de la préparation 3, en utilisant 3,8 cm³ de N-méthyl butylamine. On obtient 3 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'OH

17 céto	1736 cm ⁻¹
C=O complexe	1656 cm ⁻¹ (cétone conjuguée)
	1629 cm ⁻¹ (amide tertiaire)
C=C	1603 cm ⁻¹

STADE B : 3-acétyloxy N-butyl N-méthyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 5 à partir de 2,95 g du produit obtenu au stade A ci-dessus. On obtient 2,7 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O	{ 1760 cm ⁻¹ (ep.) région OAC du phénol 1736 cm ⁻¹ (max.) 17 céto 1627 cm ⁻¹ Amide III	
Aromatique		1585 cm ⁻¹ (ep.)
		1493 cm ⁻¹ (F)

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 5, à partir de 2,6 g du produit obtenu au stade B ci-dessus. On obtient 2,067 g de produit attendu.

On prépare un échantillon analytique en recristallisant 1,8 g du produit ci-dessus, dans le dichloréthane. On obtient 1,697 g de produit recherché. F = 110°C.

[α]_D + 106°5 ± 2° (c = 1 % éthanol).

Analyse pour C₃₀H₄₇O₃N = 469,68

	C %	H %	N %
% Calculés	76,71	10,09	2,98
% Trouvés	76,4	10,03	2,9

EXEMPLE 7 : N-butyl 4-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-diène-11bêta-yl) N-méthyl benzèneoctanamide.

STADE A : (11bêta,17bêta) N-butyl N-méthyl 4-[17-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-diène-11-yl] benzèneoctanamide.

a) Acide 11bêta-17-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-diène-benzèneoctanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 2 à partir de 970 mg du produit obtenu au stade D de la préparation 4. On obtient 1,219 g de produit recherché que l'on utilise tel quel

pour l'amidification.

b) Amidification.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 1,219 g du produit obtenu ci-dessus, en utilisant 1,1 cm³ de N-méthyl butyl amine, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)), 842 mg de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'acide

10	C=O	1728 cm ⁻¹	(OAC)
	Aromatique	1509 cm ⁻¹	
	Diènone + Amide III	1652 cm ⁻¹	
		1628 cm ⁻¹	

STADE B : N-butyl 4-[17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-diène-11bêta-yl] N-méthyl benzèneoctanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1, à partir de 716 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)), 508 mg du produit recherché.

20 [α]_D + 169° ± 3° (c = 0,5 % EtoH).

Analyse pour C₃₇H₅₃NO₃ = 559,79

	C %	H %	N %
% Calculés	79,38	9,54	2,5
% Trouvés	79,2	9,7	2,4

25 Spectre IR : (CHCl₃)

HO + Associé	3612 cm ⁻¹
Diènone + Amide tertiaire	1628 cm ⁻¹
	1643 cm ⁻¹
Aromatique	1508 cm ⁻¹

30 EXEMPLE 8 : N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) N-méthyl benzèneoctanamide.

STADE A : N-butyl 4-[3,17-diacétyloxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl] N-méthyl benzèneoctanamide.

A une solution de 293 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 3 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à 0° + 5°C, 0,15 cm³ de bromure d'acétyle et 0,3 cm³ d'anhydride acétique, on agite 2 heures à température ambiante. On verse dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, agite 30 minutes et extrait avec du chlorure de méthylène. On lave à

l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu (300 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3)), on obtient 217 mg de produit attendu.

Spectre IR :

5		1755 cm ⁻¹	
	C=O	1728 cm ⁻¹	OAC
		1627 cm ⁻¹	Amide tertiaire
	Aromatique en 11	1509 cm ⁻¹	
	Cycle A aromatique	1494 cm ⁻¹	

10 STADE B : N-butyl 4-[3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl] N-méthyl benzèneoctanamide.

On agite 40 minutes à température ambiante : 471 mg du produit obtenu comme au stade A en solution dans 3,65 cm³ de potasse méthanolique. On ajoute de la glace puis 2,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu 460 mg sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 264 mg de produit recherché.

20 $[\alpha]_D + 20^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5 % EtoH).

Analyse pour C₃₇H₅₃O₃N = 559,79

	C %	H %	N %
% Calculés	79,38	9,54	2,5
% Trouvés	79,8	9,6	2,3

25 Spectre IR : (CHCl₃)

HO	3605 cm ⁻¹	+ Associé
C=O	1621 cm ⁻¹	Amide tertiaire
Aromatique	1583 cm ⁻¹	
	1500 cm ⁻¹	

30 EXEMPLE 9 : N,N-diméthyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide

STADE A : N,N-diméthyl 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 2,7 g du produit obtenu au stade E de la préparation 5, en utilisant 2,28 g de diméthyl amine en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne. On obtient 1,6 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'acide

OAC	1728 cm ⁻¹
Diènone + Amide III	1336 cm ⁻¹
	1603 cm ⁻¹

5 STADE B : N,N-diméthyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1, à partir de 780 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (8-2)), on obtient 485 mg du produit recherché.

10 $[\alpha]_D -21.5 \pm 2.5$ (c = 0,35 % EtoH).

Analyse pour C₃₁H₄₉NO₃ = 483,74

	C %	H %	N %
% Calculés	76,97	10,21	2,89
% Trouvés	77,0	10,2	2,7

15 Spectre IR : (CHCl₃)

HO	3616 cm ⁻¹	
Amide III	1640 cm ⁻¹	(complexe)
Diènone	1604 cm ⁻¹	C=O
	964 cm ⁻¹	C=C

20 EXEMPLE 10 : N,N-diméthyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide

STADE A : 3,17bêta-diacétyloxy N,N-diméthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide.

25 On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 697 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 9. On obtient 660 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence de diènone

Acétate	1726 cm ⁻¹	
30 Amide III	1745 cm ⁻¹	(ep.)
	1632 cm ⁻¹	
Aromatiques	1494 cm ⁻¹	

STADE B : 3,17bêta-dihydroxy N,N-diméthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide.

