

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 645 864

②1 N° d'enregistrement national :

89 04910

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 J 7/00, 9/00; A 61 K 31/57, 31/575.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 13 avril 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 19 octobre 1990.

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

⑦1 Demandeur(s) : *Laboratoire THERAMEX SA. — MC.*

⑦2 Inventeur(s) : Claude Tchernatinsky; Nejib Mohamed
Nasraoui.

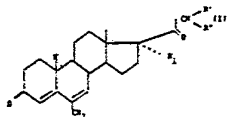
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Jean François Burtin, Bugnion Associés.

⑤4 Nouveaux dérivés alcoyles en 17/21 de la 19-NOR progestérone, leurs procédés d'obtention et les compositions pharmaceutiques en renfermant.

⑤7 L'invention se rapporte au domaine de la chimie et plus particulièrement à celui de la chimie thérapeutique.

Elle a particulièrement pour objet les 6-méthyl 19-NOR preгна 4,6-diènes 17 α , et éventuellement, 21- alcoylés de formule générale I



dans laquelle R'' et R' identiques ou différents représentent de l'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et R, représente un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée.

Elle a également pour objet un procédé d'obtention des composés de formule générale I et leur emploi comme principes actifs de médicaments.

FR 2 645 864 - A1

D

- 1 -

NOUVEAUX DERIVES ALCOYLES EN
17/21 DE LA 19-NOR PROGESTERONE,
LEURS PROCEDES D'OBTENTION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT

5

La présente invention concerne le domaine de la chimie thérapeutique et en particulier de la chimie stéroïde.

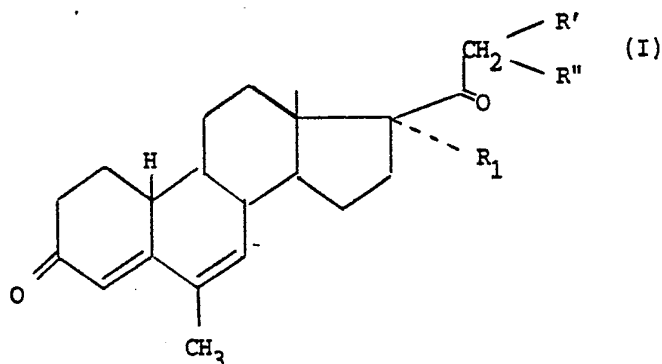
10

Elle a plus particulièrement pour objet de nouveaux stéroïdes dérivés de la 19-nor progestérone présentant en 17 et éventuellement en 21 un substituant alcoylé.

15

Elle a spécifiquement pour objet des 6-méthyl 19-nor pregna 4,6-diènes 17 α et éventuellement, 21-alcoylés de formule générale I

20



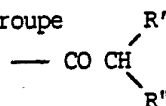
25

dans laquelle R' et R'', identiques ou différents représentent de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, ayant de 1 à 3 atomes de Carbone, en chaîne droite ou ramifiée

30

et R₁ représente un radical alcoyle inférieur, identique ou différent de R' ou de R'', ayant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Dans la formule générale I le groupe



35

est de préférence une chaîne 1-oxo éthyl (R' = H₃ et R'' = H) 1-oxo propyl (R' = CH₃ et R'' = H), 1-oxo butyl (R' = C₂H₅ et R'' = H) 1-oxo 2-méthyl propyl (R' = CH₃ et R'' = CH₃) ou 1-oxo 2-éthyl butyl (R' = CH₂CH₃ et R'' = CH₂CH₃)

Dans la formule générale I, R' et R" sont de préférence un radical méthyl, éthyl ou isopropyl. Ils peuvent également être un radical propyl.

5

On connaissait déjà des dérivés de la 19-nor progestérone et plus particulièrement ceux possédant un enchainement caractéristique "6-méthyl Dienone" sur les cycles A et B de la molécule stéroïdienne (Brevet FR. 2.271.833) comme par exemple le 6-méthyl
10 17 α -hydroxy 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène et ses esters et éthers.

Plusieurs dérivés stéroïdiques possédant le squelette carboné de la nor-19 progestérone, porteurs sur le carbone 17 et/ou 21 de radicaux alcoyles sont connus comme molécules progestatives.
15 (cf. brevet français 2.077.877), comme par exemple le 3,20-dioxo 17 α -méthyl 19-nor pregna 4,9-diène.

La présente invention a pour objet de proposer des composés
20 nouveaux de formule générale I, possédant des propriétés progestomimétiques tout à fait intéressantes, des liaisons aux récepteurs de la progestérone améliorées et une métabolisation hépatique ralentie.

L'efficacité de ces nouveaux composés peut être attribuée à la
25 structure dérivée de la 19-nor progestérone, caractérisée, en effet, par un système stéroïdique porteur, en même temps, d'un enchainement dit "méthyl-6 diénone" et par la présence de trois substituants R', R", R1 tels que définis plus haut qui empêchent
30 ou retardent la métabolisation du produit dans l'organisme par les enzymes sans empêcher pour autant la liaison aux récepteurs de la progestérone.

Parmi les composés de formule générale I, on pourra citer
35 notamment :

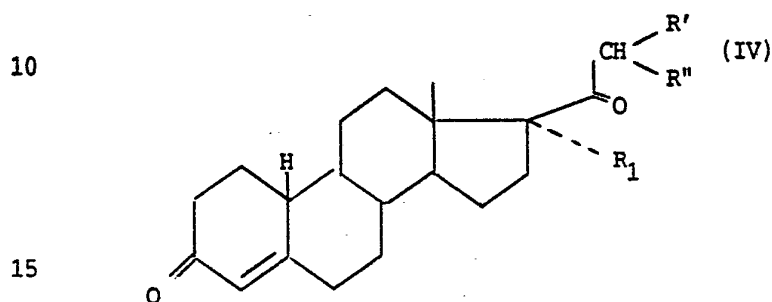
- le 6,17 α ,21-triméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 17 α -éthyl 6,21-diméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

- 3 -

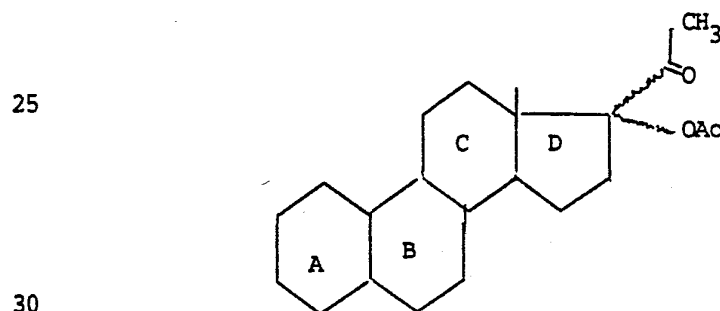
- le 17 α -éthyl 3,20-dioxo 6-méthyl 19-nor pregna 4,6-diène
- le 6,17 α -diméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 17 α ,21-éthyl 6-méthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

5 qui sont les composés actuellement préférés.

Les matières premières de formule générale IV,



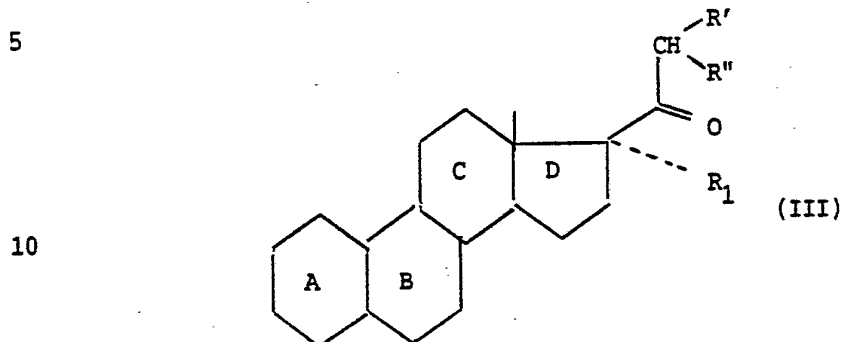
nécessaires pour la mise en oeuvre du procédé de préparation des
 20 composés de formule I sont préparées conformément à la littérature
 en soumettant un dérivé 19-nor stéroïde de formule partielle II



dans laquelle Ac est le reste acyle d'un acide organique
 carboxylique ayant de 1 à 4 atomes de Carbone
 le trait ondulé indique une orientation spatiale α ou β
 35 et le cycle A est entièrement aromatique du type 3 alcoyloxy
 Δ 1,3,5(10) estratriénique ou partiellement insaturé du type 3-oxo
 Δ 4 estrénique, éventuellement bloqué sous forme de dérivé
 fonctionnel avec ou sans basculement de la double liaison

- 4 -

à l'action d'une base forte puis d'un agent d'alcoylation pour former un dérivé mono- ou bis alcoylé de formule partielle III



15 dans laquelle R', R'' et R₁ ont les significations fournies précédemment.

20 La base forte peut être un alcoolate alcalin dérivé d'un alcool inférieur de 1 à 5 atomes de carbone linéaire ou ramifié et d'un métal comme le lithium, le sodium ou le potassium, comme par exemple le teramylate de sodium, le terbutylate de potassium, l'éthanolate de sodium, un amidure alcalin ou alcalino-terreux, de lithium, sodium de potassium, de calcium ou de baryum. D'une manière préférée on utilise l'amidure de sodium ou l'isopropylamidure de lithium. On peut encore utiliser le dimsyl sodium.

25

L'agent d'alcoylation peut être un sulfate de dialcoyle, comme le sulfate de diméthyle par exemple, ou un halogénure d'alcoyle, l'halogène pouvant être l'iode ou le brome.

30 Le solvant peut être seul ou un mélange choisi parmi la liste : ammoniac liquide, éther, THF, benzène, toluène, hexane, alcool, les solvants préférés étant l'ammoniac liquide et le tétrahydrofuran.

35 La base forte et l'agent d'alcoylation sont employés en excès par rapport à la stoechiométrie. La réaction est suivie d'une hydrolyse acide.

Les composés de formule générale III, mono ou polyalcoylés, sont éventuellement purifiés par les moyens appropriés comme par exemple par cristallisation ou par chromatographie sur une colonne constituée d'un adsorbant approprié pour la chromatographie comme la silice, le talc ou le silicate de magnésium ou l'alumine.

La température de réaction peut varier dans de larges proportions entre -60° et $+50^{\circ}\text{C}$. Elle est de préférence comprise entre -60° et -40° , en raison de l'usage préféré de l'ammoniac comme solvant.

