

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②

**N° 82 10205**

---

⑤④ Nouveaux 19-nor stéroïdes substitués en 11 $\beta$  et éventuellement en 2, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 J 41/00; A 61 K 31/565, 31/58;  
C 07 J 1/00, 71/00.

②② Date de dépôt..... 11 juin 1982.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 16-12-1983.

---

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, Société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales. — FR.

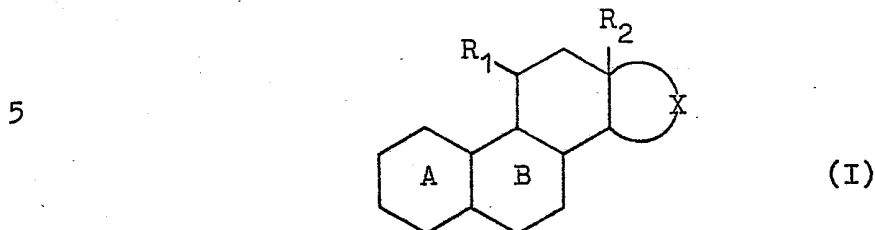
⑦② Invention de : Jean Georges Teutsch, Vesperto Torelli, Roger Deraedt et Daniel Philibert.

⑦③ Titulaire :

⑦④ Mandataire : André Bourgouin, Roussel-Uclaf,  
111, route de Noisy, 93230 Romainville.

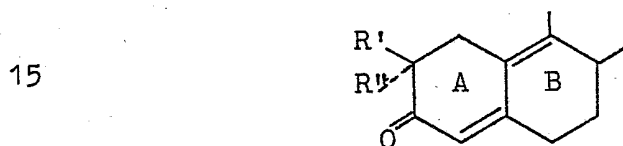
La présente invention concerne de nouveaux 19-nor stéroïdes substitués en 11 $\beta$  et éventuellement en 2, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

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



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R<sub>2</sub> représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'une insaturation, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :

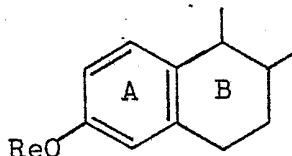
10 a) - Soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R' et R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical nitrile ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone étant entendu que l'un au moins des radicaux R' ou R'' ne représente pas un

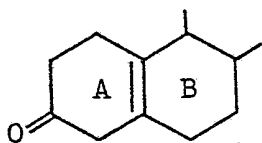
20 atome d'hydrogène ;

b) - Soit A et B représentent le groupement :

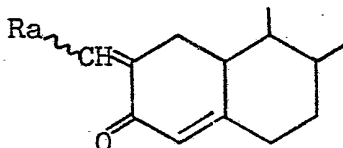


dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical acyle ;

25 c) - Soit A et B représentent le groupement :

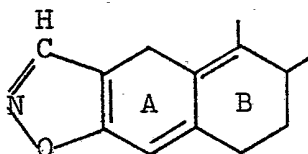


d) - Soit A et B représentent le groupement

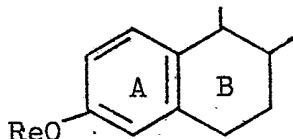


dans lequel Ra représente un radical  $-N \begin{matrix} R'a \\ R''a \end{matrix}$  dans lequel

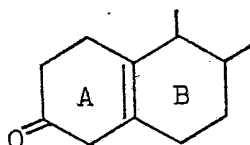
- 5 R'a et R''a représentent soit un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R'a et R''a représentent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un autre hétéro atome, ou Ra représente un radical acyloxy, le trait ondulé signifiant que Ra peut se trouver dans la position E ou Z,
- 10 e) - Soit A et B représentent le groupement



étant entendu que lorsque A et B représentent le groupement



- 15 le radical  $R_1$  contient au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, et que lorsque A et B représentent le groupement



le radical  $R_1$  ne représente pas un radical alkyle saturé linéaire, ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides

Le radical  $R_1$  peut représenter un radical alkyle saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

Il s'agit alors de préférence du radical méthyle, éthyle, 5 propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthylpentyle, 2,3-diméthylbutyle, n-heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthylpentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl-3-éthylpentyle, nonyle, 2,4-diméthyl 10 heptyle, ou n-décyle. Il peut s'agir également des radicaux vinyle, isopropényle, allyle, 2-méthylallyle ou isobutényle.

Les radicaux précités peuvent être substitués. Parmi les substituants possibles on peut citer les radicaux thioalkyle tels que thiométhyle ou thioéthyle ;  $R_1$  peut également être 15 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes tels que fluor, chlore, brome, iode, ou par les radicaux amino substitués tels que diméthylamino,  $R_1$  peut également représenter un radical aryle ou aralkyle. Il s'agit alors de préférence du radical phényle ou benzyle. Ces radicaux aromatiques peuvent 20 être substitués en ortho, méta ou para par un ou plusieurs radicaux alkyles renfermant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone ; un ou plusieurs radicaux alkoxy ayant préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy ; alkényloxy tel que vinyloxy ou allyloxy ; 25 un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence chlore ou fluor ; par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou 30 de sulfone tel que méthylthio, éthylthio ; bien entendu les radicaux aryle ou aralkyle peuvent être substitués par une combinaison de ces différents radicaux tel que par exemple 3-fluoro, 4-diméthylamino phényle ;

$R_1$  peut également représenter un radical aryle hétérocyclique 35 éventuellement substitué par les différents radicaux envisagés ci-dessus. On peut citer les radicaux thiényle, furyle, isothiényle, isofuryle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, pyridinyle ou pipéridinyle et les hétérocycles connus de l'homme de métier ;

R<sub>1</sub> peut également représenter un radical cycloalkyle tel que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, cycloalkényle tel que cyclobutényle ou cyclopropényle ;  
R<sub>1</sub> représente également de préférence un radical comportant  
5 un noyau arylique substitué soit par une fonction amine éventuellement substituée par un ou deux radicaux alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, soit par un radical amine incorporé dans un hétérocycle comportant éventuellement un autre hétéro-  
10 atome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote et le soufre, tel que les radicaux morpholino ou pipéridinyle.

Le radical arylique est alors de préférence le noyau phényle.

Comme substituant sur le noyau arylique on peut également envisager un radical amino (substitué), alkyle tel que le radical diméthylamino méthyle, diméthylamino éthyle ; un  
15 radical amino (substitué) alkyloxy tel que le radical diméthylamino éthyloxy.

On peut également citer les radicaux comportant un atome de silicium tel que le radical triméthylsilyl phényle.

Les radicaux précédemment cités comportant un atome d'azote  
20 peuvent être oxydés.

De manière générale, on préfère les produits dans lesquels le substituant R<sub>1</sub> comporte un hétéroatome de préférence l'azote ou le soufre.

Le radical R<sub>2</sub> représente de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de  
25 carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle.

Préférentiellement R<sub>2</sub> représente un radical méthyle ou éthyle. Plus préférentiellement R<sub>2</sub> représente un radical  
30 méthyle.

Parmi les valeurs de X qui seront détaillées ultérieurement, X représente préférentiellement le reste d'un cycle pentagonal éventuellement substitué.

Les valeurs de R' et R" peuvent être choisies parmi les  
35 valeurs alkyles précédemment citées.

Le radical  $-N \begin{matrix} \swarrow R'a \\ \searrow R''a \end{matrix}$  peut représenter préférentiellement

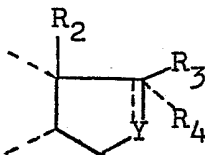
un radical dialkylamino tel que diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino ; il peut également représenter un radical

pyrrolidino, pipéridino, morpholino.

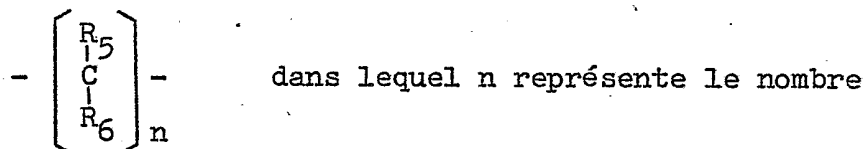
Ra peut également représenter un radical alkanoyloxy tel que acétyloxy, propionyloxy et les homologues supérieurs. Ra peut également représenter un radical arylcarbonyloxy tel que benzoyloxy.

L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), salifiables comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

La présente invention a notamment pour objet, les produits de formule I telle que définie précédemment dans laquelle X représente le reste d'un cycle de formule :



dans lequel R<sub>2</sub> conserve la même signification que précédemment, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



1 ou 2, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkyne renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R<sub>6</sub>, identique ou différent de R<sub>5</sub> peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R<sub>5</sub> et peut également représenter un radical hydroxyle, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène,

soit un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux OH, Oalc<sub>4</sub>, O-CO-alc<sub>5</sub> dans lesquels alc<sub>4</sub> et alc<sub>5</sub> représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,

5 soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone,

soit un radical  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-CH}_2\text{OH}$ ,

soit un radical -COCH<sub>2</sub>OCOalc<sub>6</sub>, dans lequel alc<sub>6</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,

10 soit un radical CO-CO<sub>2</sub>H,

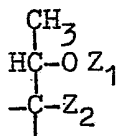
soit un radical CO-CO<sub>2</sub>-alc<sub>7</sub> dans lequel alc<sub>7</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

15 soit un radical  $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{=O}$ ,

soit un radical  $\overset{\text{NHalc}_8}{\underset{|}{\text{C}}}\text{=O}$ , dans lequel alc<sub>8</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,

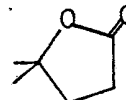
soit un radical -C≡N,

20 soit R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble un radical



dans lequel Z<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z<sub>2</sub> un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

25 soit R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble un radical



Lorsque R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

30 Lorsque R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle ou allyle.

Lorsque R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical éthyne ou propyne.

Lorsque R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> représente un radical aryle ou aralkyle,

il s'agit de préférence du radical phényle ou benzyle.