35 On opère comme au stade B de l'exemple 1 et isole le produit par cristallisation dans l'isopropanol. On obtient 369 mg de produit attendu. F = 130°C.

$[\alpha]_D +100 \pm 2$ (c = 0,95 % EtoH).

Analyse pour C₃₁H₄₉O₃N = 483,74

	C %	H %	N %
% Calculés	76,97	10,21	2,89
% Trouvés	77,0	10,4	2,7

Spectre IR : (CHCl₃)

5	HO + Associé	3605 cm ⁻¹
	Amide III	1627 cm ⁻¹
	Aromatique	1528 cm ⁻¹ - 1498 cm ⁻¹

EXEMPLE 11 : N-butyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

10 STADE A : 17bêta-acétyloxy N-butyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 6,67 g du produit obtenu au stade E de la préparation 5, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)), 6,911 g de produit recherché. On effectue une seconde chromatographie sur 3,443 g du produit obtenu ci-dessus, avec le même éluant, on obtient 2,898 g de produit purifié.

Analyse pour C₃₅H₅₅O₄N = 553,75

	C %	H %	N %
20 % Calculés	75,9	10,01	2,52
% Trouvés	75,6	10,1	2,7

Spectre IR : (CHCl₃)

Peu ou pas d'acide

25	-C-NH avec =C-N-H O	3450 cm ⁻¹
	Amide II	1519 cm ⁻¹
	C=O	1657 cm ⁻¹
	Acétate	1728 cm ⁻¹
30		1255 cm ⁻¹
	Diènone	1657 cm ⁻¹
		1601 cm ⁻¹

STADE B : N-butyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

35 On agite 40 minutes à température ambiante 0,5 g du produit obtenu au stade A, 5 cm³ de méthanol et 280 mg de potasse en pastilles. On ajoute 20 cm³ de glace et neutralise avec 2,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et obtient après évaporation à sec 509 mg de produit

que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)). On obtient 287 mg de produit recherché.

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)

5	OH	3612 cm^{-1}		
	=C-NH	3450 cm^{-1}		
	Amide II	1518 cm^{-1}		
	C=O	1657 cm^{-1}	(amide secondaire + diènone)	

Analyse pour $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{NO}_3 = 511,8$

10		C %	H %	N %
	% Calculés	77,45	10,44	2,74
	% Trouvés	77,1	10,7	2,7

EXEMPLE 12 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 1bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

15 STADE A : 3,17bêta-bis(acétyloxy) N-butyl 1bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 3 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 11, on obtient 3,66 g de produit brut utilisé tel quel pour le stade suivant.

20 Spectre IR : (CHCl_3)

	$\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \\ \text{O} \end{array}$	1749 cm^{-1}	(ep.)	
		1726 cm^{-1}	(max.)	
	Acétate	1254 cm^{-1}	(F)	
	$\begin{array}{c} \text{-C- amide} \\ \\ \text{O} \end{array}$	1660 cm^{-1}	} $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-C-NH} \end{array}$	
25	=C-NH	3450 cm^{-1}		
	Amide II	1518 cm^{-1}		
	Aromatique	{ 1612 cm^{-1} 1583 cm^{-1} 1494 cm^{-1}		
30				

STADE B : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 1bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

A une solution de 2,96 g de produit obtenu au stade A, dans 74 cm^3 de méthanol, on ajoute 8,9 cm^3 d'une solution à 11 g % cm^3 de potasse méthanolique et on agite 2 heures à 60°C.

On glace puis neutralise avec 15 cm^3 d'acide chlorhydrique N, on élimine le méthanol, dilue à l'eau saturée de chlorure de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle, après évapo-

ration à sec, on obtient 2,7 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On recueille 1,841 g de produit recherché.

Un échantillon analytique a été préparé en chromatographiant à nouveau le produit dans les mêmes conditions. On obtient 1,547 g du composé attendu.

$[\alpha]_D^{+85} \pm 3^\circ$ (c = 0,5 % éthanol).

Analyse pour $C_{33}H_{53}NO_3 = 511,75$

	C %	H %	N %
10 % Calculés	77,45	10,43	2,73
% Trouvés	77,5	10,7	2,9

(perte sous vide 1,5 % à 100°C).

Spectre IR : (CHCl₃)

	HO	3605 cm ⁻¹	
15	=C-NH	3448 cm ⁻¹	
	$\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \\ \text{O} \end{array}$	Amide	1657 cm ⁻¹
	Amide II	1524 cm ⁻¹	
20	Aromatique	$\left\{ \begin{array}{l} 1620 \text{ cm}^{-1} \\ 1582 \text{ cm}^{-1} \\ 1498 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$	(F)

EXEMPLE 13 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide

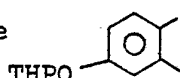
25 STADE A : N-butyl 11-3,17bêta-bis[(tétrahydro 2H-pyrann-2-yl)oxy] 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide.

On agite pendant 1 heure 30 une solution de 226 mg de produit obtenu au stade B de l'exemple 12, 6,7 cm³ d'éther sulfurique, 4,7 cm³ de dihydropyran et 5 mg d'acide paratoluène sulfonique. On ajoute 1 cm³ de triéthylamine, lave avec 30 une solution de bicarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (400 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3)). On obtient 286 mg de produit recherché.

35 Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'OH

Présence de



{	1606 cm ⁻¹
	1574 cm ⁻¹
	1497 cm ⁻¹

NH	3450 cm ⁻¹
Amide II	1518 cm ⁻¹
C=O	1660 cm ⁻¹

5 STADE B : N-butyl 3,17bêta-bis[(tétrahydro 2H-pyrann-2-yl) oxy] N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On agite pendant 18 heures à 50°C, sous pression, 920 mg du produit obtenu au stade A avec 14 cm³ de tétrahydrofuranne, 2,27 g de bromure de tétrabutylammonium, 1,9 g de potasse pulvérisé et 14 cm³ d'iodure de méthyle.

10 Après refroidissement, on filtre l'insoluble, le lave avec 5 fois 50 cm³ de tétrahydrofuranne et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (3,4 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle-triéthylamine (70-30-0,2)). On obtient 850 mg du produit attendu (utilisé

15 tel que pour le stade suivant).