Pour former un dérivé mono-alcoylé (cas où R' et R'' sont de l'hydrogène), on emploie de préférence une concentration plus faible en agent basique (de 4 à 7 équivalents) et une concentration plus faible en agent d'alcoylation.

Au contraire, pour former un dérivé 17,21-dialcoylé, il est nécessaire d'introduire une quantité plus élevée d'agent basique (de 10 à 50 équivalents) et une quantité plus élevée d'agent d'alcoylation (50 à 75 équivalents).

Le choix de la base n'est pas sans influence. L'expérience a montré que l'isopropylamidure de lithium est le meilleur réactif pour l'alcoylation en 21. Les alcoolates alcalins favorisent l'alcoylation en 17, le réactif basique préféré dans ce cas est l'amidure métallique résultant de l'attaque "in situ" de l'ammoniac liquide par un métal alcalin ou alcalino-terreux comme le lithium ou le calcium.

L'alcoylation en 17 α à partir d'un énolate alcalin est une réaction difficile et nécessite la présence d'un très grand excès d'agent basique.

L'accès au méthyle en 21 par l'agent d'alcoylation est plus difficile lorsque la position 17 est déjà occupée par un groupe alcoyle. On obtient un mélange de dérivés mono- et dialcoylés en 21- et de ce fait, requiert un grand excès de métal et d'agent d'alcoylation. On favorise une mono- alcoylation en 21 en utilisant un agent basique tel que l'isopropylamidure de lithium

- 6 -

dans le tétrahydrofuran par suite de l'encombrement stérique de ce réactif basique.

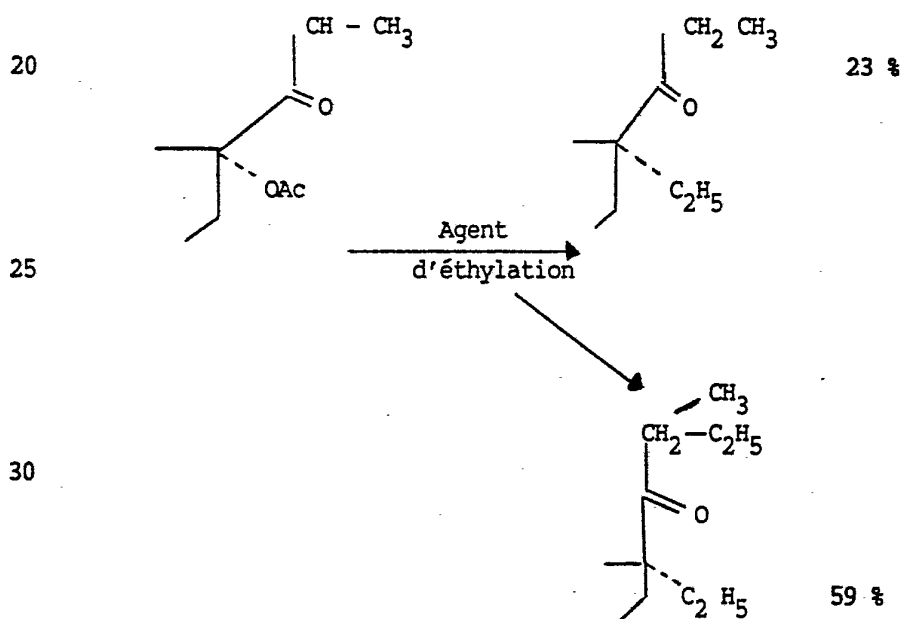
Par contre, compte-tenu des vitesses d'alcoylation différente, il est possible d'alcoyler d'abord en 17 α en introduisant un faible excès d'agent d'alcoylation dans le milieu réactionnel puis en ajoutant à nouveau, un agent d'alcoylation identique ou différent de réaliser l'alcoylation en 21 avec un radical alcoyle identique ou différent de celui en 17 α .

10

Il est possible également d'utiliser comme matière première un 19-nor pregnadiène déjà méthylé en 21 et de réaliser une bis alcoylation en 17 et en 21 mais dans ce cas, c'est l'alcoylation en 21 qui est favorisée car le carbone en 21 forme un carbanion secondaire plus stable et plus réactif.

15

La réaction peut s'écrire ainsi pour une réaction d'éthylation :



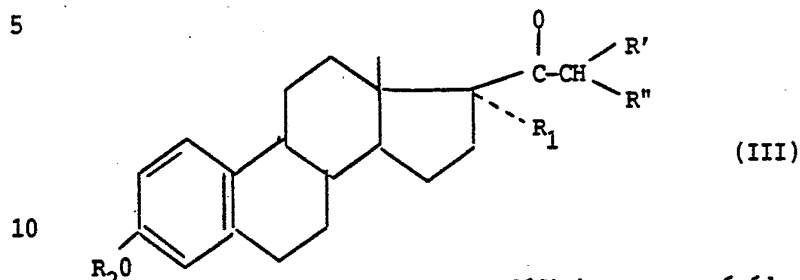
35

Lorsqu'on utilise comme produit de départ un dérivé estra-triénique III, c'est-à-dire un composé pour lequel le noyau A est aromatique, on réalise la conversion en composé de

- 7 -

formule IV par les étapes suivantes :

- on soumet un composé de formule générale III



15

dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis comme précédemment
à une réduction selon la méthode de Birch-Nielsen suivie d'une
hydrolyse en milieu acide fort puis d'une réoxydation par le
réactif de Jones pour former le 3-céto 19-nor pregna 4-ène de
formule IV

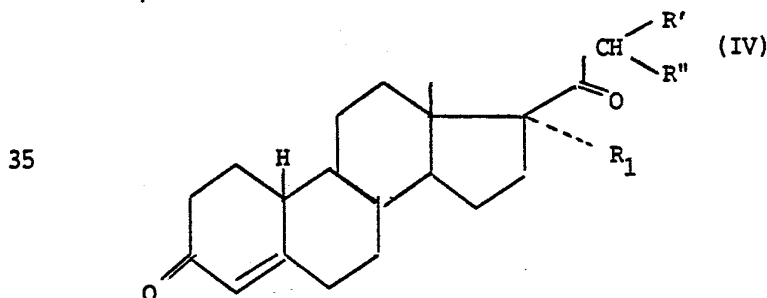
20

La réduction selon Birch-Nielsen est effectuée dans un solvant
inerte comme un éther cyclique ou linéaire au moyen d'un métal
alcalin en solution dans l'ammoniac liquide en présence d'un agent
donneur de protons comme par exemple un alcool tel que méthanol
ou l'éthanol. On chasse ensuite l'ammoniac et on détruit l'excès
de métal alcalin par addition d'un alcool. L'éther énolique
résultant est ensuite hydrolysé par action d'un acide minéral
fort.

25

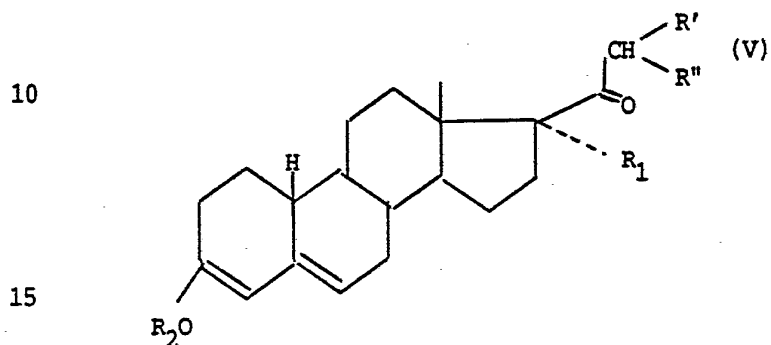
30

L'invention concerne également un procédé qui conduit aux composés
de formule générale I en utilisant comme produits de départ, un
ether d'énol de 3,20-dioxo 19-nor pregna 4-ène, obtenu à partir
des 3,20-dioxo 19-nor pregna 4-ène, matières premières, qui ont la
formule générale IV suivante :

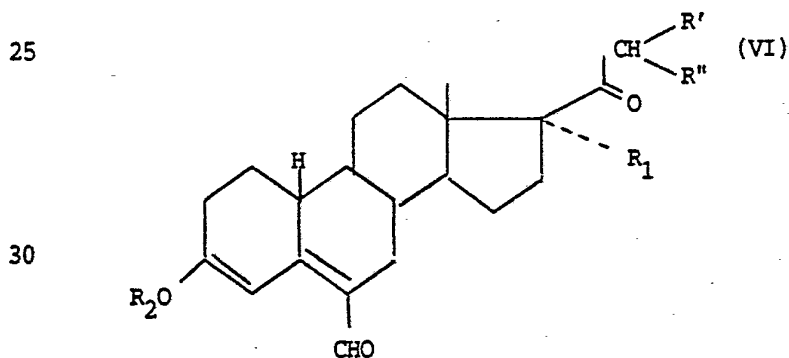


dans laquelle R' , R'' et R_1 sont définis comme précédemment.

Les composés de formule générale IV sont étherifiés en ether
 5 d'énol par un orthoformiate d'alcoyle pour obtenir un composé de
 formule V

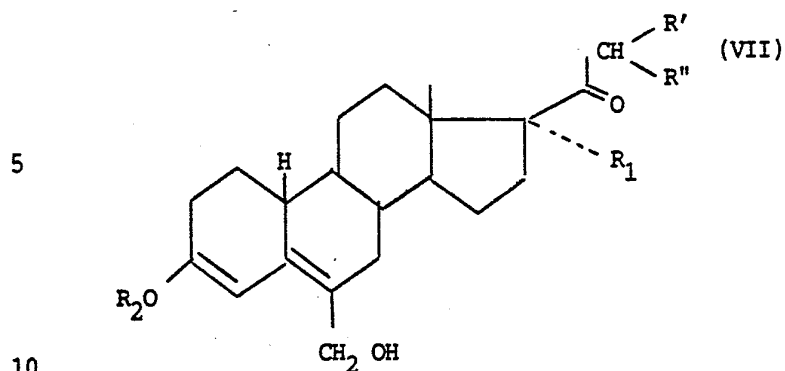


dans laquelle R_2 est un radical alcoyle inférieur
 et R' , R'' et R_1 sont définis comme précédemment
 20 que l'on soumet à l'action d'un agent de formylation du type
 Vilsmeier-Hack pour obtenir un dérivé formylé de formule générale
 VI



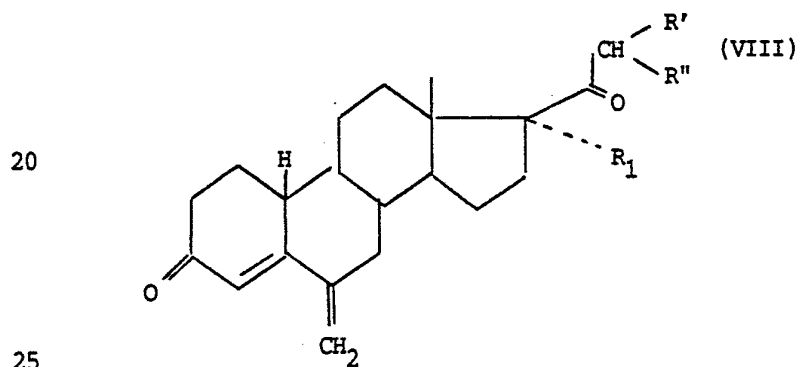
dans laquelle R' , R'' , R_2 et R_1 ont les significations fournies
 35 antérieurement

réduit celui-ci par un hydrure mixte de métal alcalin pour former
 un dérivé hydroxy méthylé de formule générale VII



15

dans laquelle R', R'', R₂ et R₁ ont les significations antérieures que l'on traite par un acide minéral ou organique et obtient le dérivé 3-oxo 6-méthylénique de formule générale VIII



30

dans laquelle R', R'' et R₁ sont définis comme précédemment celui-ci, à son tour, est traité par un catalyseur d'isomérisation pour former le dérivé 6-méthyl 3-oxo 19-norpregna 4,6-diéniqne correspondant de formule générale I.