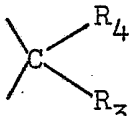
Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical  $Oalc_4$  ou  $OCOalc_5$ ,  $alc_4$  et  $alc_5$  représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, butyle, pentyle, hexyle ou benzyle.

5 Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle, allyle ou 2-méthylallyle.

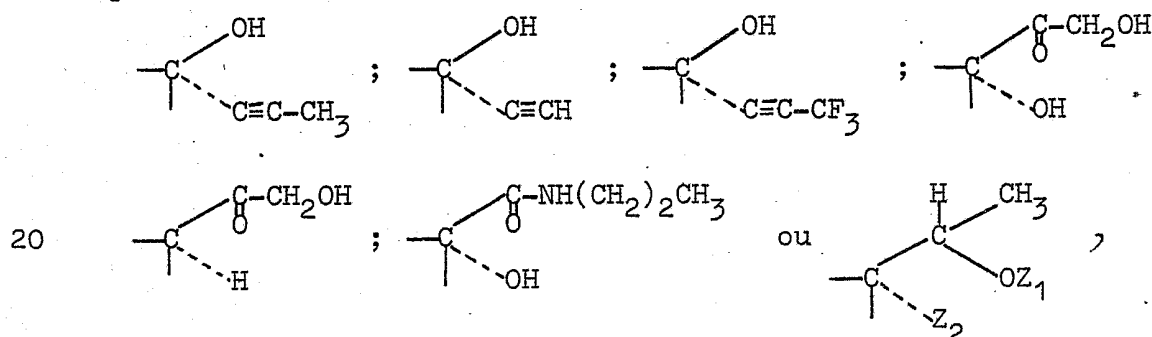
Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical  $-C\equiv CH$ , ou  $-C\equiv C-alc_9$ ,  $alc_9$  représentant de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isopropényle, butyle, benzyle ou trifluorométhyle.

$alc_6$ ,  $alc_7$  et  $alc_8$  représentent de préférence une des valeurs préférentielles de  $alc_4$  ou  $alc_5$ .

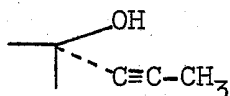
15 Les produits préférés sont ceux pour lesquels les radicaux  $R_3$  et  $R_4$  sont différents sauf dans le cas où  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

Parmi les valeurs préférées du radical  , on

peut citer les radicaux :



25 dans lequel  $Z_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical acyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical acétyloxy ou benzoyle et  $Z_2$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle. Plus spécialement on préfère le radical



L'invention a notamment pour objet les produits de formule I telle que définie précédemment dans laquelle le cycle D



ne porte pas d'insaturation, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet les produits de formule I telle que définie précédemment dans laquelle 5 R<sub>3</sub> représente un radical OH ou OCOalc<sub>5</sub> et R<sub>4</sub> représente un radical alkényle ou alkynyle ayant au plus 4 atomes de carbone, alc<sub>5</sub> gardant la même signification que précédemment.

Parmi les produits de formule I on peut distinguer les produits dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical hydrocarboné 10 renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

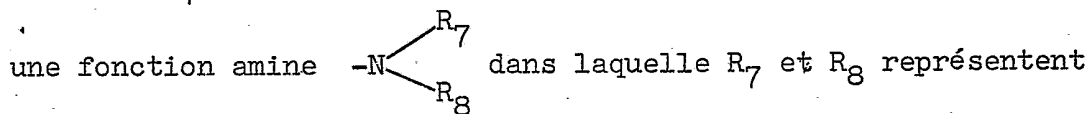
Parmi ces produits on peut citer tout spécialement les produits pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical alkyle primaire secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, 15 comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence, les radicaux 20 méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, on peut citer les radicaux 2,3- ou 4-pyridyle, les radicaux 25 thiazolyle ou pipéridinyle.

On peut également citer comme produits de l'invention, les produits pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes 30 de carbone. Les radicaux hétérocycliques sont de préférence ceux cités ci-dessus. Le radical alkyle préféré est alors un radical méthyle, éthyle ou propyle.

Parmi les produits préférés de l'invention on peut citer les produits de formule I telle que définie ci-dessus dans 35 laquelle R<sub>1</sub> représente un radical aryle ou aralkyle portant

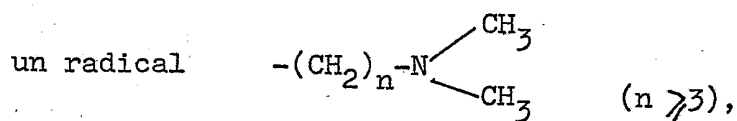


un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant

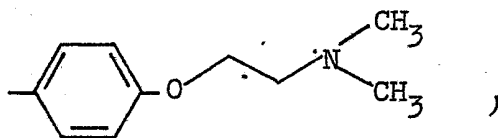
de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

Les radicaux alkyle, aryle, aralkyle ou hétérocyclique sont de préférence ceux cités ci-dessus.

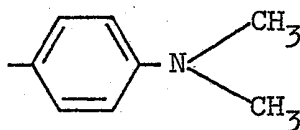
L'invention a tout spécialement pour objet les produits de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,



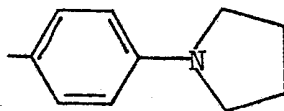
un radical :



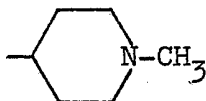
un radical



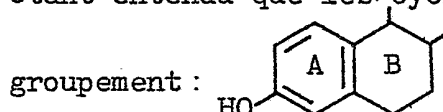
un radical



ou un radical

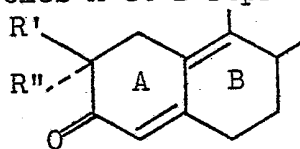


Une autre catégorie préférée de produits de l'invention est constitué par les produits de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical thényle, furyle, cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone ou phényle éventuellement substitué  
5 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, alkylthio éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, étant entendu que les cycles A et B ne représentent pas le

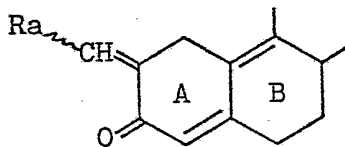


10 Les substituants préférés sont choisis dans les listes énoncées ci-dessus. Parmi les valeurs préférées de R<sub>1</sub> on peut alors citer le radical phényle substitué par un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux chloro, fluoro, méthylthio, méthylsulfonyl, méthoxy, hydroxy et allyloxy.

15 Parmi les produits préférés figurent également les produits de formule I telle que définie précédemment dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement



dans lequel R' et R'' sont tels que :  
20 - soit R' et R'' identiques représentent chacun un radical méthyle ou un radical nitrile  
- soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical méthyle ou nitrile, ainsi que les produits dans lesquels les mêmes cycles A et B  
25 représentent le groupement



dans lequel Ra représente un radical morpholino ou un radical acétyloxy.

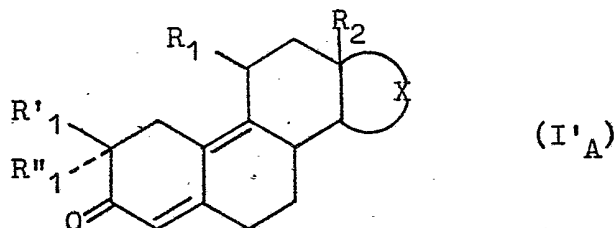
30 Parmi les produits préférés de l'invention on peut donc naturellement citer les produits décrits ci-après dans les exemples, c'est à dire :

- la 2,2-diméthyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 2,2-dicyano 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- 5 - la 2 $\alpha$ -méthyl 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 2 $\beta$ -méthyl 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 2-cyano 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- 10 - le 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) triène 3,17-diol,
- le 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) trièn-3-ol,
- 15 - le 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) trièn-17 $\beta$ -ol,
- le 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) triène
  
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5(10) en-3-one,
- 20 - la E 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxyphényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ényl) estra 5(10) en-3-one
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 5(10) en-3-one
  
- 25 - la 2/(acétyloxy)méthylène/ 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy-2-(4-morpholinylméthylène) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one
  
- 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) isoxazolo /4,5-b/ estra 4,9-diène-17-ol
- 30 et leurs sels.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que :

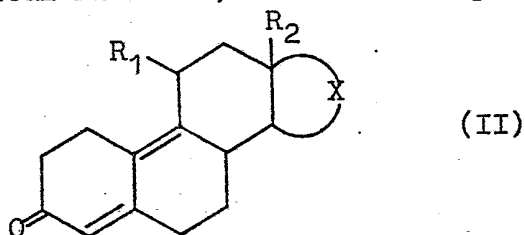
a) pour préparer les produits de formule I<sub>A</sub>

5



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X conservent la même signification que ci-dessus et R'<sub>1</sub> et R''<sub>1</sub> sont tels que, ou bien R'<sub>1</sub> et R''<sub>1</sub> représentent chacun un radical alkyle ou bien l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical alkyle ou bien R'<sub>1</sub> et R''<sub>1</sub> représentent chacun un radical nitrile ou bien l'un représente un radical alkyle et l'autre un radical nitrile ; on soumet un produit de formule II :

10

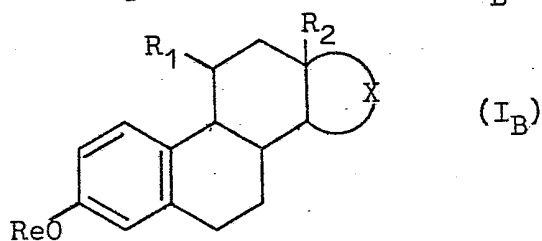


15

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X conservent la même signification que ci-dessus, d'abord, éventuellement à l'action d'un réactif de protection des groupements fonctionnels puis à l'action d'une base forte et ou bien d'un halogénure d'alkyle ou bien du cyanure de tosyle, ou bien d'abord à l'action d'un halogénure d'alkyle puis du cyanure de tosyle, puis élimine si nécessaire le groupement protecteur ;