Spectre IR : (CHCl₃)

Pas d'amide secondaire

C=O	1627 cm ⁻¹	
OTHP	Probable	
20 Aromatique	{	1605 cm ⁻¹
		1572 cm ⁻¹
		1497 cm ⁻¹

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

25 On agite pendant 1 heure à température ambiante 850 mg du produit obtenu au stade B, 35 cm³ de méthanol et 3,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On amène ensuite à pH 5/6 avec de l'ammoniaque concentré à 5 cm³, dilue avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau puis avec une solution saturée de

30 chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie, les 638 mg obtenus, sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)). On recueille 520 mg du produit recherché.

35 Un échantillon analytique a été préparé à partir de 618 mg de produit (98 mg d'un essai précédent étant joints aux 520 mg obtenus ci-dessus) par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On a recueilli 527 mg de produit purifié.

[alpha]_D +90,5° ± 2° (c = 1 % EtoH).

Analyse pour $C_{34}H_{55}O_3N = 525,82$

	C %	H %	N %
% Calculés	77,67	10,54	2,66
% Trouvés	77,0	10,6	2,6

5 Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'amide II

HO 3606 cm⁻¹ (+ associé)

C=O 1620 cm⁻¹

Aromatique 1582 cm⁻¹

10 1498 cm⁻¹

EXEMPLE 14 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

STADE A : 17bêta-acétyloxy N-butyl N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

15 On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 88,5 g de l'acide obtenu au stade E de la préparation 5 et en utilisant 88,5 cm³ de N-méthyl butylamine. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 67,3 g du produit recherché.

20 Spectre IR : (CHCl₃)

OAC 1728 cm⁻¹

1255 cm⁻¹

Diènone 864 cm⁻¹

Diènone + Amide III 1628 cm⁻¹

25 1655 cm⁻¹

STADE B : 3,17bêta-bis(acétyloxy) N-butyl N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

30 On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 67,3 g du produit obtenu au stade A ci-dessus. L'extrait sec obtenu n'est pas chromatographié, on obtient 75 g de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

35 On agite 2 heures à 60°C, 74 g du produit obtenu au stade B, 1,850 litre de méthanol et 222 cm³ de potasse méthanolique à 11 g % cm³. On refroidit ensuite à 0°/+ 5°C et ajuste le pH à 4/5 par addition d'acide chlorhydrique. On distille le méthanol sous pression réduite puis extrait avec du chlorure de méthylène, lave les extraits organiques à

l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 65,8 g de résine à laquelle on ajoute 1,7 g provenant d'un essai précédent.

Purification :

5 On recristallise 67,5 g de produit brut dans 350 cm³ d'acétate d'éthyle, on essore à 0°/+ 5°C et on obtient 45 g de produit attendu auxquels on joint 3 g de produit monopurifié obtenu des liqueurs mères. On recristallise par chaud et froid
10 67,5 g de produit brut dans 350 cm³ d'acétate d'éthyle, on essore à 0°/+ 5°C et on obtient 45 g de produit attendu auxquels on joint 3 g de produit monopurifié obtenu des liqueurs-mères. On recristallise les 48 g de produits dans 4 volumes d'acétate d'éthyle et on obtient ainsi 46,1 g de produit recherché. F = 127°C.

15 $[\alpha]_D +90,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 % EtoH).

Analyse pour C₃₄H₅₅O₃N = 525,82

	C %	H %	N %
% Calculés	77,67	10,54	2,66
% Trouvés	77,9	10,6	2,6

20 EXEMPLE 15 : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

STADE A : N-(1-méthyl éthyl) 3,17-dioxo N-méthyl 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

25 On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 610 mg de l'acide obtenu à la préparation 6 et en utilisant 0,73 cm³ de N-méthyl N-isopropylamine. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)), 455 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

30 17 céto	1736 cm ⁻¹
Diènone	1656 cm ⁻¹
Amide tertiaire	1621 cm ⁻¹

STADE B : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

35 A une solution de 1,18 g de produit obtenu au stade A, dans 18 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à 0°/-5°C, 707 mg d'hydrure de triterbutoxy aluminium-lithium. On agite 1 heure à 0°/-5°C et verse sur 80 g d'un mélange à parties égales de glace et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On

agite 5 minutes et extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 1,14 g de résidu auquel on joint 256 mg obtenus d'une charge précédente, on chromatographie 1,4 g de produit brut sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)) et on obtient 640 mg de produit attendu.

$[\alpha]_D -43^\circ \pm 2.5$ (c = 0,4 % d'éthanol).

Analyse pour $C_{33}H_{53}O_3N = 511,75$

	C %	H %	N %
% Calculés	77,44	10,44	2,74
% Trouvés	77,6	10,7	2,7

Spectre IR : (CHCl₃)

	OH	3613 cm ⁻¹	
15	C=O	1650 cm ⁻¹	Diènone
		1621 cm ⁻¹	+ Amide tertiaire

EXEMPLE 16 : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

STADE A : 3-acétyloxy N-(1-méthyl éthyl) 17-oxo N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 360 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 15. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (95-5)). On obtient 310 mg de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

25	Amide tertiaire	1621 cm ⁻¹
	Acétate phénolique	1760 cm ⁻¹
		1765 cm ⁻¹
	17 céto	1735 cm ⁻¹
30	Aromatique	1493 cm ⁻¹

STADE B : N-(1-méthyl éthyl) 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 3, à partir de 272 mg du produit obtenu au stade D, ci-dessus. On obtient, après chromatographie (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)), 195 mg de produit attendu brut.

Au produit obtenu on ajoute 460 mg provenant d'un essai précédent et purifie par un triple passage sur silice (éluant : acétonitrile) on recueille 460 mg de produit que

l'on chromatographie à nouveau sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On obtient 432 mg du produit recherché.

$[\alpha]_D +85^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 % EtoH).