35

L'invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale I seul, en mélange avec un ou plusieurs excipients ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

L'invention comprend également des compositions pharmaceutiques renfermant en outre un autre principe actif d'action similaire ou

synergistique ou complémentaire.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale, per muqueuse ou per cutanée.

Pour l'administration par voie parentérale, les composés de formule générale I sont administrés sous forme de solutés ou de suspensions injectables conditionnés en ampoules, en flacons multidoses ou en seringues auto-injectables.

Pour l'administration par voie orale, les composés de formule générale I sont administrés sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de gélules, de capsules molles, de pilules, de poudres ou de granulés.

Pour l'administration par voie rectale, les composés de formule générale I sont présentés sous forme de suppositoires ou de capsules rectales.

Pour l'administration par voie per muqueuse, les composés de formule générale I sont présentés sous forme de solutions huileuses, de crèmes, de gélées ou de capsules. Il est possible d'administrer les composés de formule générale I soit par la muqueuse vaginale, par la muqueuse nasale sous forme de spray ou de gel, ou par la muqueuse oculaire.

Pour l'administration par voie per cutanée, les composés de formule générale I sont présentés sous forme de solution ou de crèmes dans un solvant pénétrant comme l'alcool benzylique, le diméthylsulfoxyde, le 1-n dodecyl azacycloheptanone-2 (AZONE^(R)) ou le N-βhydroxyéthyl acétamide.

Ces compositions pharmaceutiques selon l'invention trouvent un emploi en thérapeutique pour le traitement des troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale tels que irrégularité menstruelle, dysménorrhée, syndrome prémenstruel et troubles de la ménopause. Elles peuvent servir seules ou en

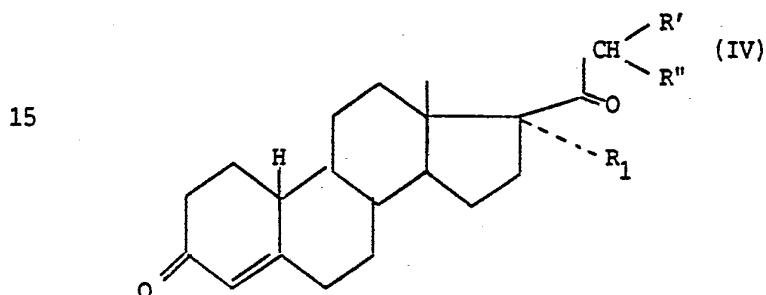
- 11 -

association avec un estrogène comme agent contraceptif.

La posologie usuelle s'échelonne de 0,05 mg à 25 mg et la
posologie journalière s'échelonne de 0,1 mg à 50 mg en
5 administration continue ou périodique.

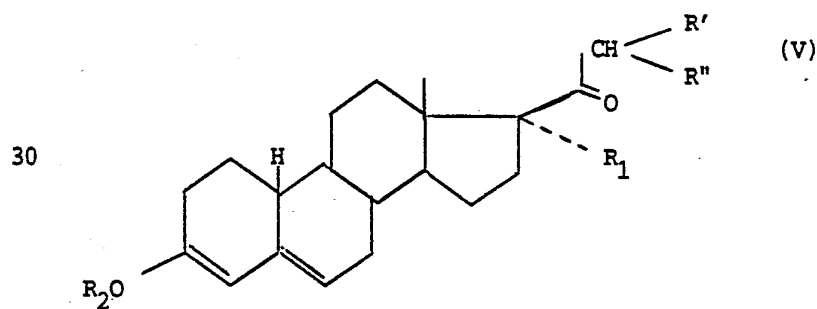
L'invention s'étend encore aux produits intermédiaires nouveaux
formés au cours de la synthèse, à savoir :

10 - les composés de formule générale IV



20 dans laquelle R', R'' et R₁ sont définis comme précédemment à
l'exclusion du cas où R' est méthyl ou éthyl, R' et R'' est de
l'hydrogène

25 - les composés de formule générale V



35

dans laquelle R₂ est un radical alcoyle inférieur
R' et R'', identiques ou différents représentent de l'hydrogène ou

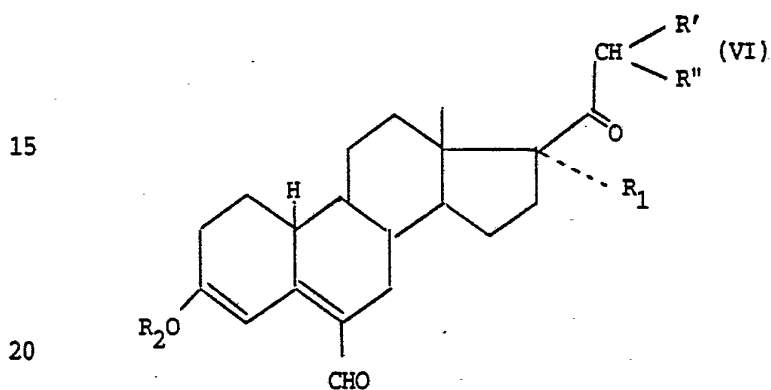
- 12 -

un radical alcoyle inférieur, ayant de 1 à 3 atomes de Carbone, en chaîne droite ou ramifiée

R_1 représente un radical alcoyle inférieur, identique ou différent de R' ou de R'' , ayant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

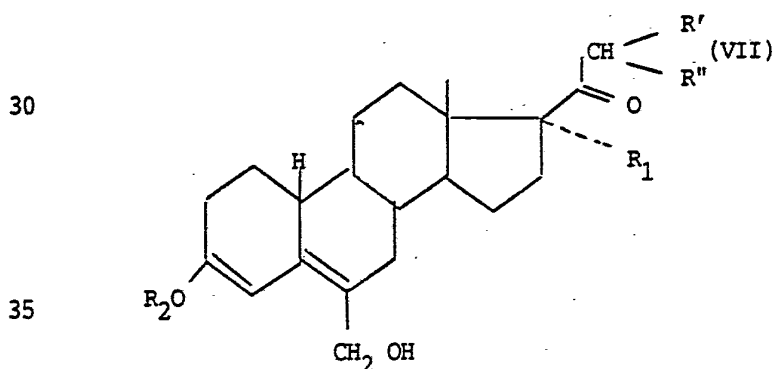
et dans laquelle R' et R'' , identiques ou différents, représentent de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, ayant de 1 à 3 atomes de Carbone, en chaîne droite ou ramifiée

10 - les composés de formule générale VI



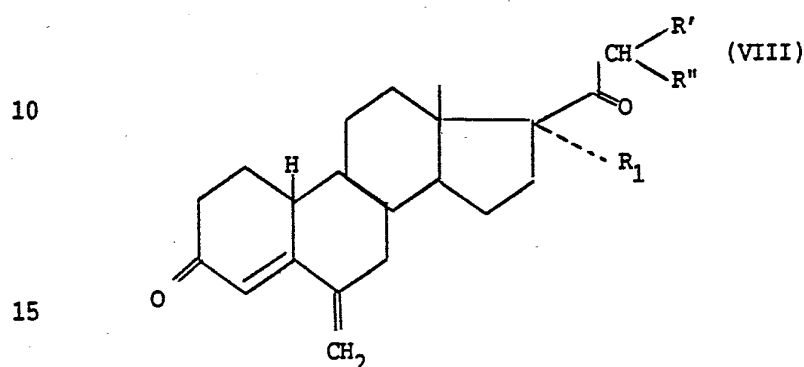
dans laquelle R' , R'' , R_1 et R_2 ont les significations fournies antérieurement.

25 - les composés de formule générale VII



dans laquelle R', R'', R₁ et R₂ ont les significations fournies antérieurement.

5 - les composés de formule générale VIII



dans laquelle R', R'' et R₁ ont les significations antérieures

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

EXEMPLE I

25 6,17 α -diméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

Stade A : 17 α -acétoxy 3-éthoxy 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène

30 Sous atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute à une solution de 126 g de 3,20-dioxo 17 α -acétoxy 19-nor pregna 4-ène dans 1.010 ml d'éthanol, 115 g d'orthoformiate d'éthyle puis après agitation pendant 10 mn, addition de 0,63 g d'acide p.toluène sulfonique.

35 On maintient sous agitation pendant 60 mn et on arrête la réaction par addition de 17 ml de triéthylamine. On dilue le milieu avec 380 ml d'éthanol et le mélange est chauffé à reflux jusqu'à dissolution.

On fait cristalliser en laissant la solution revenir à température

- 14 -

ordinaire puis refroidissement par un bain acétone/glace. On recueille ainsi 113 g de 3-éthoxy 17 α -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène soit un rendement de 83 % par rapport à la théorie.