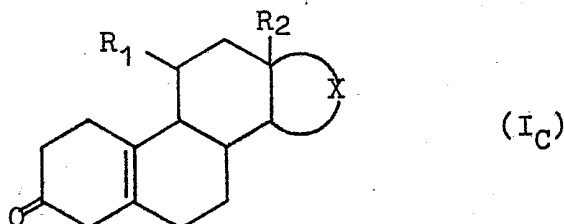
20

b) pour préparer les produits de formule I<sub>B</sub> :



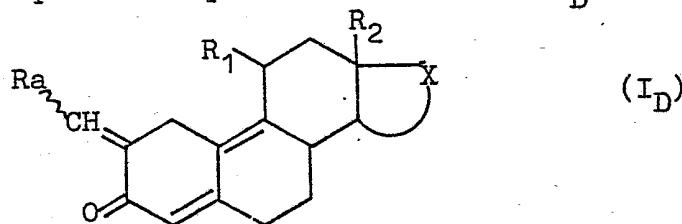
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  conservent la même signification que ci-dessus ———, on soumet un produit de formule II à l'action d'un agent d'aromatisation puis de saponification, puis éventuellement à un réactif d'alkylation ou d'acylation ;

c) pour préparer les produits de formule  $I_C$  :

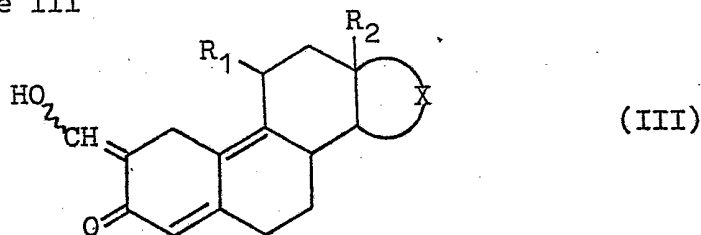


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  conservent la même signification que ci-dessus ———, on soumet un produit de formule II à l'action d'un agent réducteur ;

d) pour préparer les produits de formule  $I_D$  :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  et  $R_a$  conservent la même signification que ci-dessus ———, on soumet un produit de formule II à l'action d'un réactif de formylation pour obtenir un produit de formule III

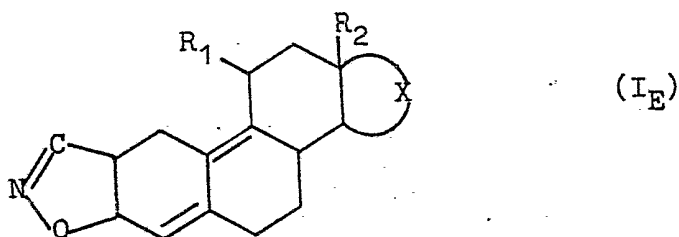


produit de formule III que, ou bien l'on fait réagir avec un réactif d'acylation, ou bien l'on fait réagir avec une amine

de formule  $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}'a \\ \diagdown \text{R}''a \end{matrix}$  dans laquelle  $R'a$  et  $R''a$  conservent la

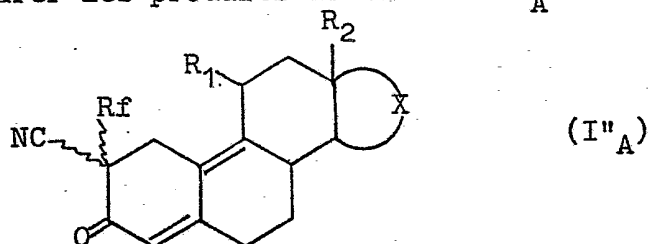
même signification que ci-dessus ;

e) pour préparer les produits de formule  $I_E$  :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X conservent la même signification que ci-dessus \_\_\_\_\_, on fait agir l'hydroxylamine sur un produit de formule III ;

5 f) pour préparer les produits de formule I''<sub>A</sub>



dans laquelle R<sub>f</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X conservent la même signification

que ci-dessus \_\_\_\_\_, on fait agir une base sur les produits de formule I<sub>E</sub> pour obtenir les produits de formule I''<sub>A</sub> dans laquelle R<sub>f</sub> représente un atome d'hydrogène et si désiré l'on soumet les produits ainsi obtenus à l'action d'une base forte et d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les produits de formule I''<sub>A</sub> dans laquelle R<sub>f</sub> représente un radical alkyle.

15 Lorsque le produit de formule II contient une ou plusieurs fonctions susceptibles de réagir par exemple avec l'halogénure d'alkyle utilisé, cette fonction est préférentiellement protégée à l'aide d'un groupement protecteur connu dans la littérature.

20 Ceci est particulièrement le cas lorsque le substituant

contient par exemple un radical hydroxyle en position 17β. On utilise alors de préférence la protection par le groupement tétrahydropyrannyle obtenu par action sur le produit de formule II, du dihydropyranne.

25 La base forte que l'on utilise préférentiellement peut être un alcoolate alcalin tel que le tert-butylate de potassium. On peut également utiliser un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de sodium ou de lithium éventuellement préparé in situ.

L'halogénure d'alkyle que l'on utilise est de préférence l'iodure, tel que l'iodure de méthyle.

De manière générale on obtient la gem-dialkylation en position 2 lorsqu'au moins deux équivalents de base forte sont utilisés, la réaction étant effectuée en présence d'un excès d'iodure d'alkyle.

La monoalkylation est effectuée au contraire lorsqu'un équivalent de base environ est utilisé.


En général, on obtient alors un mélange d'isomères  $\alpha$  et  $\beta$  qui peuvent être séparés par les techniques usuelles telles que la chromatographie.

L'addition de deux radicaux nitriles en position 2 est effectuée à l'aide de cyanure de tosyle dont la préparation est décrite dans Chem. Com. 440 (1968) et l'utilisation dans Tetrahedron Letters n° 50, 5011 (1981). L'addition d'abord d'un halogénure d'alkyle puis du cyanure de tosyle pour obtenir les produits dans lesquels l'un de  $R'_1$  et  $R''_1$  représente un radical alkyle et l'autre représente un radical nitrile est effectuée dans les conditions précédentes.

La déprotection éventuelle des fonctions bloquées est effectuée selon les méthodes classiques. Une hydrolyse acide peut par exemple être utilisée pour le tétrahydropyrannyle. On utilise alors l'acide chlorhydrique de préférence.

L'agent d'aromatisation que l'on utilise de préférence pour préparer les produits de formule  $I_B$  est un halogénure d'acyle par exemple, le bromure d'acétyle ou l'anhydride acétique ou un mélange de ces produits.

L'agent de saponification utilisé est de préférence une base alcaline comme la soude ou la potasse, l'amidure de sodium, le tert-butylate de potassium ou l'acétylure de lithium dans l'éthylène diamine. La réaction a lieu, de préférence au sein d'un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol.

Selon les conditions employées et dans le cas où par exemple le substituant  comprend une fonction réactionnelle, par exemple un radical hydroxyle en position 17 $\beta$ , on peut obtenir une acétylation partielle de cette fonction. On recueille alors, en plus du produit 17 $\beta$ -OH attendu, un pourcentage variable de produit 17 $\beta$ -OAc.



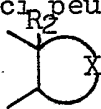
Ces produits 17-OH et 17-OAc peuvent être séparés par les méthodes usuelles telles que la chromatographie. L'alkylation éventuelle est effectuée selon les méthodes usuelles. On utilise un réactif d'alkylation qui est de préférence un halogénure d'alkyle tel que l'iodure d'alkyle ou le sulfate d'alkyle.

On utilise de préférence le sulfate de méthyle.

L'acylation est également réalisée selon les méthodes usuelles. On utilise de préférence un halogénure d'acyle.

L'agent réducteur que l'on utilise pour transformer les produits de formule II en produits de formule I<sub>C</sub> est de préférence un métal alcalin dans l'ammoniac liquide. On utilise de préférence le lithium mais le sodium peut également être envisagé.

Selon les quantités de métal employées, on peut également opérer des modifications à d'autres endroits de la molécule. Ceci peut être le cas lorsque par exemple le substituant



comporte une triple liaison acétylénique en 17 $\alpha$  tel que le radical propynyle. Lorsque seulement deux atomes de métal alcalin sont employés, la réduction 3-céto  $\Delta^4$  9(10) en 3-céto  $\Delta^5$  (10) est pratiquement sélective.

Si une quantité supplémentaire de réducteur est employée on peut obtenir simultanément la réduction d'une fonction acétylénique en fonction trans oléfine, par exemple un radical 17 $\alpha$  prop-1-ynyle peut être réduite en 17 $\alpha$  prop-1-ényle.

La séparation des deux produits obtenus peut être réalisée par les méthodes classiques telle que la chromatographie.

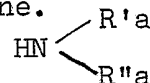
La formylation des produits de formule II en produits de formule III est réalisée dans les conditions connues dans la littérature. On opère en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium et on utilise un formiate, de préférence un formiate d'alkyle tel que le formiate d'éthyle.

L'acylation du produit de formule III est réalisée également dans les conditions normales.

On utilise de préférence un halogénure ou un anhydride d'acyle tel que le chlorure d'acétyle.

On opère alors de préférence en présence d'un capteur d'acide halohydrique, tel que la pyridine.

L'action de l'amine de formule

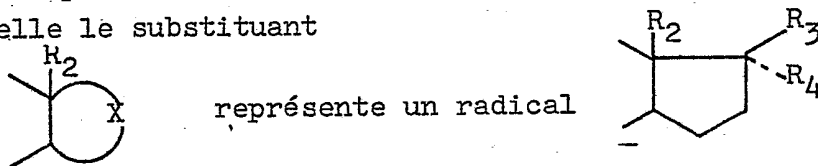


est effectuée dans les conditions usuelles, de préférence par chauffage.