5 Analyse pour $C_{33}H_{53}O_3N = 511,75$

	C %	H %	N %
% Calculés	77,44	10,44	2,74
% Trouvés	77,4	10,7	2,6

Spectre IR :

10 OH	3606 cm^{-1}	+ associé
C=O	1618 cm^{-1}	
Aromatique	1583 cm^{-1}	
	1498 cm^{-1}	

15 EXEMPLE 17 : N-(phénylméthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

STADE A : N-(phénylméthyl) 17bêta-acétoxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

20 On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 2,1 g de l'acide obtenu comme au stade E de la préparation 5 et en utilisant 2,2 cm^3 de benzyl méthylamine, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)), 1,82 g de produit recherché.

Spectre IR : ($CHCl_3$)

25 C=O	1728 cm^{-1}	(OAC)
	1645 cm^{-1}	(Amide III + Diénone)
C=C	864 cm^{-1}	(def.)
Aromatique	1496 cm^{-1}	

STADE B : N-(phénylméthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

30 On opère comme au stade B de l'exemple 1, à partir de 1 g du produit obtenu au stade A de l'exemple. On obtient 670 mg de produit recherché.

Analyse pour $C_{37}H_{53}O_3N = 559,79$

	C %	H %	N %
35 % Calculés	79,39	9,54	2,5
% Trouvés	79,3	9,7	2,4

Spectre IR : ($CHCl_3$)

C=O	1603 cm^{-1}	
>C=O	1642 cm^{-1}	(diénone + amide III)

C=C	863 cm ⁻¹
Aromatique	1496 cm ⁻¹

EXEMPLE 18 : N-(phénylméthyl) 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl
11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

5 STADE A : 3,17bêta-diacétyloxy N-(phénylméthyl) N-méthyl
11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

A une solution de 829 mg du produit obtenu au stade A de
l'exemple 17, dans 8 cm³ de chlorure de méthylène, refroidie à
0°/+ 5°C, on ajoute 0,6 cm³ d'anhydride acétique et 0,3 cm³ de
10 bromure d'acétyle, on agite pendant 2 heures, puis verse sur
60 g d'un mélange glace et solution saturée de bicarbonate de
sodium (1-1), on agite 30 minutes, décante et extrait avec du
chlorure de méthylène. On lave les fractions organiques avec
une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à
15 sec sous pression réduite, on chromatographie le résidu sur
silice (éluant : cyclohexane-AcOEt (75-25)). On obtient 760 mg
de produit recherché.

Spectre IR :

Acétate phénolique	1767-1752 cm ⁻¹
20 Acétate en 17	1727 cm ⁻¹
C=O Amide III	1632 cm ⁻¹
Aromatiques	1494 cm ⁻¹
	1585 cm ⁻¹

25 STADE B : N-(phénylméthyl) 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-
estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On agite pendant 1 heure à température ambiante 630 mg du
produit obtenu au stade A, 13 cm³ de méthanol et 910 mg de
potasse pastilles. On amène à pH 4/5, par addition d'acide
chlorhydrique 2N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une
30 solution saturée de chlorure de sodium et évapore à sec sous
pression réduite. On chromatographie le résidu (555 mg) sur
silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On
obtient 390 mg de produit recherché.

[alpha]_D +85.5 ± 2° (c = 0,9 % EtoH).

35 Analyse pour C₃₇H₅₃O₃N = 559,79

	C %	H %	N %
% Calculés	79,38	9,54	2,5
% Trouvés	79,5	9,6	2,4

Spectre IR :

OH	3605 cm ⁻¹	Libre + associé
C=O Amide III	1627 cm ⁻¹	
	1583 cm ⁻¹	
Aromatique	1497 cm ⁻¹	

- 5 EXEMPLE 19 : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide
STADE A : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 17bêta-acétyloxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de
 10 500 mg de produit obtenu comme au stade E de la préparation 5 en utilisant 0,5 cm³ de N-N-N-triméthyl éthylènediamine. On chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine (8-2)) et on obtient 380 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

15 Acétate	1729 cm ⁻¹
	1255 cm ⁻¹
Diènone + Amide III	1644 cm ⁻¹
C=C	1604 cm ⁻¹

Bandes de Bohlmann.

- 20 STADE B : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide.

On agite, pendant 1 heure à température ambiante, 800 mg de produit obtenu comme au stade A de l'exemple, 8 cm³ de méthanol et 500 mg de potasse en pastilles. On concentre de
 25 moitié ajoute un mélange eau et glace et extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave les fractions organiques à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié une première fois sur silice (éluant : acétate
 30 d'éthyle-isopropanol-ammoniaque (80-20-2)) puis une seconde fois le résidu (645 mg) (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine (6-4)), on recueille 526 mg de produit recherché.

[α]_D -26° ± 1,5° (c = 0,7 % EtoH).

35 Analyse pour C ₃₄ H ₅₆ O ₃ N ₂			
	C %	H %	N %
% Calculés	75,51	10,44	5,18
% Trouvés	75,3	10,6	5,2

Spectre IR : (CHCl₃)

Présence OH et bande de Bohlmann

	Amide tertiaire et N	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1642 cm^{-1}
5	C=C		1602 cm^{-1}
	=C-H	dif.	863 cm^{-1}

EXEMPLE 20 : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 3,17béta-dihydroxy N-méthyl 11béta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide

STADE A : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 3,17béta-diacétyloxy N-méthyl 11béta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 800 mg de produit obtenu comme au stade A de l'exemple 19. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine (8-2)), 700 mg de produit recherché.

15 **Spectre IR** : (CHCl_3)

C=O	{	Acétate phénolique	1767-1750 cm^{-1}	
		Acétate en 17	1727 cm^{-1}	
		Amide tertiaire	1630 cm^{-1}	
Aromatiques			1587 cm^{-1}	Bandes de
			1494 cm^{-1}	Bohlmann

STADE B : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 3,17béta-dihydroxy N-méthyl 11béta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 10, à partir de 880 mg de produit obtenu au stade A. On chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine (8-2)) et recueille 550 mg de produit que l'on chromatographie à nouveau (éluant : acétate d'éthyle-isopropanol-ammoniaque (80-20-2)). On obtient 527 mg de produit recherché.