5

L'éther d'énol présente les caractéristiques suivantes :

Spectre IR :

10 1740 cm⁻¹ CO de l'acétoxy
1710 cm⁻¹ CO en 20,
1650, 1620 cm⁻¹ delta-3,5

Spectre UV : λ max 243 nm, $\epsilon = 20840$

15

RMN : (T, 3H) à 1,3 ppm CH₃ de l'éthoxy
(Q, 2H) à 3,60 ppm CH₂ de l'éthyl
(S, 1H) à 5,25 ppm H porté par le C6
(S, 1H) à 5,40 ppm H porté par le C4

20

Stade B : 17 α -méthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4-ène et 17 α ,21-diméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4-ène

25

On prépare à l'avance une solution de 46 g de calcium dans 1.000 ml d'ammoniac liquide refroidi à -60°C et sous atmosphère inerte, on ajoute en mince filet une solution de 30 g d'éther d'énol du Stade A dans 495 ml de tétrahydrofuran. Après 15 mn d'agitation, on ajoute, goutte à goutte, 363 ml d'iodure de méthyle. Un précipité blanc-gris se forme. La fin d'addition est suivie par 60 mn d'agitation puis évaporation du maximum possible d'ammoniac sous vide et sous bain d'eau chaude. On ajoute alors, 1.000 ml de méthanol et de l'acide chlorhydrique 6N jusqu'à ce que le pH soit acide, tout en maintenant la température du milieu à 0°C par immersion dans un bain d'acétone/glace.

35

On maintient encore sous agitation pendant 60 mn. On précipite les produits de la réaction par addition de 2.000 ml d'eau et on les extrait au toluène. On recueille après évaporation du solvant 22,9 g d'une huile brute renfermant 68 % de dérivé 17 α -méthylé et

- 15 -

24 % de dérivé 17 α ,21-diméthylé, déterminés par CLHP

5 Par chromatographie sur silice avec élution au Cyclohexane à 10 % d'éther, on isole dans les fractions de tête 1,1 g de dérivé 17 α ,21-diméthylé puis 6 g de dérivé 17 α -méthylé dans les fractions de queue. Ces deux produits sont recristallisés séparément du méthanol. Ils présentent les constantes physiques suivantes :

10 → 3,20-dioxo 17 α -méthyl 19-nor pregna-4ène

IR : 1705 cm⁻¹ CO en 20
1680 cm⁻¹ CO en 3
1620 pour le c = c conjugué

15

UV : λ max 240 nm, ϵ = 17385

RMN : (S, 3H) à 1,2 ppm CH₃-17 α
(S, 3H) à 2,2 ppm CH₃-21.

20

→ 3,20-dioxo 17 α ,21-diméthyl 19-nor pregna 4-ène

IR : 1697 cm⁻¹ CO en 20
1670 cm⁻¹ CO en 3

25

UV : λ max 240 nm, ϵ = 16515

RMN : (S, 3H) à 1,2 ppm CH₃-17 α
(T, 3H) à 1,07 ppm CH₃-22
Multiplet à 2,55 ppm CH₂-21

30

Stade C : 3-éthoxy 17 α -méthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène

35

Ce composé est préparé selon le même mode opératoire qu'au Stade A, au départ de 3,20-dioxo 17 α -méthyl 19-nor pregna 4-ène, 12 ml d'éthanol 1,85 ml d'orthoformiate d'éthyle, 0,102 g d'acide p.toluène sulfonique puis ensuite 0,2 ml de triéthylamine.

- 16 -

On obtient avec 78 % de rendement, l'éther énolique cristallisé présentant les constantes physiques suivantes :

5 Spectre IR : 1695 cm^{-1} CO en 20
1640, 1620 cm^{-1} delta-3,5

Spectre UV : λ max 243 nm, $\epsilon = 16520$

10 Spectre RMN : (S, 3H) à 1,15 ppm CH_3 -17 α
(T, 3H) à 1,30 ppm CH_3 de l'éthoxy
(S, 3H) à 2,15 ppm CH_3 -21
(Q, 2H) à 3,80 ppm CH_2 de l'éthoxy
(S, 1H) à 5,22 ppm H en C6
15 (S, 1H) à 5,32 ppm H en C4

Stade D : 3-éthoxy 6-formyl 17 α -méthyl 20-oxo 19-nor pregna
3,5-diène

20 On prépare un réactif de formylation en dissolvant goutte à goutte sous azote et à 2°, 3,15 ml de POCl_3 fraîchement distillé dans 28 ml de diméthylformamide suivi d'une période d'agitation de 5 mn. Le réactif ainsi préparé est ajouté goutte à goutte à une solution de 7 g de 3-éthoxy 17 α -méthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène dans
25 56 ml de diméthylformamide en 10 à 15 mn.

On maintient sous agitation pendant 10 mn puis hydrolyse l'ion imonium par addition goutte à goutte d'une solution de 14 g d'acétate de potassium dans 28 ml d'eau sans que la température
30 dépasse +30°C. La solution colorée initialement en rouge, vire au jaune avec début de cristallisation. Après 30 mn d'agitation, on ajoute 105 ml d'eau glacée. On isole ainsi 7,2 g soit 95 % de la théorie de 3-éthoxy 6-formyl 17 α -méthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène brut. On le recristallise de l'éthanol pour obtenir
35 3,1 g de produit pur dont les constantes sont :

IR : 1700, CO en 20
1650 et 1615, delta-3,5

- 17 -

UV : λ max 220 et 320 nm

RMN : disparition de (S, 1H) à 5,22 ppm.

5

Stade E : 17 α -méthyl 6-méthylène 3,20-dioxo 19-nor pregna 4-ène

10

15

On ajoute par petites fractions, sous atmosphère d'azote et à température ambiante, 95 mg de borohydrure de sodium à une solution de 1,9 g de 3-éthoxy 17 α -méthyl 6-formyl 19-nor 20-céto pregna 3,5-diène dans 5,7 ml d'éthanol et 4,7 ml de diméthyl formamide. On maintient sous agitation pendant 2 heures. On ramène la température de la solution réactionnelle à 0° et on ajoute une solution de 0,4 ml d'acide sulfurique 2N dans 2 ml d'eau en 2 mn. La température monte à 10° et un léger précipité jaune apparaît sous forme d'une gomme. On maintient sous agitation encore pendant 20 mn.

20

On ajoute alors une solution de 0,88 g de carbonate de potassium dans 2 ml d'eau goutte à goutte. Le précipité s'amplifie. On le sépare par filtration, on le lave abondamment à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. On recueille ainsi 1,40 g de 3,20-dioxo 6-méthylène 17 α -méthyl 19-nor pregna 4-ène soit un rendement de 87 %.

25

Spectre IR : 1700 cm^{-1} CO en 20
1660 cm^{-1} CO en 3
1620, 1595 cm^{-1} , C=C

30

Spectre UV : λ max 263 nm, $\epsilon = 12280$

Spectre RMN : apparition de deux singulets pas très bien résolus à 5 ppm et à 5,25 ppm.

35

Stade F : 3,20-dioxo 6,17 α -diméthyl 19-nor pregna 4,6-diène
(composé de formule I)

On prépare une suspension de 0,65 g de charbon palladié à 5 % dans 33,5 ml de méthanol que l'on porte au reflux pendant 30 mn, on y

- 18 -

ajoute 1,34 g de dérivé 6-méthylénique du Stade E. On maintient le chauffage au reflux. La réaction est suivie par détermination de l'absorption en UV. Après 30 mn d'agitation, on laisse le mélange revenir à température ambiante. On le filtre sur Clarcel. Le filtrat est concentré, chromatographié sur 30 fois son poids de silice et on élue au Toluène. Les fractions renfermant le dérivé 6-méthylénique sont recristallisées du méthanol et on obtient ainsi 0,83 g de 3,20-dioxo 6,17 α -diméthyl 19-nor pregna 4,6-diène soit 62 % de la théorie.

Les constantes analytiques sont les suivantes :

Spectre IR : 1695 cm^{-1} CO en 20
 1650 cm^{-1} CO en 3
 1622, 1576 cm^{-1} delta-4,6

Spectre UV : λ max 289 nm, $\epsilon = 23900$

Masse : 326 masse molaire
 283 perte de CH_3CO
 43 CH_3CO

$[\alpha]_D$: (dioxanne) + 22°32

pF : 164,6°C

Composition centésimale : C22 H30 O2

		Trouvé	Calculé
30	C %	80,26	80,93
	H %	9,20	9,26

Spectre RMN : (S, 3H) à 0,76 ppm pour le CH3-18
 (S, 3H) à 1,19 ppm pour le CH3-17 α
 (S, 3H) à 1,88 ppm pour le CH3 en 6
 (S, 3H) à 2,16 ppm pour le CH3-21
 (S, 1H) à 6,01 ppm pour le H en C7
 (S, 1H) à 6,12 ppm pour le H en C4

EXEMPLE II6,17 α ,21-triméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

5

Stade A : 3-éthoxy 17 α ,21-diméthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène

10

15

On opère comme au Stade A de l'exemple I, au départ de 5,85 g de 3,20-dioxo 17 α ,21-diméthyl 19-nor pregna 4-ène obtenu au Stade B de l'exemple I dans 12 ml d'éthanol, 5,9 ml d'orthoformiate d'éthyle et 0,029 g d'acide p.toluène sulfonique. Une fois la réaction achevée, on l'arrête par addition de 0,6 ml de triéthylamine. L'éther énolique obtenu ne cristallisant pas, on l'épuise au benzène et on lave la phase benzénique à l'eau. On obtient ainsi 7,07 g d'éther énolique brut qui, après purification par chromatographie sur alumine basique et élution à l'héxane et 1 % de triéthylamine, fournit 5,8 g de 3-éthoxy 17 α ,21 diméthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène soit un rendement de 91 %.

20

Stade B : 3-éthoxy 6-formyl 17 α ,21-diméthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène

25

On effectue la formylation en 6 du composé du Stade A selon la procédure décrite au stade D de l'exemple I. On part de 5,1 g d'éther énolique du Stade A dans 41 ml de diméthyl formamide.

30

Le réactif de formylation est formé de 2,15 ml de POCl₃ dans 20 ml de diméthyl formamide. Le réactif d'hydrolyse est formé de 13,8 g d'acétate de potassium dans 20 ml d'eau.

On obtient 4,4 g soit un rendement de 77 % en dérivé 6-formylé brut.

35

Stade C : 6-méthylène 17 α ,21-diméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4-ène

On utilise le même mode opératoire que celui décrit au Stade E de l'exemple I. On part de 4,3 g de dérivé 6-formylé du Stade B dans 43 ml d'éthanol. On réduit avec une solution de 0,273 g de

- 20 -

borohydrure de sodium dans 4 ml de diméthylformamide. On agite pendant 10 mn puis on déshydrate le dérivé hydroxy méthylique avec une solution de 5,15 ml d'acide sulfurique 2N dans 40 ml d'eau.