L'action de l'hydroxylamine, de préférence sous forme de sel tel que le chlorhydrate sur le produit de formule III est effectuée de préférence au sein d'un alcool tel que le tert-butanol, à la température du reflux.

L'hydrolyse des produits de formule I<sub>E</sub> en produits de formule I<sub>A</sub> est effectuée par une base telle que la soude ou la potasse, de préférence dans le méthanol. L'alkylation éventuelle des produits de formule I<sub>A</sub> dans laquelle R<sub>f</sub> représente un atome d'hydrogène est effectuée dans les conditions indiquées précédemment.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation des produits de formule I telle que définie précédemment caractérisé en ce que l'on met en oeuvre le procédé précédent au départ de produits de formule II dans laquelle le substituant



20 dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical méthyle, R<sub>3</sub> représente un radical OH ou Oalc<sub>9</sub>, alc<sub>9</sub> étant un radical alkyle ayant

de 1 à 4 atomes de carbone, R<sub>4</sub> représente un radical alkényle ou alkynyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone et R<sub>1</sub> représente un radical phényle substitué par un radical Oalc<sub>10</sub>, Alc<sub>10</sub> étant un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

25 ou N  $\begin{cases} \text{alc}_{11} \\ \text{alc}_{12} \end{cases}$  alc<sub>11</sub> et alc<sub>12</sub> étant des radicaux alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique ; ils possèdent en particulier une remarquable activité antigluco-corticoïde comme le montrent les résultats des tests joints en annexe.

L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques ou 35 anti-progestomimétiques, androgènes ou anti-androgènes.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes ; ils  
5 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.

10 Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés pour préparer des contraceptifs originaux ou comme agents d'interruption de grossesse.

15 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,  
20 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 I pendant 1 à 5 jours se situant préféren-  
25 tiellement à la fin du cycle. Ce produit est administré alors préférentiellement par la voie orale ou in vagino mais ils peuvent également être utilisés par la voie parentérale.

Les produits peuvent également être utilisés par la voie endonasale.

30 Ces produits de formule I 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 hormonodépendantes.

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

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

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

Certains produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des aménorrhées, 5 des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui présentent des propriétés anti-androgènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de 10 l'hyperandrogénie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné. Ils peuvent également être utilisés pour la contraception chez l'homme.

L'invention a donc pour objet à titre de médicament les produits de formule I pharmaceutiquement acceptables, c'est- 15 à-dire non toxiques aux doses utilisées ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus spécialement pour objet à titre de médicaments, les produits suivants :

- la 2,2-diméthyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 20 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 2,2-dicyano 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 2 $\alpha$ -méthyl 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ - (prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- 25 - la 2 $\beta$ -méthyl 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ - (prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 2-cyano 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ - (prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- le 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 30 1,3,5 (10) triène 3,17 diol,
- le 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5 (10) trièn-3-ol,
- le 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5 (10) trièn-17 $\beta$ -ol,
- 35 - le 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy 17 $\alpha$ - (prop-1-ynyl) estra 1,3,5 (10) triène,
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5(10) en-3-one,
- la (E) 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ényl) 40 estra 5(10) en-3-one,

- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 5(10) en-3-one,
- la 2/(acétyloxy)méthylène/ 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$  hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- 5 - la 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 2-(4-morpholinyl-méthylène) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
- la 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) isoxazolo /4,5-b/ estra 4,9-diène-17-ol.

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

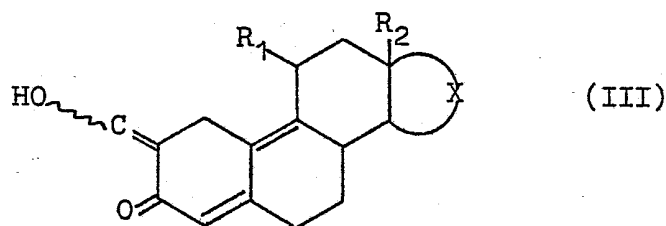
Les nouveaux produits de formule I, et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe  
15 actif, l'un au moins desdits produits.

Les produits de formule I et leurs sels sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être pres-  
crits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélu-  
les, de granulés, de suppositoires, ovules, de préparations  
20 injectables, de pommades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

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  
25 lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

30 L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un produit de formule I.

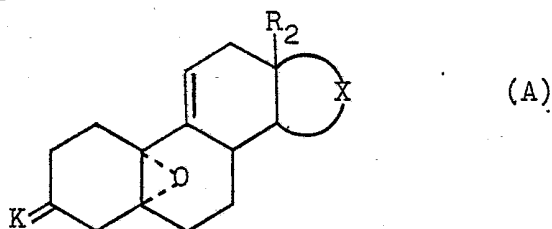
L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits inter-  
35 médiaires nécessaires à la préparation des produits de formule I, telle que définie ci-dessus, les produits de formule générale III



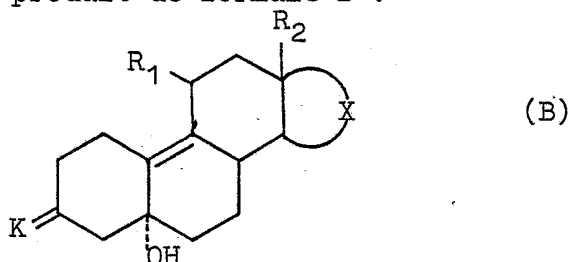
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et X conservent la signification précédente.

Les produits de formule II utilisés au départ du procédé de la présente invention peuvent être préparés comme suit :

On fait agir un produit de formule  $(R_1)_2 \text{Cu Li}$ ,  $R_1 \text{Mg Hal}$  ou  $R_1 \text{Li}$  sur un produit de formule A



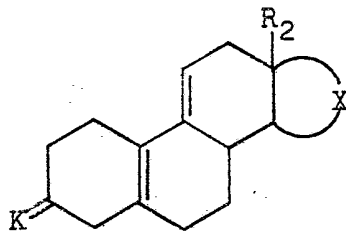
dans lequel K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime, ou de méthyloxime pour obtenir un produit de formule B :



que l'on soumet à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la ou les fonctions protégées pour obtenir un produit de formule II.


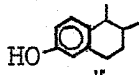

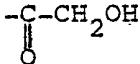


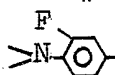

Comme agent de déshydratation on choisit de préférence une résine sulfonique à support de polystyrène ou un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

Les produits de formule A peuvent être préparés par action d'un oxydant tel que l'eau oxygénée en présence d'un catalyseur ou d'un peracide organique sur un produit de formule :




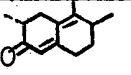

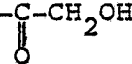
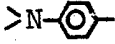

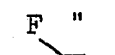
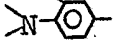

On trouvera dans la partie expérimentale ci-après des exemples de préparation de produits de départ de formule II.

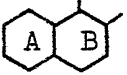
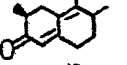
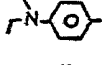
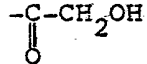
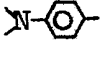

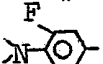
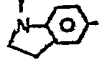
5 En plus des exemples suivants qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.

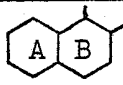
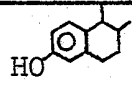

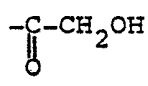
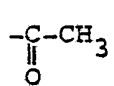
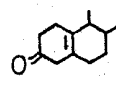


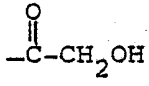

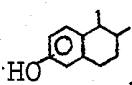
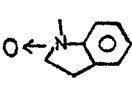
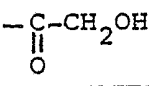
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		H
"	"	"	"	OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"		
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH

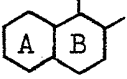
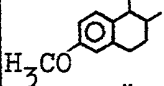
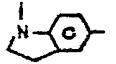
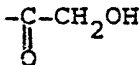
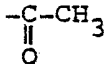
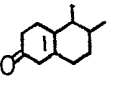
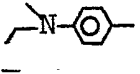
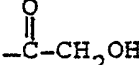

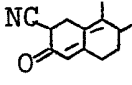
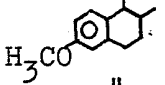
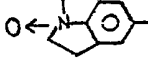
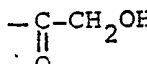


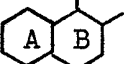
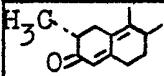

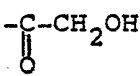
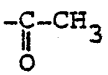
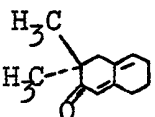


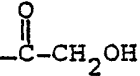

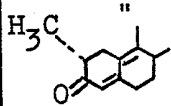
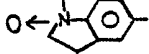
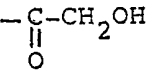
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		H
"	"	"	"	OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"		-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH


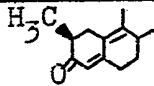

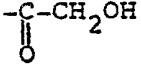
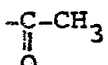
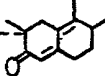
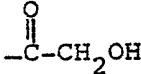
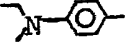
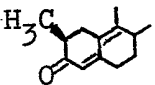
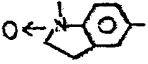
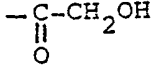
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		H
"	"	"	"	OH
"		"	OH	 -C≡C-H
"	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"		"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH

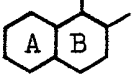
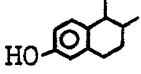
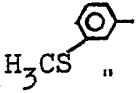
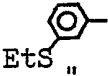
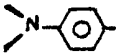
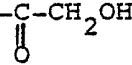

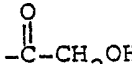
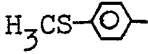
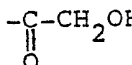
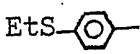
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		H
"	"	"	"	OH
"		"	OH	 -C≡C-H
"	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	OH

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
		"	-OH	 -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"		-H