[α]_D +77.5 ± 1.5° (c = 0,9 % EtoH).

30 Analyse pour $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{N}_2 = 540,80$

	C %	H %	N %
% Calculés	75,51	10,44	5,18
% Trouvés	75,3	10,6	5,2

Spectre IR : (CHCl_3)

35	OH	3607 cm^{-1}
	Amide III	1627 cm^{-1}
	Aromatiques	1582 cm^{-1}
		1498 cm^{-1}

EXEMPLE 21 : N-butyl 3,17béta-dihydroxy N-méthyl 19-nor-

11bétal7alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yneundécaneamide

STADE A : N-butyl 3,17-dioxo N-méthyl 11béta-estra-4,9-diène-undécaneamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de
5 7,5 g d'acide obtenu au stade B de la préparation 6 en utilisant 6,4 cm³ de N-méthyl butylamine. On obtient 5,89 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Amide tertiaire 1628 cm⁻¹

10 STADE B : 3-acétyloxy N-butyl N-méthyl 17-oxo 11béta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de
2,63 g du produit obtenu au stade A, ci-dessus, on recueille
2,91 g de produit brut que l'on utilise tel quel pour le stade
15 suivant.

Spectre IR : CHCl₃ (sur Nicolet)

C=O 1735 cm⁻¹ (17 céto + OAC phénolique)

Amide tertiaire 1627 cm⁻¹

Aromatique 1494 cm⁻¹

20 STADE C : N-butyl 3,17béta-dihydroxy N-méthyl 19-nor-11bétal7alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yneundécaneamide.

A une solution de 1 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, dans 10 cm³ d'éthylène-diamine, on ajoute 1,62 g de complexe d'acétylure de lithium-éthylène diamine et agite
25 4 heures 30 à 50°C. On refroidit et ajoute 20 g de glace, 10 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 30 cm³ de chlorure de méthylène. On filtre, décante et réextrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche, évapore à sec sous pression
30 réduite. On chromatographie le résidu 0,805 g sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)) et obtient 0,58 g de produit que l'on chromatographie à nouveau sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (95-5)). On obtient 0,489 g de produit recherché.

35 $[\alpha]_D^{+40} = 5 \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5 % EtoH).

Analyse pour C₃₆H₅₅O₃N = 549,80

	C %	H %	N %
% Calculés	78,64	10,08	2,54
% Trouvés	78,3	10,4	2,4

Spectre IR : CHCl₃ (sur Nicolet)

Absence de 17 céto

	OH	3599 cm ⁻¹	+ associé
	C=CH	3304 cm ⁻¹	
5	Amide	1620 cm ⁻¹	
	Aromatiques	1582 cm ⁻¹	
		1490 cm ⁻¹	

EXEMPLE 22 : N-butyl 17bêta-hydroxy 3-oxo-17alpha(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide

10 On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 1,37 g du produit obtenu comme à la préparation 7, en utilisant 1,4 cm³ de butylamine. On chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 744 mg de produit recherché.

15 Analyse pour C₃₆H₅₅NO₃ = 549,844 .

	C %	H %	N %
% Calculés	78,64	10,08	2,55
(solvaté à 2 % acétate éthyle)	78,15	10,46	2,49
20 % Trouvés	78,2	10,4	2,4

Spectre IR : (CHCl₃)

Amide secondaire =C-NH	3450 cm ⁻¹
Amide II	1519 cm ⁻¹
C=O	1657 cm ⁻¹ + cétone conjuguée

25 EXEMPLE 23 : N-butyl 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo-17alpha(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide

30 On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 962 mg de l'acide obtenu à la préparation 7 et en utilisant 1 cm³ de N-méthyl butylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 0,79 g de produit recherché.

Analyse pour C₃₇H₅₇NO₃ = 563,87

	C %	H %	N %
% Calculés	78,81	10,19	2,48
35 % Trouvés	78,5	10,5	2,3

Spectre IR : (CHCl₃)

Amide tertiaire	1630 cm ⁻¹
OH	3602 cm ⁻¹
Cétone conjuguée	1643 cm ⁻¹ avec amide III

EXEMPLE 24 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènedodécaneamide

STADE A : 11bêta-N-butyl N-méthyl 3,17-dioxo estra-4,9-diènedodécaneamide.

5 On opère comme au stade A de l'exemple 1, en utilisant 1 g de l'alcool obtenu au stade B de la préparation 8 et 1,1 cm³ de N-méthyl butylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (8-2)). On obtient 717 mg de produit recherché.

10 Spectre IR : (CHCl₃)

Peu ou pas d'OH

C=O	17 céto	1735 cm ⁻¹
C=O	{ Cétone conjuguée	1655 cm ⁻¹
		1643 cm ⁻¹
		1628 cm ⁻¹
15	{ Amide tertiaire	1603 cm ⁻¹
	-C=C (ep.)	1603 cm ⁻¹

STADE B : N-butyl N-méthyl 17bêta-hydroxy 11bêta-estra-4,9-diènedodécaneamide.

20 A une solution de 837 mg de produit obtenu comme au stade A, dans 17 cm³ de tétrahydrofurane à 0°C, on ajoute 494 mg de triterbutoxyhydrure d'aluminium lithium. On agite pendant 20 minutes à 0°C. On ajoute ensuite, 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait à l'acétate d'éthyle et au chlorure de méthylène. On évapore à sec
25 sous pression réduite et chromatographie le résidu (836 mg) sur silice (éluant : acétate d'éthyle cyclohexane (6-4)). On obtient 604 mg de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3612 cm ⁻¹	
30	C=O	1642 cm ⁻¹ (ep)
	complexe	1628 cm ⁻¹ (max)
		} Pouvant englober Diènone + amide tertiaire

Aliphatiques intenses.