5 On obtient ainsi 1,9 g soit un rendement de 50 % de dérivé 6-méthylénique brut

λ max = 258 nm

10 Stade D : 6,17 α ,21-triméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène
(composé de formule I)

15 On porte à reflux une suspension de 25 ml d'éthanol et 0,14 g de charbon palladié pendant 60 mn. On ajoute ensuite 1,1 g de dérivé 6-méthylénique du Stade C. On suit le développement de la réaction par spectrophotométrie UV. Après 50 mn d'agitation à la température du reflux, on constate un déplacement du λ max à 286 nm. On filtre alors sur Clarcel puis le filtrat est amené à sec et le résidu est chromatographié par le Toluène sur 35 fois
20 son poids de silice. On recueille une fraction qui fournit 0,83 g de dérivé 6,17 α ,21-triméthylé que l'on purifie par recristallisation de l'éthanol à 95°.

25 Le 3,20-dioxo 6,17 α ,21-triméthyl 19-nor pregna 4,6-diène fond à 160°C.

30 Spectre IR : 1695 cm^{-1} CO en 20
1680 cm^{-1} CO en 3
1628, 1580 cm^{-1} , delta-4,6

Spectre UV : λ max 288,5 nm, ϵ = 24280

Masse : m/e 340 masse molaire
35 283 (M-57) perte de COCH₂CH₃

Composition centésimale : C₂₃ H₃₂ O₂

	Trouvé	Calculé
C %	81,06	81,13
H %	9,46	9,47

- 21 -

Spectre RMN : (S, 3H) à 0,71 ppm pour le CH₃-18
 (T, 3H) à 1,05 ppm pour le CH₃-22
 (Dq) à 2,45 ppm pour le CH₂-21
 (S, 3H) à 1,13 ppm pour le CH₃-17 α
 (S, 1H) à 5,95 ppm pour H en C7
 (S, 1H) à 6,05 ppm pour H en C5

$[\alpha]_D + 18,9$ (c = 0,53 % dioxanne)

EXEMPLE III

17 α -éthyl 6-méthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

Stade A : 3,20-dioxo 17 α -éthyl 19-nor pregna 4-ène

On dissout 1 g de calcium dans 40 ml d'ammoniac liquide à -60°C et sous atmosphère de gaz inerte. On ajoute alors, en mince filet, une solution de 1 g de 3-éthoxy 20-oxo 19-nor pregna diène 3,5 dans 18 ml de tétrahydrofuran soigneusement déshydraté. On maintient sous agitation pendant 1 heure puis on ajoute 9,8 ml d'iodure d'éthyle. On agite le mélange pendant une heure puis on évapore l'ammoniac sous vide au bain-marie d'eau tiède. On recueille une pâte blanchâtre que l'on délaye dans 100 ml de méthanol puis additionne d'une solution 3N d'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide tout en refroidissant par un bain acétone/glace.

Après 60 mn d'agitation, le produit est extrait par du toluène, la phase toluénique est séparée et lavée à l'eau. Après évaporation, on obtient 0,81 g (soit un rendement de 95,5 %) de dérivé 17 α -éthylé brut renfermant 41,6 % de 17 α -éthyle pur déterminé par HPLC.

On purifie le produit par chromatographie, sur 50 fois son poids de silice en utilisant comme solvant du cyclohexane à 10 % d'éther. La fraction correspondant au dérivé 17 α -éthylé est amenée à sec et le résidu sec est recristallisé du cyclohexane.

Spectre IR : 1705 cm⁻¹ CO en 20 1670 cm⁻¹ CO en 3
 1620 cm⁻¹, delta-4

Spectre UV : λ max 240 nm, $\epsilon = 17520$

- 5 Spectre RMN : (S, 3H) à 0,70 ppm de CH₃-18
(T, 3H) à 0,75 ppm CH₃ de l'éthyl-17 α
(S, 3H) à 2,05 ppm le CH₃-21
(S, 1H) à 5,80 ppm le H en C₄

- 10 Stade B : 3-éthoxy 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène

On procède à l'éther-énolisation selon le même mode opératoire que celui décrit au Stade A de l'exemple 1 au départ de 9,6 g de dérivé 17 α -éthylé du Stade A dans 29 ml d'éthanol, avec 9,6 ml
15 d'orthoformiate d'éthyle et 0,048 g d'acide p.toluène sulfonique puis 1 ml de triéthylamine.

On obtient 7,1 g soit un rendement de 68 % d'éther énolique pur.

- 20 Spectre IR : bande à 1700 cm⁻¹ (carbonyle en 20)
bandes à 1650 et 1620 (doubles liaisons en 3 et 5)

Spectre UV : λ max 243 nm, $\epsilon = 18520$

- 25 Spectre RMN : (Q, 2H) à 3,7 ppm (CH₂ de l'éthoxy)
(S, 3H) à 2,3 ppm (CH₃ en 21)
(S, 1H) à 5,2 ppm (H en C₆)
(S, 1H) à 5,8 ppm (H en C₄)

- 30 Stade C : 3-éthoxy 6-formyl 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna
3,5-diène

On procède à la formylation comme au Stade D de l'exemple 1 :

- 35 . Réactif de formylation : 0,5 ml POCl₃ dans 4,5 ml de diméthyl formamide

. Solution d'hydrolyse : 2 g d'acétate de potassium dans 40 ml d'eau

5 Au départ de 1 g de 3-éthoxy 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène, on obtient 1,18 g de dérivé 6-formylé brut qui par chromatographie par le dichlorométhane sur silicate de Magnésium fournit 0,7 g soit un rendement de 65 % de 3-éthoxy 6-formyl 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène pur

10 λ max = 323 nm et 220 nm

Stade D : 3,20-dioxo 6-méthylène 17 α -éthyl 19-nor pregna 4-ène

15 On prépare le dérivé 6-méthylénique à partir du dérivé 6-formylé au Stade C, selon le même mode opératoire qu'à l'exemple I, Stade E au départ de 0,5 g de 3-éthoxy 6-formyl 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène dans 65 ml d'éthanol et 0,419 g de borohydrure de sodium puis hydrolyse et deshydratation par 8 ml d'acide sulfurique 2N et 55 ml d'eau. On isole ainsi 4,4 g de dérivé 6-méthylénique brut, soit un rendement de 76 %. Ce produit 20 renferme des petites quantités du dérivé 6-hydroxy méthylé intermédiaire.

Spectre IR : 3400 cm^{-1} faible, correspond à H-O
3080 cm^{-1} très faible, correspond à H2C du méthylène-6
25 1695 cm^{-1} CO en 20
1660 cm^{-1} CO en 3

30 Spectre UV : λ max 258 nm

Spectre RMN : (S, 3H) à 0,7 ppm CH3-18
(T, 3H) à 0,75 ppm CH3 de l'éthyl-17 α
(S, 3H) à 2,1 ppm CH3-21
Apparition de 3H éthyléniques à :
35 4,95 ppm,
5,17 ppm
6,10 ppm

(Q) très faible à 3,74 ppm correspondant au CH2 de

- 24 -

l'éthoxy du produit hydroxyméthylé, preuve, en tenant compte de la faible bande IR à 3400 cm^{-1} , de la présence d'une certaine quantité d'hydroxyméthyl stéroïde.

5

Stade E : 3,20-dioxo 6-méthyl 17 α -éthyl 19-nor pregna 4,6-diène
(composé de formule I)

10

On porte au reflux une suspension formée de 5,5 g de charbon palladié dans 820 ml d'éthanol pendant 60 mn. On ajoute ensuite 4,1 g de 3,20-dioxo 6-méthylène 17 α -éthyl 19-nor pregna 4-ène et on suit le déroulement de l'isomérisation par spectrophotométrie en UV. Après 8 mn, la maximum a basculé à 288 nm. On arrête alors la réaction, filtre la suspension sur clarcel et amène le filtrat à sec. On recueille 3,65 g de produit 6-méthylé brut.

15

On le purifie par chromatographie sur 30 fois son poids de silice et cristallise de sa solution méthanolique

20

Le produit pur fond à 162°C $[\alpha]_{\text{D}} \pm 0^{\circ}$ (c = 1,26% dioxanne)

25

Spectre IR : 1695 cm^{-1} CO en 20
 1660 cm^{-1} CO en 3
 $1622, 1579\text{ cm}^{-1}$, delta-4,6

30

Spectre UV : λ max 288,5 nm, $\epsilon = 25880$.

Masse : m/e 340 masse

297 (M-43) perte de COMe

268 (M-72) perte de COMe et de l'éthyle

pF : 162°C

35

Composition centésimale : C23 H32 O2

	% trouvé	% calculé
C	81,34	81,13
H	9,41	9,47
O	9,24	9,40

Spectre RMN : (S, 3H) à 0,70 ppm CH₃-18
 (T, 3H) à 0,75 ppm CH₃ de l'éthyl-17 α
 (dd, 3H) à 1,83 ppm CH₃ en C6
 (S, 3H) à 2,10 ppm CH₃-21
 (S, 1H) à 5,95 ppm H en C7
 (S, 1H) à 6,05 ppm en C4

10

EXEMPLE IV3,20-dioxo 6,21-diméthyl 17 α -éthyl 19-nor pregna 4,6-dièneStade A : 3-méthoxy 17 α -acétyl 17 β -acétoxy estra 1,3,5(10)Triène

15

On ajoute 1250 ml de résine échangeuse de cation du type polystyrène sulfonique à 4 litres d'eau. On agite la suspension pendant 12 heures, on filtre et remet la résine en suspension dans 3,5 litres d'eau.

20

On ajoute alors 50 g d'acétate mercurique et 1 ml d'acide acétique et on agite pendant 60 mn. On filtre et lave abondamment la résine à l'eau. 100 ml de la résine mercurique sont prélevés et mis en suspension dans une solution de 100 g acétate de Mestranol, 50 ml de dioxanne et 1500 ml d'éthanol. Après 20 minutes d'agitation, on

25 ajoute 20 ml d'eau et on porte au reflux pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré à chaud et lavé à l'éthanol. Le filtrat est concentré à sec et le résidu est recristallisé de l'éthanol. On obtient ainsi 83 g soit un rendement de 79 % de 3-méthoxy 17 α -acétyl 17 β -acétoxy estra 1,3,5(10)triène pur.