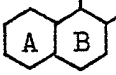
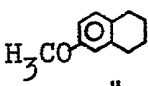
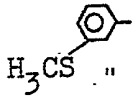
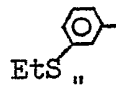
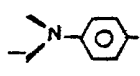
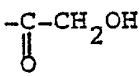
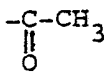
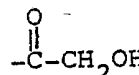
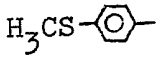
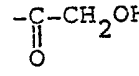
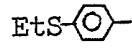
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		H
"	"	"		"
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"		-H

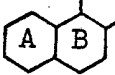
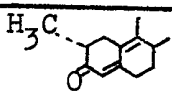




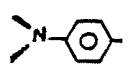


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"		"
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"		-H


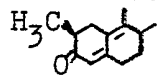



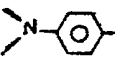

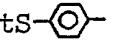
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>3</sub>		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"		-H

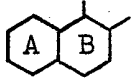
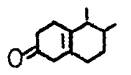
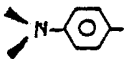
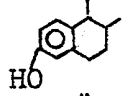
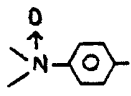
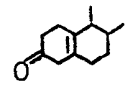
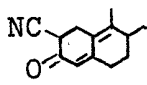
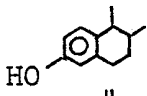
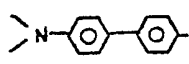
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	-OH
"	"	"		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"		-H
"		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	"

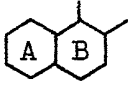
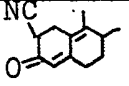
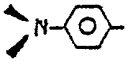
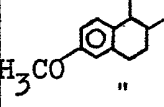
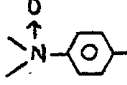
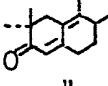
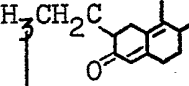
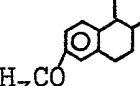
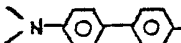


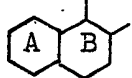
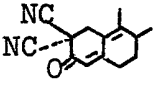
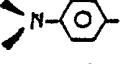
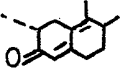
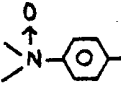
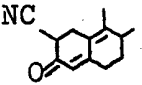
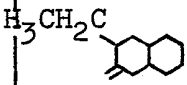
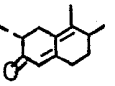
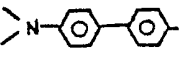
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	-OH
"	"	"		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"		-H
"		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	"

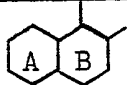
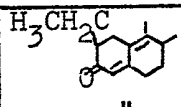
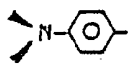
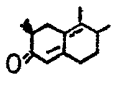
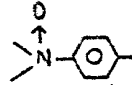
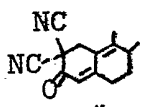
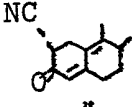
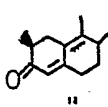
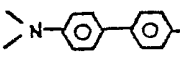
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
				
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	H <sub>3</sub> CS 	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	EtS 	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H
"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
"	H <sub>3</sub> CS 	CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	EtS 	"	"	"

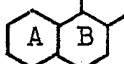
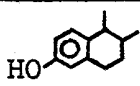
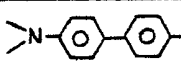
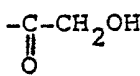
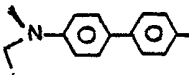
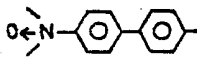
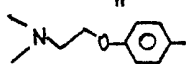
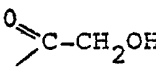
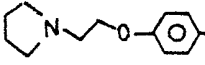
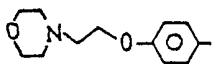
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	H <sub>3</sub> CS 	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_3 \end{array}$	-H
"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
"	H <sub>3</sub> CS 	CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	"

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OH	-H
		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl

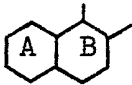
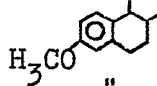
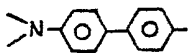
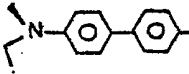
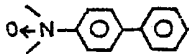
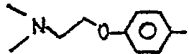
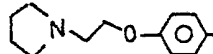
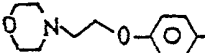
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OH	-H
		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl

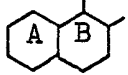
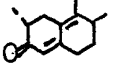
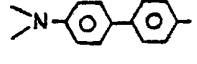
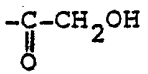
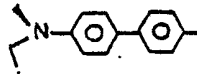
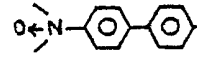
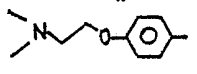
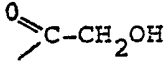
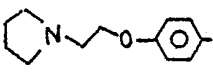
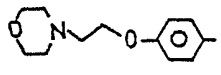
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OH	-H
		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl


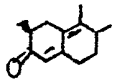
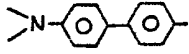
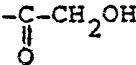

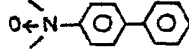
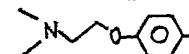
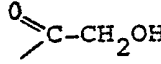
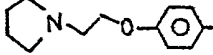
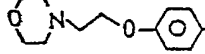
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OH	-H
		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl

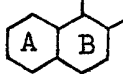
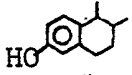
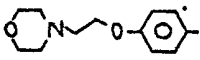
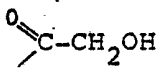
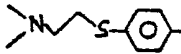
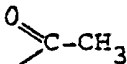
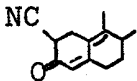
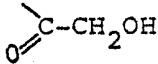
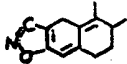
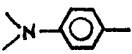
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

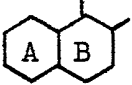
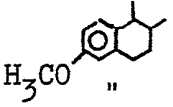
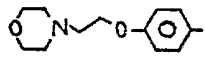
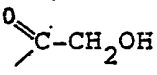
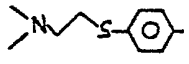
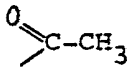
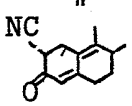
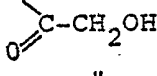
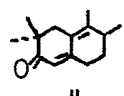



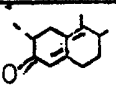
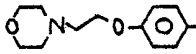
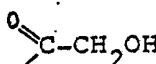
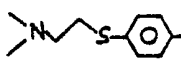
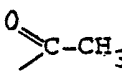
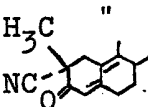
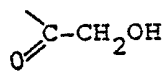
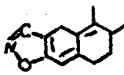
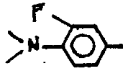
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

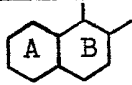
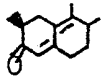
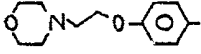
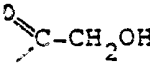
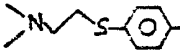
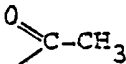
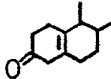
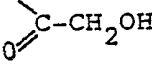
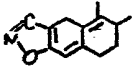
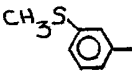
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>


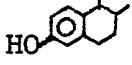
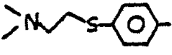
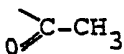
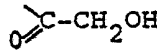
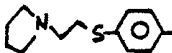
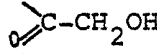
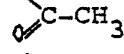
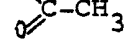
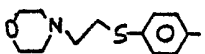
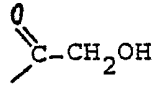
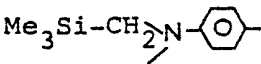
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -CN
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

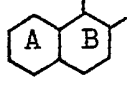
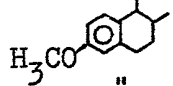
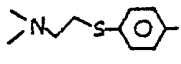
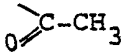
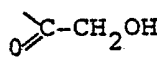
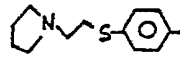
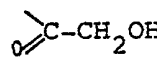
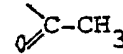
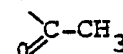
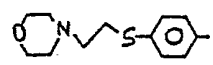
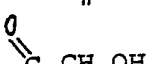
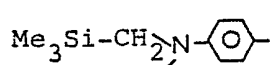
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -CN
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

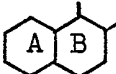
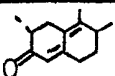
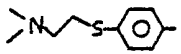
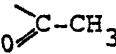
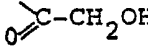
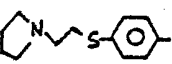
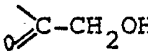
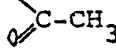
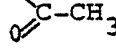
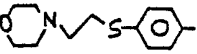
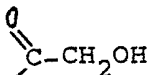

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -CN
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

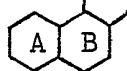
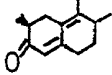
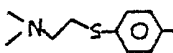
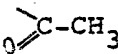
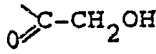
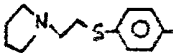
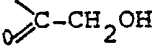
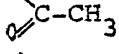
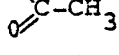
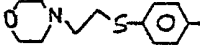
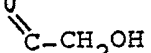
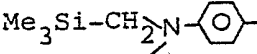
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	-	"	"	CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-CH <sub>2</sub> -CN
	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

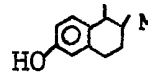
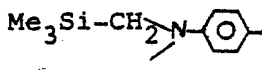
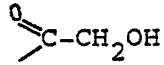
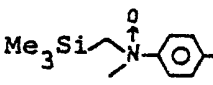
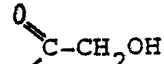
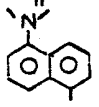
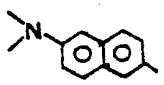
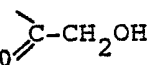
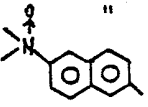
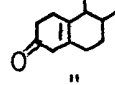
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H


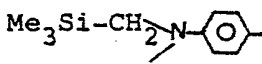
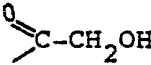
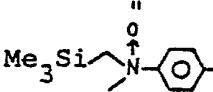
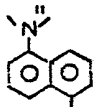
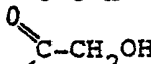
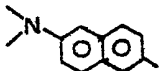
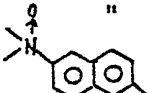
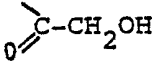
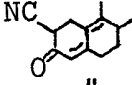