35 STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènedodécaneamide.

A une solution refroidie à 0°C, de 0,2 g de produit obtenu au stade B dans 2,6 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à 0°C, 0,26 cm³ d'anhydride acétique et 0,13 cm³ de bromure d'acétyle. On laisse remonter à température ambiante. Après

1 heure, on ajoute 20 cm³ de bicarbonate de sodium en solution saturée, on agite 30 minutes et extrait avec du chlorure de méthylène, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu (250 mg) dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute à la
 5 solution 150 mg de pastilles de potasse. On chauffe 2 heures à 40°C. On refroidit à 0°C puis neutralise avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait au chlorure de méthylène. On évapore à sec sous pression réduite et on chromatographie le résidu (188 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate
 10 d'éthyle (6-4)). On obtient 131 mg de produit attendu.
 [alpha]_D +89° ± 3° (c = 0,6 % EtoH).

Analyse pour C₃₅H₅₇NO₃

	C %	H %	N %
% Calculés	77,87	10,64	2,59
15 % Trouvés	77,8	10,5	2,5

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3606 cm ⁻¹	+ associés
C=O	1620 cm ⁻¹	
Aromatiques	1582 cm ⁻¹	
20	1498 cm ⁻¹	

EXEMPLE 25 : 1-[11-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo-undécyl] pyrrolidine

STADE A : 1-[11-(17bêta-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo undécyl] pyrrolidine.

25 On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 2,76 g d'acide obtenu au stade E de la préparation 5, en utilisant 2,5 cm³ de pyrrolidine. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 4-6)), on obtient 2,18 g de produit recherché.

30 Spectre IR : (CHCl₃)

Peu ou pas d'acide

C=O	$\left\{ \begin{array}{l} 1728 \text{ cm}^{-1} \\ 1650 \text{ cm}^{-1} \\ 1622 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right\}$	OAC
		Diénone + Amide
		tertiaire

35 STADE B : 1-[11-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo-undécyl] pyrrolidine.

On agite 40 minutes, une solution de 1,265 g du produit obtenu au stade A dans 10 cm³ de potasse éthanolique N. On ajoute 12 cm³ d'acide chlorhydrique N puis 2 cm³ d'ammoniaque

concentrée. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (1,164 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (8-2)) et recueille 988 mg de produit recherché.

5 Analyse pour $C_{33}H_{51}O_3N = 509,78$

	C %	H %	N %
% Calculés	77,75	10,08	2,74
% Trouvés	77,4	10,4	2,7

Spectre IR : ($CHCl_3$)

10 OH + associé	3614 cm^{-1}
C=O conjuguée	1643 cm^{-1}
Amide tertiaire	1623 cm^{-1}

EXEMPLE 26 : 1-[11-(3,17bêta-dihydroxy estro-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) 1-oxo-undécyl] pyrrolidine

15 On opère à $0^{\circ}/+5^{\circ}C$ à partir de 773 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 25, que l'on dissout dans 8 cm^3 de chlorure de méthylène. On ajoute à $0^{\circ}/+5^{\circ}C$, $0,4\text{ cm}^3$ de bromure d'acétylène et $0,8\text{ cm}^3$ d'anhydride acétique. On agite 2 heures en laissant revenir à température ambiante. On ajoute de la
20 glace puis neutralise par ajout de bicarbonate de sodium, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On obtient 829 mg de diacétate intermédiaire.

A partir des 829 mg obtenus ci-dessus, on opère comme au stade B de l'exemple 25 et on chromatographie sur silice
25 (éluant : acétate d'éthyle seul puis acétate d'éthyle à 20 % de méthanol) on obtient 545 mg du produit brut attendu que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique puis dans l'acétate d'éthyle. On recueille
396 mg de produit recherché.

30 F = $150^{\circ}C$.

$[\alpha]_D^{+70} \pm 2,5^{\circ}$ (c = 0,5 % $CHCl_3$).

Spectre IR : ($CHCl_3$)

OH libre + associé	3607 cm^{-1}
C=O	1617 cm^{-1}
35 Aromatiques	1582 cm^{-1}
	1498 cm^{-1}

Compositions pharmaceutiques :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 21 50 mg
- Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésien)
q.s. pour un comprimé terminé à 120 mg

Etude pharmacologique des produits de l'invention.

- 5 1 - Etude de l'activité des produits de l'invention sur les récepteurs hormonaux.

Récepteur minéralocorticoïde du rein du rat :

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160 g, surrénalectomisés depuis 4 à 8 jours sont sacrifiés et leurs
10 reins sont perfusés in situ avec 50 ml d'un tampon Tris 10 mM.

Saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4. Les reins sont ensuite prélevés, décapsulés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter teflon-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon).

L'homogénat est centrifugé pendant 10 minutes à 800 g à 0°C.

15 Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoïde, le 11bêta, 17bêta-dihydroxy 21-méthyl pregna 1,4,6-trièn 20-yn 3-one stéroïde se fixant
uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10^{-6} M. Ce surnageant
20 est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 minutes à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes ($0-2500 \cdot 10^{-9}$ M) d'aldostérone froide ou du produit froid à étudier. Après un temps
25 (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur androgène de la prostate de rat :

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont
30 castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés, les prostates sont prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un Potter teflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS). L'homogénat est ensuite
35 ultracentrifugé (105 000 g pendant 60 minutes) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C pendant un temps E d'incubation avec une concentration constante (T) de testostérone tritiée en présence de concentrations croissantes ($0 - 1000 \cdot 10^{-9}$ M), soit de testostérone

froide, soit du produit à tester. La concentration de testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur progestogène de l'utérus de lapine :

5 Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 ug d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés, les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un Potter teflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C pendant un temps t, avec une concentration constante (T) de produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregna-diène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes (0 - 2500.10⁻⁹M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

20 Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat :

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogénéisés à 0°C dans un tampon Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, dithiothreitol 2 mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0 - 2 500.10⁻⁹ M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

35 Récepteur estrogène de l'utérus de souris :

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont sacrifiées, les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter teflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4 (1 g de tissu pour

25 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C ou à 25°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estradiol tritié en présence de concentrations croissantes (0 - 1000.10⁻⁹ M) soit d'estradiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estradiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

10 Calcul de l'affinité relative de liaison :

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

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la

concentration de l'hormone de référence froide et $\frac{B}{T}$ en

fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

20 On détermine la droite d'équation $I_{50} = \frac{(B \text{ max} + B \text{ min})}{2}$.

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

25 $\frac{B}{T} \text{ min}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500.10⁻⁹M).