30

Spectre IR :

- disparition des bandes à 3265 cm⁻¹ et 2100 cm⁻¹
 (C \equiv C - H)

35

- apparition de bande à 1709 cm⁻¹
 (CO en 17 α)

Spectre RMN :

- disparition du (S, 1H) à 2,65 ppm

- 26 -

correspondant à H du C = C - H en 17 α

- 5 - apparition de (S, 3H) à 2,05 ppm
correspondant au CH₃ du COCH₃ en 17 α

Stade B : 3-méthoxy 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna 1,3,5(10)triène

- 10 On prépare une solution de 3,75 g de lithium dans 800 ml d'ammoniac liquide sous argon et à -60°C. On ajoute ensuite une solution de 50 g de 3-méthoxy 17 α -acétyl 17 β -acétoxy estra 1,3,5(10)Triène dans 750 ml de Tétrahydrofuran. Après 3 heures d'agitation, on ajoute en 20mn 270 ml d'iode d'éthyle et on agite pendant 2 heures.

- 15 On évapore alors l'ammoniac à l'aide d'un bain d'eau chaude sous vide. On neutralise le milieu réactionnel par addition d'acide chlorhydrique dilué puis épuise la phase aqueuse par le chlorure de Méthylène. Après séparation et évaporation de la solution
20 organique, on obtient 40 g de produit brut (rendement 87 % de la théorie). Celui-ci est repris au reflux dans un mélange de 400 ml de méthanol et 80 ml de chlorure de Méthylène.

- 25 Après concentration partielle du mélange et évaporation, on obtient 34 g de 3-méthoxy 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna 1,3,5(10)Triène pur soit un rendement de 74 %.

Spectre IR :

- 30 - disparition de la bande à 1738 cm⁻¹
à 1268 cm⁻¹
et à 1240 cm⁻¹ (acétoxy)

- 35 Spectre RMN : (S, 3H) à 0,70 ppm CH₃-18
(T, 3H) à 0,80 ppm CH₃ de l'éthyl-17 α
(S, 3H) à 2,10 ppm CH₃-21
(S, 3H) à 3,70 ppm CH₃ du méthoxy

- 27 -

Stade C : 3-méthoxy 17 α -éthyl 20-oxo 21-méthyl 19-nor pregna 1,3,5(10)Triène

5 Sous atmosphère d'azote et à 0°C, on prépare une solution de 1 ml
de diisopropylamine et 6,5 ml de tétrahydrofuran anhydre puis on y
ajoute, goutte à goutte, 4 ml d'une solution de méthyllithium à 5%
dans l'éther. Après 5 mn d'agitation, on ajoute une solution de 1
10 g de 3-méthoxy 17 α -éthyl 20-oxo 19-nor pregna 1,3,5(10)Triène dans
22 ml de tétrahydrofuran anhydre goutte à goutte. On laisse
remonter la température de la solution à la température ambiante
et on maintient l'agitation pendant 80 mn. On laisse ensuite
refroidir à 0°C. On ajoute alors sous agitation énergique 2 ml
15 d'iodure de méthyle d'un seul coup et on poursuit l'agitation
pendant 2 heures à température ambiante. Il se forme un précipité
de sel blanchâtre que l'on sépare par filtration.

Le filtrat est amené à sec, épuisé au toluène. On lave la solution
toluénique à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 1 g de
20 dérivé 17 α -éthyl 21-méthylé brut soit un rendement de 96 % que
l'on purifie par recristallisation dans 20 ml de méthanol, on
recueille ainsi 0,8 g, soit un rendement de 77 % de 3-méthoxy
17 α -éthyl 20-oxo 21-méthyl 19-nor pregna 1,3,5(10)Triène.

25 Analyse C₂₄ H₃₄ O₂

	C	H	O%
Calculé	81,31	9,37	9,03
Trouvé	81,46	9,66	8,87

30

Spectre RMN : (S, 3H) à 0,65 ppm CH₃ en I7
(T, 3H) à 0,75 ppm CH₃ de l'éthyle en 17 α
(T, 3H) à 1,10 ppm CH₃ en 22
(Dq, 2H) à 2,42 ppm CH₂ en 21
35 (S, 3H) à 3,78 ppm CH₃ du méthoxy

Stade D : 3,20-dioxo 17 α -éthyl 21-méthyl 19-nor pregna 4-ène

A -50°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute une solution de

- 28 -

5 172 g de 3-méthoxy 17 α -éthyl 20-oxo 21-méthyl 19-nor pregna
1,3,5(10)Triène dans 1750 ml de tétrahydrofuran anhydre à 3000 ml
d'ammoniac. On ajoute ensuite, à des intervalles de 30 mn sous
agitation, 3 fois 90 ml d'éthanol et 17,2 g de lithium. Après
60 mn d'agitation, on élimine l'ammoniac par un bain d'eau chaude
sous vide.

10 On ajoute alors 13 litres d'eau et on agite le mélange pendant
2 heures. On sépare l'insoluble par filtration et on lave le
filtrat jusqu'à neutralité. On dilue avec 3000 ml de méthanol, on
ajoute une solution 4N d'acide chlorhydrique jusqu'à pH 2 et on
maintient sous agitation pendant 2 heures. Par addition d'eau, on
15 précipite le stéroïde et on le sépare par filtration. On obtient
145 g de produit brut dont le spectre IR montre des bandes OH, CO
conjugué et C=C conjugué, qui est repris dans 1960 ml d'acétone et
reoxydé avec 114 ml de réactif de Jones.

20 Après 20 mn d'agitation, on ajoute 400 ml de méthanol et 4.000 ml
d'eau. Le stéroïde est extrait par le chlorure de Méthylène et
purifié par chromatographie sur colonne de silice. On isole 84 g
de 3,20-dioxo 17 α -éthyl 21-méthyl 19-nor pregna 4-ène soit un
rendement de 54 %. La cristallisation de l'éther isopropylique
fournit le produit pur.

25 Spectre IR : 1705 cm⁻¹ CO en 20
1680 cm⁻¹ CO en 3
1620 cm⁻¹ delta-4

30 Masse : m/e 343 masse molaire
285 perte de COC₂H₅

Spectre RMN : disparition du pic (S, 3H) à 3,7 ppm (CH₃ du
méthoxy) et les pics à 7,2 ppm (noyau aromatique).

35 Stade E : 3-éthoxy 17 α -éthyl 21-méthyl 20-oxo 19-nor pregna
3,5-diène

On procède à l'énol éthérification de 5 g de 3,21-dioxo 17 α -éthyl

- 29 -

21-méthyl 19-nor pregna 4-ène dans 10 ml d'éthanol avec 5 ml d'orthoformiate d'éthyle et extraction au benzène à 1% de triéthylamine.

5

La chromatographie sur alumine basique avec le benzène comme solvant donne 4,8 g d'éther énolique soit un rendement de 89 %.

Les constantes analytiques sont les suivantes :

10

Spectre IR : disparition de 1680 cm^{-1} , CO en 3
apparition de 1640 cm^{-1} , delta-5

Masse : m/e 370 masse molaire
342 perte C₂H₄
285 perte C₂H₄ et COC₂H₅.

15

Spectre RMN : (T, 3H) à 1,3 ppm CH₃ de l'éthoxy
(massif, 2H) à 3,7 ppm CH₂ de l'éthoxy
(S, 1H) à 5,7 ppm H en C₆
(S, 1H) à 5,8 ppm H en C₄.

20

Stade F : 3-éthoxy 6-formyl 17 α -éthyl 21-méthyl 20-oxo 19-nor pregna 3,5-diène

25

On procède à la formylation de 12,5 g de 3-éthoxy 17 α -éthyl 21-méthyl 20-oxo pregna 3,5-diène dans 87,5 ml de diméthyl formamide avec un réactif formylant formé de 6,25 ml de POCl₃ dans 37,5 ml de diméthyl formamide. L'hydrolyse du sel d'imonium est effectuée par ajout de 3 fractions successives d'une solution de 37,5 g d'acétate de potassium dans l'eau. Le produit de la réaction, coloré en jaune cristallise. On le sépare par filtration, on le sèche et obtient 12,75 g de produit brut, soit 95 % de la théorie.

30

35

Spectre IR : bande à 1699 cm^{-1} (CO en 20)
bande à 1651 cm^{-1} et à 1610 cm^{-1} (C=C conjugué)

- 30 -

Masse : m/e 398

341 (perte de COC_2H_5)

5 Spectre RMN : (S, 1H) à 6,20 ppm éthylénique
apparition de (S, 1H) à 10,25 ppm (CHO)

10 Stade G : 3,20-dioxo 6-méthylène 17 α -éthyl 21-méthyl 19-nor pregna
4-ène

10

Sous bain de glace, on ajoute 40 mg de borohydrure de sodium à une solution de 0,5 g de 3-éthoxy 6-formyl 17 α -éthyl 20-oxo 21-méthyl 19-nor pregna 3,5-diène dissout dans 3,8 ml de méthanol et 2,2 ml de diméthyl formamide. On laisse ensuite revenir à température ambiante et au bout de 40 mn sous agitation, le spectre UV indique le basculement du Max à 250 nm.

15

On ajoute alors à 0°C 1 ml d'une solution 2N d'acide sulfurique et 0,8 ml de diméthyl formamide. Après 30 mn d'agitation, on neutralise par addition de 2,5 ml d'une solution aqueuse de Carbonate de sodium. Le dérivé 6-méthylénique cristallisé du milieu est filtré et lavé abondamment à l'eau. Il présente un λ_{max} à 262 nm.

20

25 Stade H : 3,20-dioxo 6,21-diméthyl 17 α -éthyl 19-nor pregna
4,6-diène

(composé de formule I)

30

On soumet à l'isomérisation 5 g de dérivé 6-méthylénique brut dans 245 ml d'éthanol avec 5 g de charbon palladié au reflux.

35

Après 25 mn d'agitation, le spectre UV indique la présence du Max à 288 nm. On filtre alors sur Clarcel et concentre le filtrat à sec. Le résidu est chromatographié sur 60 fois son poids de silice avec le dichlorométhane comme solvant. Le produit recristallisé du Méthanol fournit le 3,20-dioxo 6,21-diméthyl 17 α -éthyl 19-nor pregna 4,6-diène pur dont les constantes analytiques sont :

- 31 -

F : 180 °

 α_D : + 4°4 (c=1,26% dioxanne)5 Analyse centésimale C₂₄ H₃₄ O₂

	C	H	O%
Calculé	81,31	9,67	9,03
Trouvé	81,84	9,75	8,59

10

Spectre IR : 1700 cm⁻¹, CO en 20
 1660 cm⁻¹, CO en 3
 1630, 1580 delta-4,6

15

Spectre RMN : (S, 3H) à 0,70 ppm CH₃-18
 (T, 3H) à 0,75 ppm CH₃ de l'éthyl-17 α
 (T, 3H) à 1,05 ppm CH₃-21
 (Dd) à 2,40 ppm CH₂-21
 (dd, 3H) à 1,85 ppm CH₃ en C6
 (S, 1H) à 5,95 ppm H en C7
 (S, 1H) à 6,05 ppm H en C4

20

25 ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES SELON L'INVENTIONMesure de l'affinité relative :

30 On s'est efforcé de déterminer, pour le récepteur de la progestérone, le pouvoir compétiteur de chaque stéroïde par rapport à la substance de référence (progestérone froide).