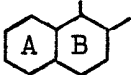
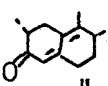
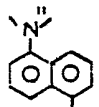
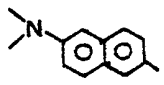
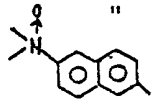
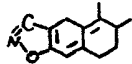
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

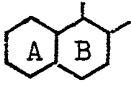
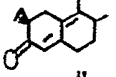
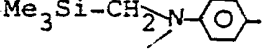
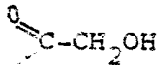
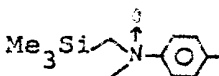
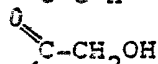

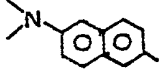
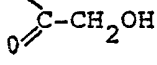
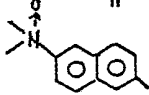
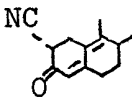
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	Me <sub>3</sub> Si-CH <sub>2</sub> -N 	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

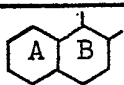
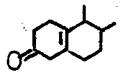
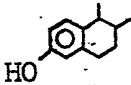
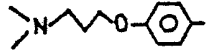
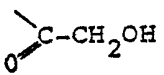
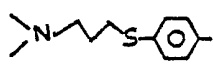
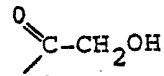
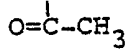
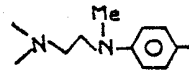
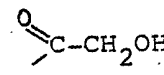
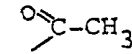
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	-	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

A B	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

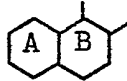
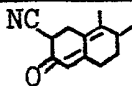
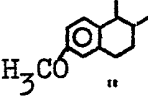
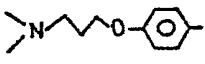
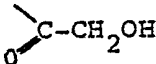
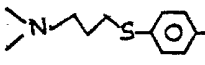
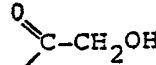
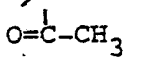
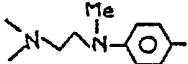
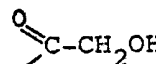
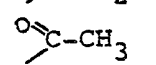
A B	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"		-H
"	"	"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"		"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"		-H
"	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

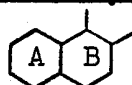
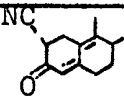
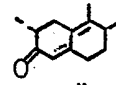
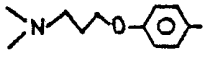
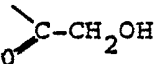
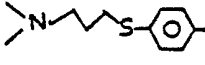
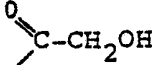
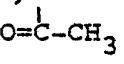
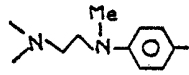
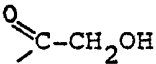
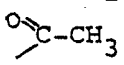
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
	$\text{Me}_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)$	$\text{CH}_3$	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$-\text{OH}$
"	"	"	$\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$
"	$\text{Me}_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)$	"	$\text{OH}$	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$
"	"	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$-\text{OH}$
"		"	$\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$
"	"	"	$\text{OH}$	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$
"	"	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"		"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$
"	"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$
"	"	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$-\text{OH}$
"		"	$\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$
"	"	"	"	"
"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$-\text{OH}$
"	"	"	$-\text{OH}$	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$
"	"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$
"	"	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	$\text{Me}_3\text{Si}-\text{CH}_2-$	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$
"	"	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$-\text{OH}$
	"	"	"	"
"	"	"	$\text{OH}$	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$
"	"	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$

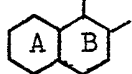
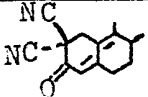
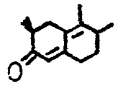
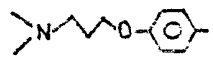
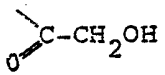
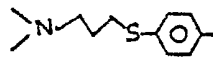
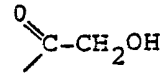
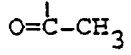
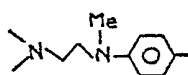
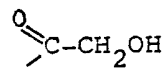
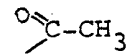
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

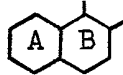
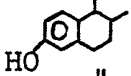
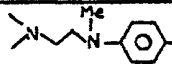
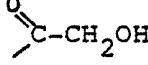
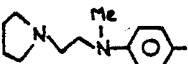
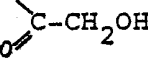
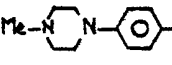
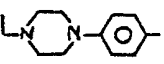

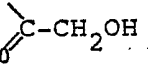
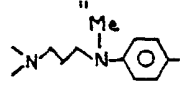
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H


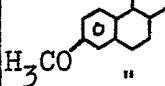
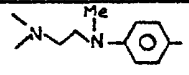
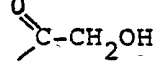
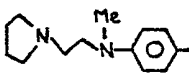
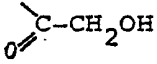
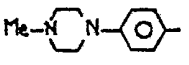
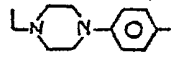
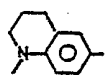
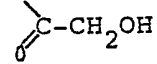
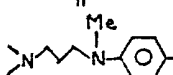


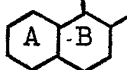
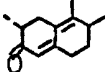
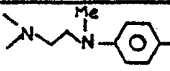
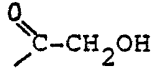
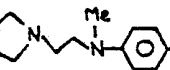
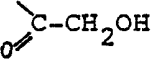
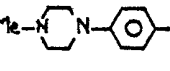
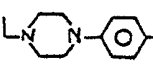

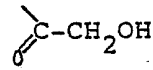
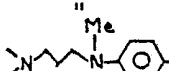
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	-	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

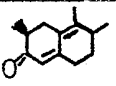
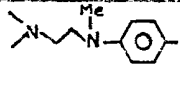
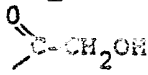
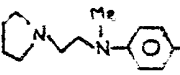
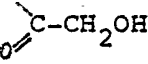
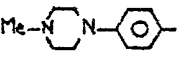
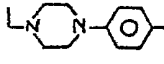

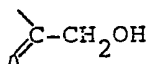
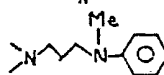
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

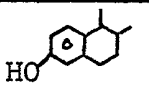
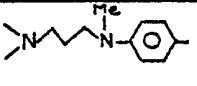
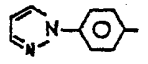
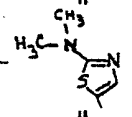
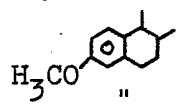
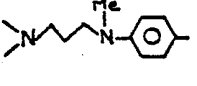
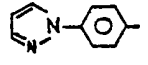
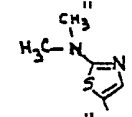
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
	Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	-	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	"	OH	-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH <sub>3</sub>
"	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

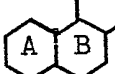
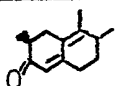
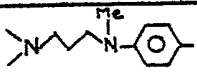
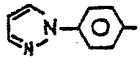
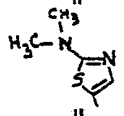
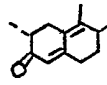
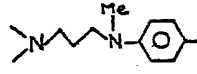
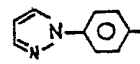
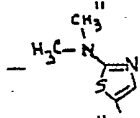
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	-	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

A B	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CN
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>

A B	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>	-OH
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>	-OH



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	.OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>	-OH
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	-C≡C-CF <sub>3</sub>
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C≡C-CH <sub>3</sub>	-OH

EXEMPLE 1 : 2,2-diméthyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-3-one

Stade A : 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 17 $\beta$ -/(2RS-tétrahydropyranyl) oxy/ estra-4,9-dièn-3-one.

5

On dissout 1,075 g de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 2 cm<sup>3</sup> de 3,4-dihydro 2H-pyranne, ajoute 570 mg d'acide paratoluène sulfonique et agite une heure à 10 température ambiante. On ajoute 1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, dilue à l'acétate d'éthyle et lave avec une solution saturée de carbonate acide de sodium. On sèche, distille à sec sous pression réduite et obtient 2 g de produit brut sous forme d'huile jaune.

15 Stade B : 2,2-diméthyl 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 17 $\beta$ -/(2RS-tétrahydro pyranyl)oxy/ estra-4,9-dièn-3-one.

Le produit brut obtenu ci-dessus au stade A est dissous dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit vers 20 - 60° C et ajoute sous agitation et en 5 à 6 minutes, alternativement par fractions de 1 cm<sup>3</sup>, 3 cm<sup>3</sup> d'une solution 2M de tertbutylate de potassium dans le tétrahydrofurane et une solution ajustée à 3 cm<sup>3</sup> de 0,38 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle dans le tétrahydrofurane. On agite 5 minutes après la fin de 25 l'introduction, ajoute 1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, laisse revenir à température ambiante puis distille à sec.

Stade C : 2,2-diméthyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one

Le produit obtenu ci-dessus au stade A est dissous dans 30 10 cm<sup>3</sup> de méthanol. On ajoute 2,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N. On laisse reposer 15 minutes à température ambiante puis dilue à l'eau et chasse le méthanol sous pression réduite. On ajoute 2,5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré, essore le produit précipité, et le lave à l'eau. On le redissout dans l'acétate 35 d'éthyle, sèche la solution et distille à sec.

Le produit obtenu (1,5 g) est purifié par chromatographie sur silice (éluant : benzène-acétate d'éthyle 9/1). On obtient 990 mg de produit attendu cristallisé que l'on reprend dans l'heptane. On essore, lave, sèche et obtient 40 980 mg de produit purifié, F = 170 - 172° C.