30 Les intersections de la droite I₅₀ et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation $ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$

Les résultats obtenus sont les suivants :

	Temps d'incubation à 0°C	Minéralo- corti- coïde			Progés- togène			Gluco- coti- coïde		Oestro- gène	
		Exemples	1H	24H	0,5H	24H	2H	24H	4H	24H	2H
5											
	Produits des										
	8	0,09	0,09	0	0,06	2,3	9	4,5	8	0,12	23
10	13	0,19	0,08	0	0,12	0,8	1,8	7	7	0,13	27
	16	0	0	0	0,4	0,5	2	12	11	0,5	50
	21	0,4	0,5	0	0	0,3	1	2	2,5	0,05	7,4
	24	0	0	0	0,04	0	0	2	3	0,02	13
	17	2	0,5	0,12	1,2	8	15	3	6	0,1	<0,1
15	19	0,7	0,1	11	11	6	7	5	4,5	0,3	0,8
	22	0	0	0,8	0	12	21	7	14	<0,01	<0,01

Conclusions :

20 Les produits étudiés, en particulier les produits des exemples 8, 13 et 16, ont une affinité marquée pour les récepteurs oestrogènes au deuxième temps.

Le produit de l'exemple 19 a une affinité modérée pour le récepteur androgène et les produits des exemples 17 et 22 pour le récepteur progestérone.

En outre la majorité des produits sont dépourvus d'activité utéro-trophique.

2 - Activité anti-proliférative des produits de l'invention sur la croissance de cellules tumorales mammaires MCF-7.

30 Description du test :

a) Culture cellulaire :

Les lignées MCF-7 sont maintenues en culture en milieu SVF(1) à 37°C en atmosphère humide contenant 5 % CO₂. Les cellules à subconfluence sont récoltées par trypsination (trypsine 0,05 %, EDTA 0,02 %) puis rincées par centrifugation douce. Un échantillon des cellules en suspension est compté sur cellule de Malassez.

b) Etude de la croissance :

Les cellules resuspendues dans le milieu SVF sont ensemen-

cées à raison de 30.000 cellules par puits dans des plaques multipuits (24 puits de 2,5 cm²). Vingt quatre heures après l'ensemencement (J0), le produit à tester est ajouté au milieu en solution éthanolique (concentration finale en éthanol : 0,1 %), à la concentration de 10⁻¹² à 10⁻⁶M, les puits contrôles recevant la même concentration en éthanol. Les milieux sont renouvelés toutes les 48 heures. En fin d'expérience (J6), le milieu est aspiré et les cellules sont immédiatement fixées par 150 microlitres de méthanol afin de doser l'ADN.

L'activité anti-proliférative des produits est évaluée par leur capacité à inhiber l'augmentation d'ADN.

c) Dosage de l'ADN :

L'ADN est dosé par une méthode fluorimétrique utilisant le DABA (Acide 3,5 diaminobenzoïque) (2) : 150 microlitres de DABA sont ajoutés dans chaque puits ; les plaques sont alors incubées 45 mn à 56°C, puis 2 ml d'HCl 1N sont ajoutés. La fluorescence est mesurée à l'aide d'un fluorimètre (longueur d'onde excitatrice : 408 nm, longueur d'onde d'émission : 510 nm).

La quantité d'ADN par puits est évaluée par rapport à une gamme étalon obtenue en traitant dans les mêmes conditions un standard d'ADN de thymus de veau.

Résultats.

La concentration en nM qui inhibe de 50 % la croissance des cellules MCF₇ (CI₅₀) a été déterminée de la manière indiquée ci-dessus.

Résultats :

Produit de l'exemple 8 : CI₅₀ = 0,04 nM

Produit de l'exemple 13 : CI₅₀ = 0,5 nM

Produit de l'exemple 16 : CI₅₀ = 0,02 nM

Produit de l'exemple 21 : CI₅₀ = 0,02 nM

Produit de l'exemple 24 : CI₅₀ = 0,06 nM

En outre, l'effet inhibiteur maximal des produits atteint environ 90 %.

(1) Le milieu de culture sérum de veau foetal (SVF) est préparé comme suit :

Milieu MEM (minimal Essential Medium) auquel sont ajoutés :

- acides aminés non essentiels (GIBCO),

- peni-strepto (penicilline 100 U/ml, streptomycine

0,1 mg/ml),

- fungizone 0,1 %,

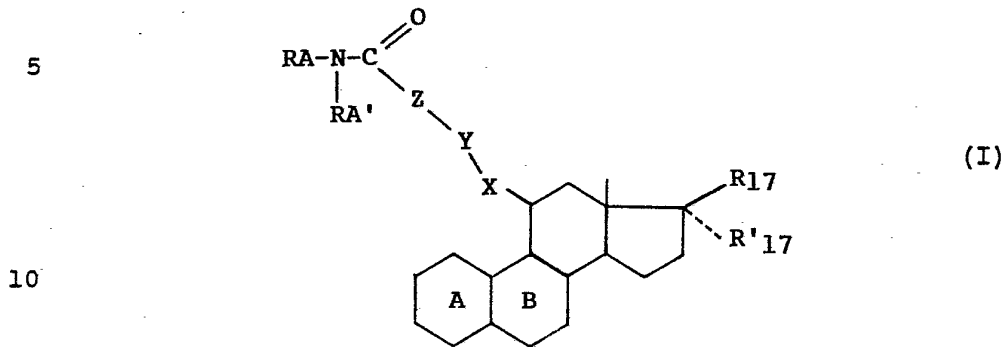
- insuline (50 ng/ml),

5 - sérum de veau foetal d'estéroïdé (10 % concentration finale).