35 La progestérone marquée au Carbone C¹⁴ est incubée avec le cytosol d'utérus, seule ou en présence de concentrations croissantes de stéroïde froid (y compris la progestérone non marquée), selon un rapport R variant de 1 à 1000 entre les deux substances.

Le tableau suivant dresse les pourcentages de progestérone marquée encore liée au récepteur en présence du compétiteur froid.

	Stéroïdes	Nbre de mesures n	R=0	R=1	R=10	R=100	R=1000
5	Progesterone	10	100 %	74	34	8	0
	Composé A	5	-	80	28	17	12
10	Composé B	5	-	60	34	25	11
	Composé C	5	-	77	44	17	7
	Composé D	5	-	106	58	27	17
15	Acétate de 17 α -méthoxy ₄ Progesterone	4	-	62	35	20	11
	Acétate de Nomégestrol	4	-	73	25	5	0
	Nomégestrol	4	-	-	96	52	23

20 Le composé D est le 17 α -acétoxy 6,21 diméthyl 3-oxo 19-nor pregna 4,6- diène

Le composé A est le 3,20-dioxo 6,17 α -diméthyl 19-nor pregna 4,6-diène

25 Le composé B est le 3,20-dioxo 6-méthyl 17 α -éthyl 19-nor pregna 4,6-diène

Le composé C est le 3,20-dioxo 6,17 α -20-triméthyl 19-nor pregna 4,6-diène

30 Les données de ce tableau permettent de déduire les affinités relatives.

L'affinité relative (AR) est le rapport entre les concentrations à 50 % d'inhibition (Cl50) d'un stéroïde donné et de l'hormone froide spécifique prise pour référence (ici la progesterone) :

35

$$AR = \frac{Cl50}{Cl50}$$

Cette affinité relative est ainsi exprimée en pourcentage, en considérant que pour l'hormone (ou le stéroïde) de référence, l'AR

est égale à 100 %.

5 Les CI50 constituent une estimation du KI (constante d'inhibition) des stéroïdes testés pour la liaison du stéroïde de référence.

	Stéroïdes	CI50 (nM)	AR %
10	Composé B	12,5	160
	Acétate de 17 α -Méthoxy progestérone	14,0	142
15	Acétate de Nomegestrol (DCI)	15,0	133
	Composé A	18,5	108
	Progestérone	20,0	100
20	Composé C	33,0	60
	Nomegestrol	600,0	3

La mesure d'AR donne ainsi la séquence suivante :

25 Composé B > acétate de nomegestrol > Composé A > Progestérone >
Composé C > Nomegestrol

Discussion :

30 Les six produits étudiés appartiennent à une série de dérivés de l'acétate de nomegestrol.

Deux types de variation sont à considérer :

- 35 - alcoyle en 17 α
- allongement de la chaîne en 21 par un méthyle.

Les groupes 17 α -méthyle (Composé A), 17 α -éthyle (Composé B) et 17 α -acétoxy comme dans l'acétate de nomegestrol donnent des

- 34 -

molécules dont l'affinité pour le récepteur progestatif est au moins égale à celle de la progestérone et équivalente à celle de Medroxyprogestérone.

5

Mais, les différences d'affinité observées à ce stade d'étude, semblent indiquer une hiérarchie entre ces trois produits. Par contre, le nomegestrol possède une même chaîne latérale en 17 β que les trois produits testés (composé A, composé B et Nomegestrol acétate) mais présentant un hydroxyle en 17 α montre une affinité amoindrie, de 40 à 60 fois plus faible que les trois produits cités ci-dessus.

10

En prenant AR = 1 pour l'Acétate de Nomegestrol comme référence, on peut établir le tableau suivant, en passant de l'acétate de nomegestrol à 0,17 pour le composé B et de 0,81 pour le composé A à 0,45 pour le composé C.

15

20

25

30

Stéroïde	AR pour le récepteur de la progestérone exprimée par rapport à l'acétate de Nomegestrol	17 β	17 α
Composé B	1,20	COMe	Et
Acétate de Nomegestrol	1,00	COMe	OAc
Composé A	0,81	COMe	Me
Composé C	0,45	COEt	Me
Nomegestrol	0,02	COMe	OH

Pour un même substituant en 17 α , l'allongement de la chaîne en 21 entraîne une diminution de l'affinité pour le récepteur progestatif.

35

Toutefois, il convient de noter qu'une diminution d'affinité pour le récepteur in vitro ne préjuge pas d'une diminution d'activité biologique in vivo ou non.

- 35 -

5 En effet, si la modification structurale entraîne une affinité plus faible, elle peut néanmoins s'accompagner d'une meilleure biodisponibilité (dégradation plus difficile, cycle entéro-hépatique accentué, sequestration réduite par les protéines plasmatiques ...), l'effet résultant peut donc se traduire par une augmentation de l'activité pseudogestagène.

10 CONCLUSION :

15 Partant du fait que la plus faible affinité relative, de la série des dérivés alcoylés selon l'invention est de l'ordre de 60 % et que le remplacement du groupement hydroxy en 17 β par une chaîne alcoyle inférieur, il est constaté que la mono- ou la bis alcoylation des 6-méthyl 19-nor pregnadiènes a conduit à des progestatifs hautement actifs.

20

25

30

35

REVENDEICATIONS

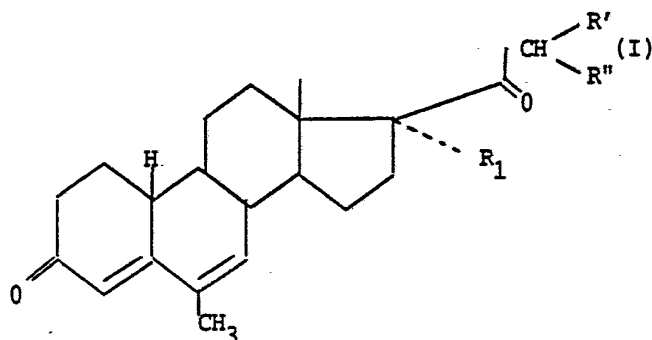
L'invention a pour objet :

5

1°- A titre de nouveaux composés, les 6-méthyl 19-nor pregna 4,6-diènes 17 α -alcoylés de formule générale I

10

15



20

dans laquelle R'' et R' identiques ou différents représentent de l'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée
et R₁ représente un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée

25

2°- Un composé selon la revendication 1°, à savoir le 6,17 α ,21-triméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

3°- Un composé selon la revendication 1°, à savoir le 17 α -éthyl 6,21-diméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

30

4°- Un composé selon la revendication 1°, à savoir le 17 α -éthyl 3,20-dioxo 6-méthyl 19-nor pregna 4,6-diène

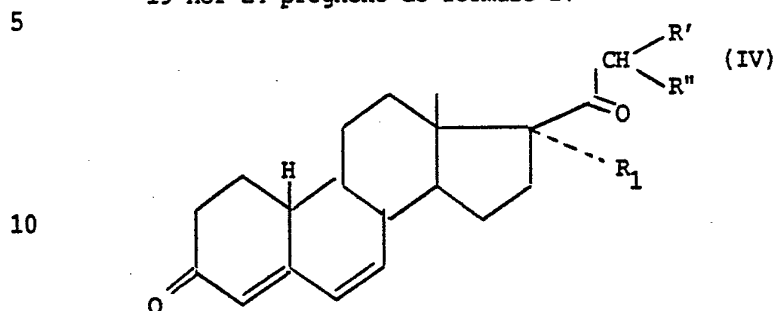
35

5°- Un composé selon la revendication 1°, à savoir le 6,17 α -diméthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

6°- Un composé selon la revendication 1°, à savoir le 17 α , 21-éthyl 6-méthyl 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène

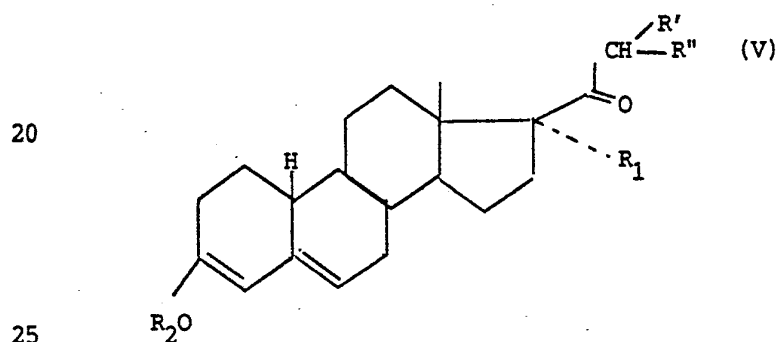
- 37 -

7°- Un procédé d'obtention des composés de formule générale I selon la revendication I qui consiste en ce qu'un dérivé 3-oxo 19-nor Δ^4 pregnène de formule IV



15

dans laquelle R' , R'' et R_1 ont les significations antérieures est soumis à une énol-éthérification en milieu acide pour former l'éther énolique de formule générale V

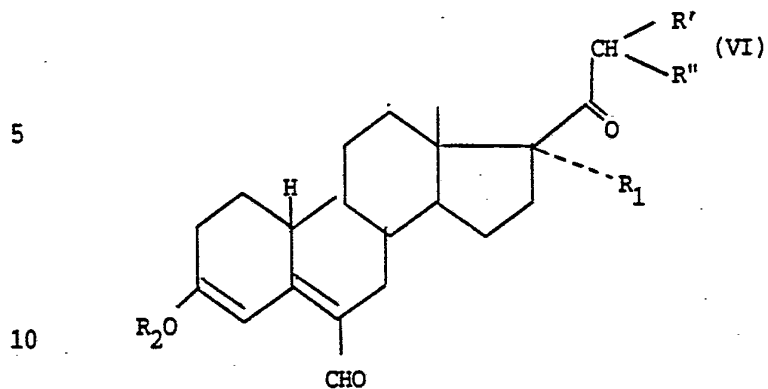


30

dans laquelle R' , R'' et R_1 ont les significations antérieures et dans laquelle R_2 est un radical alcoyle inférieur traite ce dernier par un agent de formylation du type Vilsmeier-Hack pour former un dérivé 6-formylé de formule générale VI