On obtient un produit pur en opérant comme suit : on joint au produit ci-dessus un échantillon de même qualité et dissout l'ensemble (2,2 g) dans du chlorure de méthylène. On filtre et distille à sec le filtrat. On dissout le filtrat 5 au reflux de 10 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique. On refroidit, amorce la cristallisation par grattage et abandonne vers + 5° C. On essore les cristaux obtenus, les lave, les sèche et obtient 1,88 g de produit attendu, F = 171° C.

$(\alpha)_D = + 183,5^\circ \pm 3,5$  (c = 1 % dans le chloroforme)

10 Analyse : C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>  
 Calculé : C % 81,36 H % 8,59 N % 3,06  
 Trouvé : 81,1 8,8 3,2

Le 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one utilisé au départ de l'exemple 1 15 a été préparé comme suit :

a) 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3,3-éthylène dioxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol.

On ajoute une solution renfermant 38 mmoles de bromure de p-diméthylamino phényl magnésium dans du tétrahydrofurane à une suspension renfermant 4,1 g de 20 complexe bromure cuivreux-diméthyl sulfure dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane.

On ajoute ensuite 2,45 g de 3,3-éthylène dioxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11)-ène 17 $\beta$ -ol en solution dans du tétrahydrofurane. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 10 minutes, on hydrolyse avec 50 cm<sup>3</sup> d'une 25 solution saturée de chlorure d'ammonium. On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau et sèche. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 11 g de produit recherché brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 30 6-40. On obtient ainsi 1,8 g du produit recherché (11 $\beta$ ) et 750 mg du produit 11 $\alpha$ . On recristallise dans l'éther d'isopropyle et l'acétate d'éthyle, F = 210° C  $(\alpha)_D = - 66^\circ 5$  (c = 1 % CHCl<sub>3</sub>).

b) 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-one. 35

On ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique concentré à une solution renfermant 1,53 g du produit préparé au stade a) dans 60 cm<sup>3</sup> de méthanol. On agite 30 minutes à la température ambiante, et ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'éther, puis 40 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude N. On agite le milieu réactionnel pendant 15 minutes et l'on décante, sèche la

phase organique. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 1,4 g de produit brut que l'on purifie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 0,932 g du produit recherché,  $F = 150^{\circ} C$   
5  $(\alpha)_D = +138,5^{\circ}$  ( $c = 0,5 \% CHCl_3$ ).

Le 3,3-éthylène dioxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11)-èn 17 $\beta$ -ol utilisé au départ de la préparation de l'exemple 1 a été préparé comme suit :

a) 3,3-bis méthoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5 (10),9 (11)-dièn-  
10 17 $\beta$ -ol.

$\alpha$ ) Bromure de propyne magnésium :

On introduit sous azote 350 cm<sup>3</sup> de solution de bromure d'éthyl magnésium dans le tétrahydrofurane (1,1 M/l). On refroidit à 0° C et fait barboter du propyne pendant 2 heures  
15 en maintenant la température à + 10° C par bain de glace.

On laisse remonter la température à 20° C en continuant le barbotage de propyne.

$\beta$ ) Condensation :

Dans la solution précédente on introduit à 20° C en 50  
20 minutes une solution de 50 g de 3,3-bis méthoxy estra 5 (10) 9 (11) dièn-17-one dans 240 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 2 gouttes de triéthylamine, agite 75 minutes puis verse dans une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium.

On agite 15 minutes puis extrait à l'éther et lave avec  
25 une solution saturée de carbonate acide de sodium dans l'eau contenant 2 gouttes de pyridine. On sèche, concentre sous pression réduite et obtient 62,4 g de produit brut, 974 mg de ce produit sont chromatographiés sur silice (éluant : éther éthylique-éther de pétrole (Eb. 60° - 80° C) 3/1), on  
30 obtient 744 mg de produit purifié que l'on recristallise à chaud dans un mélange contenant 5,5 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, 0,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et des traces de pyridine. On filtre, concentre, amorce la cristallisation, essore, lave à l'éther isopropylique, sèche et obtient 444 mg de  
35 produit pur  $F = 138^{\circ} C$ .

b) 3,3-éthylène dioxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5 (10), 9 (11)-  
dien 17 $\beta$ -ol :

On introduit sous azote 88,5 g de produit obtenu ci-dessus en a) dans 442, 5 cm<sup>3</sup> de glycol. On chauffe à 60° C sous  
40 agitation et azote et introduit 4,425 g de chlorhydrate de

pyridine. On laisse sous agitation 15 minutes à 60° C puis refroidit à 20° C, au cours du refroidissement (à 40° C) on ajoute 17,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. La suspension à 20° C est versée dans 3 l d'eau glacée.

5 On garde 1 heure à 0° C puis essore, lave à l'eau, sèche et obtient 75,4 g de produit F = 135-140° C.

c) 3,3-éthylène dioxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estro-9 (11)-èn 17 $\beta$ -ol :

10 On refroidit à 0° C 30 g de produit obtenu ci-dessus en b) dans 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène contenant 2 gouttes de pyridine, puis ajoute 1,8 cm<sup>3</sup> de sesquihydrate d'hexafluoro-acétone, on ajoute ensuite goutte à goutte 4,35 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 85 %, agite à 0° C pendant 72 heures puis verse dans un mélange de 250 g de glace dans 500 cm<sup>3</sup> de thiosulfonate de sodium 0,2 N. On agite puis extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique, la sèche, concentre sous pression réduite et obtient 31,6 g de produit attendu.

15 EXEMPLE 2 : 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estro 1,3,5 (10)-triène 3,17-diol et 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estro 1,3,5 (10)-trièn 3-ol

1°) Aromatisation :

25 On introduit goutte à goutte à + 5° C 2 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique à 98 % et 1 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétylène dans une solution sous azote de 2 g de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estro 4,9-dièn-3-one dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. On agite une heure à température ambiante puis ajoute 100 cm<sup>3</sup> de solution de carbonate acide de sodium. On agite 30 minutes, décante, extrait au chlorure de méthylène sèche et amène à sec. On obtient 2,65 g de produit.

2°) Saponification :

35 Le produit précédent (2,65 g) est dissous dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol puis on ajoute à température ambiante sous azote 2,6 cm<sup>3</sup> de lessivé de soude. On agite 45 minutes, acidifie par 14 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N puis alcalinise à l'ammoniaque. On extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et amène à sec sous pression réduite. On obtient 2,3 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 8:2 .

On obtient dans l'ordre 430 mg de 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5 (10) trièn-3-ol (Rf = 0,58) et 800 mg de 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5 (10) trièn 3,17-diol  
5 (Rf = 0,36).

Le produit 17 $\beta$  acétoxy (430 mg) est purifié comme suit :

On le dissout dans 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène au reflux, filtre, ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, concentre à petit volume, refroidit, essore, lave à l'éther isopropylique puis  
10 sèche à 60° C sous vide.

On obtient 370 mg de produit F = 236° C,  
( $\alpha$ )<sub>D</sub> = - 194,5°  $\pm$  3°

Analyse : C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>

Calculé : C % 78,95 H % 7,91 N % 2,97

15 Trouvé : 78,7 7,9 3,0

Le produit 3,17 diol est purifié comme suit :

On dissout 880 mg provenant de deux préparations similaires dans 12 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène au reflux, filtre, ajoute 12 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, concentre à 5 cm<sup>3</sup>, glace, essore  
20 lave à l'éther isopropylique glacé puis sèche et obtient 770 mg de produit F = 246° C, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = - 188,5°  $\pm$  2,5°

Analyse : C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>

Calculé : C % 81,08 H % 8,21 N % 3,26

Trouvé : 81,1 8,2 3,1

25 EXEMPLE 3 : 2-/(acétyloxy)méthylène/ 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 17 $\beta$ -hydroxy 2-hydroxyméthylène 11 $\beta$ -(4-diméthyl amino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-one.  
30 en suspension/

On lave trois fois 5 g/d'hydrure de sodium à 55,5 % dans l'huile par 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle en éliminant le sur-  
nageant puis ajoute 100 cm<sup>3</sup> de benzène sec et 5 g de 17 $\beta$ -  
hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra  
35 4,9-dièn-3-one. On ajoute ensuite goutte à goutte 9,4 cm<sup>3</sup> de formiate d'éthyle.

On agite 20 heures à température ambiante puis verse dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau. On lave par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et réextrait par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique  
40 est éliminée, les phases aqueuses rassemblées sont amenées à

pH 3, 2 par addition de 70 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N.

On revient à pH basique en rajoutant 40 cm<sup>3</sup> de solution saturée de carbonate acide de sodium.

On extrait par 100 cm<sup>3</sup> puis 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, lave par 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium, sèche et porte à sec sous pression réduite. On obtient 5,2 g de produit brut utilisé tel quel pour le reste de la synthèse.

10 Stade B : 2-((acétyloxy)méthylène) 11β-(4-diméthylamino phényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9 dièn-3-one.

On ajoute à + 5° C 0,2 cm<sup>3</sup> de pyridine puis 0,16 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle à une solution de 460 mg de produit obtenu au stade A dans 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec. On laisse une  
15 heure au bain de glace, ajoute 10 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de carbonate acide de sodium, agite 5 minutes, décante, lave à l'eau, sèche puis amène à sec sous pression réduite.

On obtient 510 mg de produit brut que l'on dissout dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 50 mg de noir, filtre  
20 puis amène à sec. On obtient 490 mg de produit que l'on empâte dans l'éther de pétrole, lave ensuite à l'éther de pétrole puis à l'éther isopropylique ( 2 fois 5 cm<sup>3</sup>). On sèche à 50° C sous vide. On obtient 380 mg de poudre jaune,  
(α)<sub>D</sub> = + 182° ± 3° (c=1 % dans le chloroforme).