(2) Puzas et Goodman, Analytical Biochemistry, Vol. 86, pp. 50, 1978.

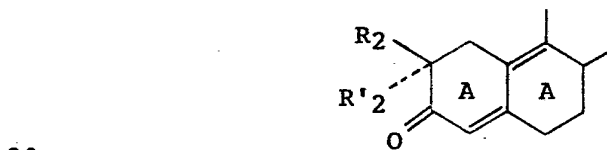
REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

15 a) soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R_2 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

25 b) soit A et B représentent le groupement :



R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
- soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

X , Y et Z sont tels que :

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical CH_2-O ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de

carbone,

- Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène ou oxygène et éventuellement terminée par un radical arylène,
- 5 - Z représente une simple liaison ou un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ lié au radical Y par l'atome de carbone, étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou $\text{CH}_2\text{-O}$,
- 10 RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy ou carboxyl
- 15 estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que
- 20 l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène.
- 2) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 pour lesquels Z est une simple liaison et pour lesquels R_2 et R'_2 identiques représentent un atome d'hydrogène
- 25 ou un radical méthyle, de préférence un atome d'hydrogène.
- 3) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 2 pour lesquels R₁₇ est un radical hydroxyle.
- 4) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 2 ou 3 pour lesquels R'_{17} est un atome d'hydrogène,
- 30 un radical éthynyle ou un radical propynyle.
- 5) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 2 ou 3 pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10
- 35 atomes de carbone.
- 6) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 2 ou 3 pour lesquels X représente un radical phénylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone.

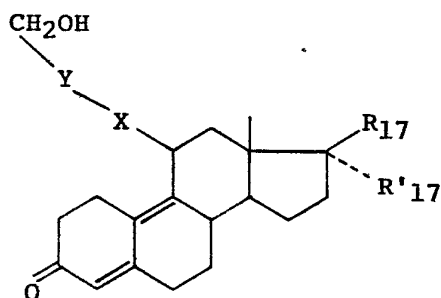
7) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 6 pour lesquels :

- soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
- soit RA représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,
- soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle ou benzyle,
- soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

8) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 7 dont les noms suivent :

- le N-(2-diméthylaminoéthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécaneamide,
- le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) N-méthyl benzeneoctaneamide,
- le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide,
- le N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 19-Nor 11bêta-(17alpha-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne) undécaneamide.

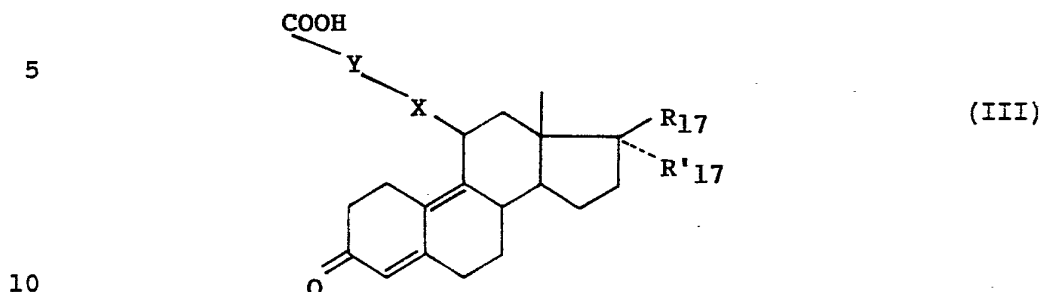
9) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la même signification qu'à la revendication 1, étant entendu que R₁₇ ne peut représenter un radical hydroxyle,

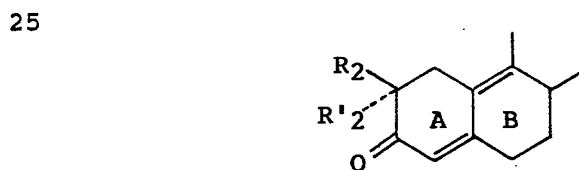
- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :



que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la
 fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de
 15 formule (IV) :

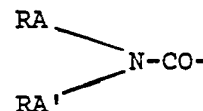


20 dans laquelle RA et RA' ont la même signification qu'à la
 revendication 1, pour obtenir le produit de formule (Ia) cor-
 respondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est une
 simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement



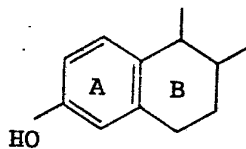
30 dans lequel R₂ et R'₂ sont un atome d'hydrogène,

- soit à une réaction d'introduction du radical

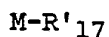


pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au
 35 composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical méthyl-
 ènoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans
 les produits de formule (Ia),
 produits (Ia) et (I'a) que, si désiré,
 - soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R₁₇ et

- R'₁₇ forment ensemble une fonction cétone,
 - soit l'on soumet à un agent d'acylation lorsque R₁₇ représente une fonction hydroxy,
 - soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R₁₇ représente une fonction acyloxy,
 - soit l'on soumet à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R₂ et R'₂, représente un atome d'hydrogène,
 - soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :



- Produits de formules (Ib) et (I'b) que si désiré, soit, lorsque R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à un complexe métallique de formule (V) :



(V)

- dans laquelle M représente un atome métallique et R'₁₇ a la même signification qu'à la revendication 1, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène, soit, lorsque R₁₇ est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17, soit, lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, l'on soumet à un agent d'alkylation.
- 10) A titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 7.
 11) A titre de médicament selon la revendication 10, les composés de formule (I) définis à la revendication 8.
 12) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe

actif au moins un médicament tel que défini à la revendication 10 ou 11.

13) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules (II) et (III).

5 14) Les produits intermédiaires nouveaux selon la revendication 13 répondant à la formule :

- 17bêta-acétyloxy 11bêta-[(8-hydroxy octyl) phényl] estro-4,9-diène-3-one,

- 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estro-4,9-diène-3,17-dione,

10 - acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estro-4,9-dièneundécanoïque,

- acide 3,17-dioxy 11bêta-estro-4,9-dièneundécanoïque,

- acide 17bêta-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11bêta-estro-4,9-dièneundécanoïque.