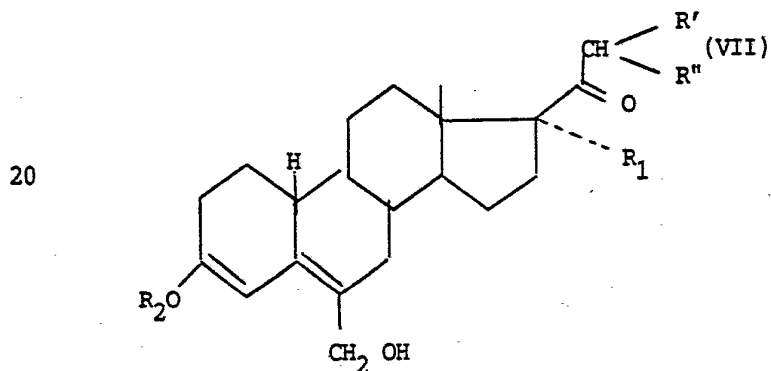
35

- 38 -



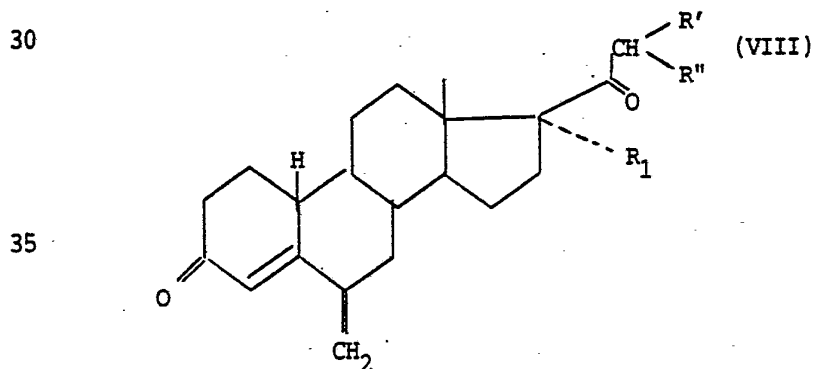
dans laquelle R' , R'' , R_1 et R_2 ont les significations fournies antérieurement.

15 réduit celui-ci par un hydrure mixte de métal alcalin pour former le dérivé hydroxy-méthylé de formule générale VII



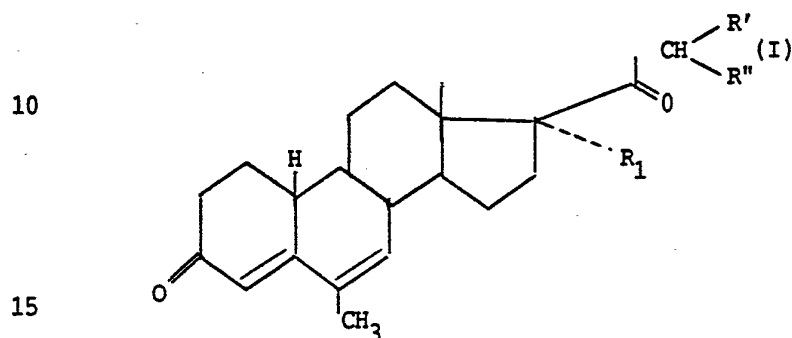
dans laquelle R' , R'' , R_1 et R_2 ont les significations fournies antérieurement.

30 que l'on traite par un acide minéral ou organique et obtient le dérivé 3-oxo 6-méthylénique de formule générale VIII



- 39 -

5 dans laquelle R', R'' et R₁ ont les significations antérieures qui à son tour est traité par un catalyseur d'isomérisation pour former le dérivé 6-méthylé correspondant de formule générale I



dans laquelle R, R'' et R₁ ont les significations antérieures

20 8°- Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un composé de formule générale I selon l'une des revendications 1° à 6° en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement-acceptable.

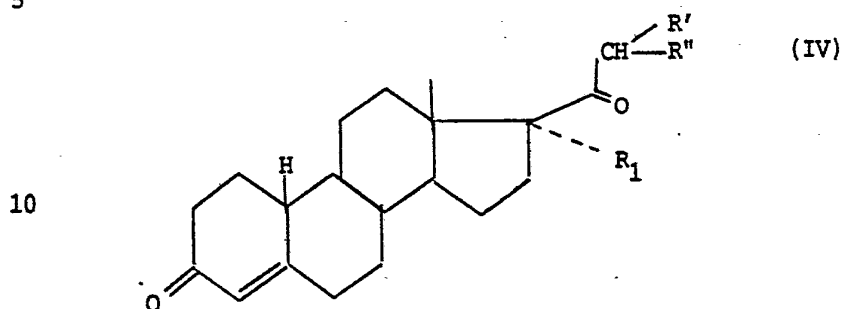
25 9°- Une composition pharmaceutique selon la revendication 9° qui contient en outre un autre principe actif d'action synergistique, complémentaire ou similaire.

30 10°-Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 8° dans laquelle la quantité de principe actif de formule générale I s'échelonne de 0,05 à 25 mg par prise unitaire

35 11°-Les compositions pharmaceutiques selon les revendications 8° à 10° dans lesquelles l'excipient ou le véhicule sont un de ceux qui conviennent pour l'administration par voie parentérale, orale, rectale, per muqueuse ou per cutanée.

12°-A titre de composés intermédiaires les composés de formule générale IV

5



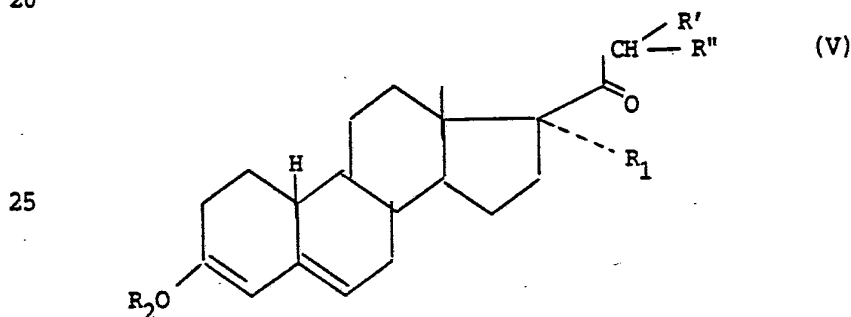
10

dans laquelle R' , R'' et R_1 sont définis comme précédemment à l'exclusion du cas où R_1 est méthyl ou éthyl, R' et R'' sont de l'hydrogène.

15

13°-A titre de composés intermédiaires les composés de formule générale V

20



25

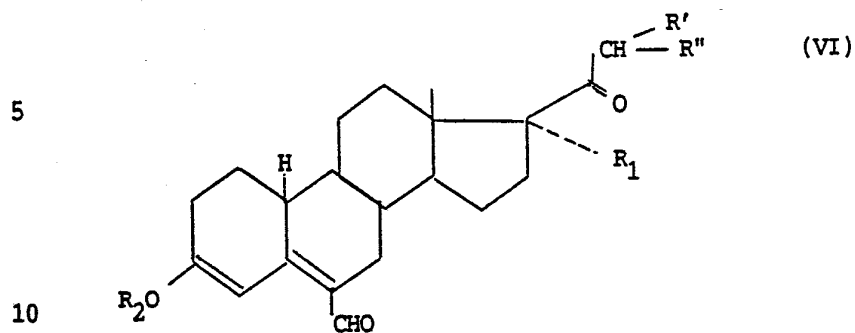
dans laquelle R_2 est un radical alcoyle inférieur R' et R'' , identiques ou différents, représentent de l'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et R_1 représente un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

30

35

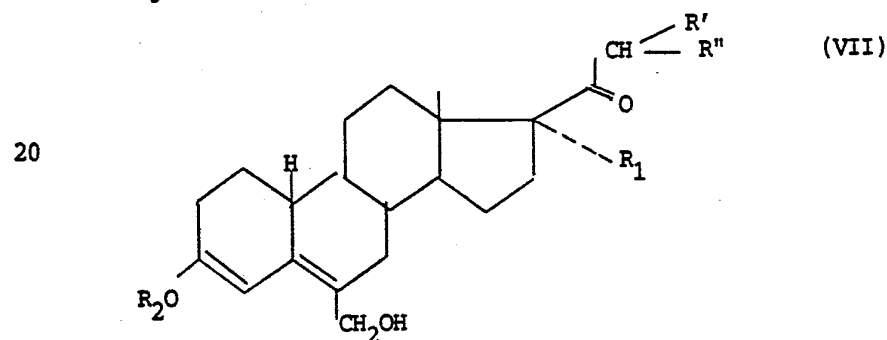
14°-A titre de composés intermédiaires les composés de formule générale VI

- 41 -



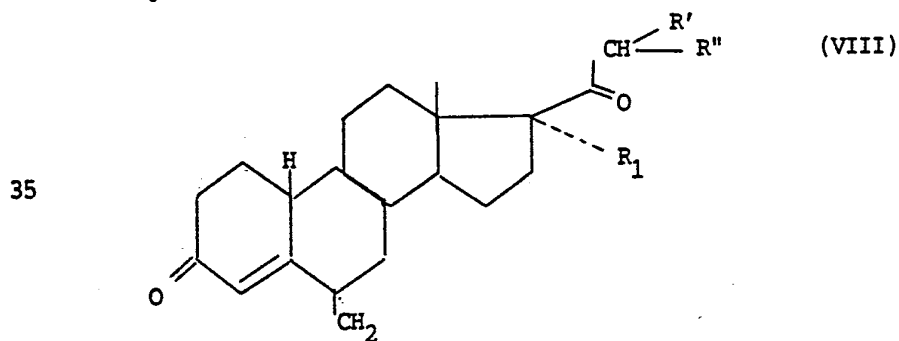
dans laquelle R', R'', R₁ et R₂ ont les significations fournies antérieurement

15 15°-A titre de composés intermédiaires les composés de formule générale VII



dans laquelle R', R'', R₁ et R₂ ont les significations fournies antérieurement

30 16°-A titre de composés intermédiaires les composés de formule générale VIII



dans laquelle R', R'' et R₁ ont les significations antérieures