25 Analyse : C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>  
Calculé : C % 76,92 H % 7,46 N % 2,8  
Trouvé : 77,0 7,6 2,6

30 EXEMPLE 4 : 11β-(4-diméthylamino phényl) 17β-hydroxy 2-(4-morpholinyl méthylène) 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On ajoute 0,24 cm<sup>3</sup> de morpholine à une solution de 1,065 g de 17β-hydroxy 2-hydroxy méthylène 11β-(4-diméthylamino phényl) 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9 dièn-3-one obtenue comme à l'exemple 3 stade A, dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol. On chauffe une  
35 heure à 55° C puis amène à sec à 50° C sous pression réduite

On obtient 1,25 g de produit brut que l'on chromatographie sur alumine (éluant : cyclohexane-acétone-triéthylamine 70/30/1) R<sub>f</sub> = 0,4. On obtient 1,06 g de produit pur  
(α)<sub>D</sub> = +263° ± 4,5° (c=0,7 % dans le chloroforme).

EXEMPLE 5 : 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 2 $\alpha$ -  
méthyl 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,  
et 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy  
2 $\beta$ -méthyl 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-  
one.

5

On introduit lentement à  $-70^{\circ}$  C sous argon une solution de 0,82 cm<sup>3</sup> de cyclohexyl isopropylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane dans un mélange de 3 cm<sup>3</sup> de solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane et de 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane.

10

On laisse réagir dix minutes puis introduit 2,2 g de 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 17 $\beta$ -/(2RS-tétrahydropyrannyl)oxy/ estra 4,9-dièn-3-one préparé comme à l'exemple 1, stade A, en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On laisse réagir 10 minutes à  $-70^{\circ}$  C puis

15

ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle.

On laisse 30 minutes à  $-70^{\circ}$  C puis amène à température ambiante. On ajoute 1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis dilue avec de l'acétate d'éthyle et lave à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant on obtient 2,5 g de produit protégé en

20

17 $\beta$  par un radical tétrahydropyrannyle.

Ce produit est dissous dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol. On ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 50 %. On laisse 2 heures à température ambiante puis dilue à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche, évapore la phase

25

organique sous pression réduite et obtient 2,04 g de produit attendu sous forme de mélange d'épimères 2-méthylés.

On chromatographie le mélange obtenu sur 300 g de silice avec un mélange éther-éther de pétrole (2/3).

30

On sépare 600 mg d'isomère 2 $\beta$  et 345 mg d'isomère 2 $\alpha$  (et environ 280 mg de mélange).

On recristallise 1,1 g d'isomère 2 $\beta$  dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient 1,04 g de produit F =  $211^{\circ}$  C.

35

On recristallise 703 mg d'isomère 2 $\alpha$  dans le même mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient 614 mg de produit purifié F =  $204^{\circ}$  C. Une nouvelle recristallisation donne 560 mg de produit pur F =  $205^{\circ}$  C.

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>

Calculé : C % 81,22 H % 8,40 N % 3,15

40

Trouvé

isomère 2 $\alpha$  : 81,2 8,5 3,2

isomère 2 $\beta$  : 80,8 8,6 3,2



EXEMPLE 6 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxyphényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-5(10) en-3-one et (E)17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxyphényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ényl) estr 5(10) en-3-one.

5 On ajoute 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 5 cm<sup>3</sup> de tert-butanol et 4,17 g de 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one à 100 cm<sup>3</sup> d'ammoniac liquide à - 55° C. On ajoute à la solution obtenue 170 mg de lithium coupé en petits morceaux. Après deux heures à - 55° C on  
10 introduit lentement 50 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de chlorure d'ammonium, laisse revenir à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et amène à sec. On obtient 4,3 g d'une résine que l'on chromatographie sur 430 g de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane-  
15 acétate d'éthyle 7/3.

On obtient 380 mg de produit 17 $\alpha$  prop-1-ényl, Rf = 0,27 et 2,65 g de produit 17 $\alpha$  prop-1-ynyle, Rf = 0,25.

Constantes physiques :

Produit 17 $\alpha$  prop-1-ényle

20  $(\alpha)_D = + 10,5^\circ \pm 1^\circ (\epsilon = 1,2 \%$  dans le chloroforme).

Analyse : C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>

Calculé : C % 79,96 H % 8,63

Trouvé : 79,8 8,9

Produit 17 $\alpha$ - prop-1-ynyle

25  $(\alpha)_D = - 30^\circ \pm 1,5^\circ (\epsilon = 1 \%$  dans le chloroforme) ;

Analyse : C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>

Calculé : C % 80,34 H % 8,19

Trouvé : 80,4 8,3

La 11 $\beta$ -(3-méthoxyphényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ (prop-1-ynyl)estra  
30 4,9-dièn-3-one utilisée au départ de l'exemple 6 a été préparé comme suit :

a) 3,3-éthylène dioxy 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\alpha$ (prop-1-ynyl) estra 9-èn 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol.

On agite à - 20° C pendant 15 minutes un mélange sous  
35 azote de 33,8 cm<sup>3</sup> de solution à 0,8 M de bromure de 3-méthyl-  
oxy phényl magnésium dans le tétrahydrofurane et de 285 mg  
de chlorure cuivreux puis ajoute en 15 minutes 3,3 g de  
3,3-éthylène dioxy 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ (prop-1-ynyl) estr 9(11)  
en 17 $\beta$ -ol dans 33 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après quelques  
40 minutes on rajoute 33 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après une heure

d'agitation à  $-20^{\circ}$  C on verse dans un mélange de 15 g de chlorure d'ammonium dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On agite une demi-heure, extrait trois fois à l'éther et lave à l'eau. On sèche et porte à sec sous pression réduite. On obtient 5 5,3 g de produit brut que l'on chromatographie sur 500 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95/5 à 1 % de triéthylamine).

On isole 2,7 g de produit attendu, Rf = 0,30.

On recristallise 200 mg de produit dans le mélange chlorure 10 de méthylène-éther isopropylique et obtient 165 mg de produit sous forme de cristaux blancs, F =  $228^{\circ}$  C.

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>  
 Calculé : C % 75,28 H % 8,0  
 Trouvé : 75,3 8,1

15 b) 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-one.

On porte à reflux sous agitation pendant une heure trente minutes un mélange de 2,5 g de 3,3-éthylène dioxy 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1(ynyl) estra 9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol 20 dans 125 cm<sup>3</sup> d'éthanol à  $95^{\circ}$  et 2,5 g de résine Redex.

Après refroidissement on filtre la résine et rince abondamment avec de l'éthanol à  $95^{\circ}$ .

On porte le filtrat à sec sous pression réduite et obtient 2,38 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice 25 (éluant : éther de pétrole-acétate d'éthyle 3/2). On isole 1,75 g de produit amorphe que l'on recristallise dans un mélange éther-cyclohexane. On essore, rince au cyclohexane, sèche sous vide et obtient 1,42 g de produit attendu, F =  $164^{\circ}$  C.

Analyse : C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>  
 30 Calculé : C % 80,73 H % 7,74  
 Trouvé : 80,7 7,9

EXEMPLE 7 : 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) isoxazolo /4,5-b/ estra 4,9-dièn-17-ol.

On ajoute 350 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine à une 35 solution de 1,2 g de 17 $\beta$ -hydroxy 2-hydroxyméthylène 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-one dans 6 cm<sup>3</sup> de tert-butanol et porte 10 minutes au reflux.

On refroidit, dilue le mélange à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique lavée, séchée est 40 évaporée sous pression réduite. On obtient 1,23 g de produit brut que l'on chromatographie sur 90 g de silice (éluant :

éther de pétrole-ether 4/6). On obtient 755 mg de produit pur.

EXEMPLE 8 : 2-cyano 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

5 On fait barboter de l'azote à température ambiante pendant 15 minutes dans une solution de 1,2 g de produit préparé à l'exemple 7 dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 3 cm<sup>3</sup> de potasse normale.

10 On abandonne la solution sous azote à température ambiante pendant 3 heures. On dilue à l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche puis évapore sous pression réduite. On obtient 1,19 g de produit attendu que l'on chromatographie sur 80 g de silice (éluant : éther-éther de pétrole 7/3). On obtient 685 mg de produit attendu.

15 Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> , 0,25 H<sub>2</sub>O

Calculé : C % 78,48 H % 7,57 N % 6,10 H<sub>2</sub>O %  $\approx$  1 %

Trouvé : 78,2 7,6 5,9 H<sub>2</sub>O  $\approx$  0,8 %

EXEMPLE 9 : 2,2-dicyano 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

20 On introduit sous argon 4,4 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit à -70° C et ajoute une solution de 1,15 cm<sup>3</sup> de N-cyclohexyl isopropylamine dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre.

25 On refroidit la solution ainsi obtenue à -70° C et ajoute 1,290 g de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthyl aminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one en solution dans 12 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On obtient la solution A.

30 On refroidit à -60° C une solution de 2,55 g de cyanure de tosylo dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et ajoute goutte à goutte la solution A obtenue ci-dessus. On laisse réagir 40 minutes à -60° C puis laisse revenir à température ambiante. On verse dans l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée, séchée et évaporée sous vide. On obtient 35 2,85 g de produit que l'on chromatographie sur 80 g de silice (éluant : benzène-acétate d'éthyle 4/1). On obtient 1,06 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. On obtient 774 mg de produit pur. F = 265° C.

Analyse :  $C_{31}H_{33}N_3O_2$

Calculé : C % 77,63 H % 6,93 N % 8,76

Trouvé : 77,6 7,0 8,7

EXEMPLE 10 : 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 5(10) en-3-one.

5

On ajoute 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 2,5 cm<sup>3</sup> de tert-butanol dans 40 cm<sup>3</sup> d'ammoniac liquide refroidi à -60° C. On ajoute ensuite 2,15 g de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

10

Après dissolution, on introduit 80 mg de lithium en 6 fractions en l'espace de 30 minutes. Après 30 minutes supplémentaires on retire le bain réfrigérant et fait couler lentement 40 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse à 100 g/l de chlorure d'ammonium. On agite 30 minutes à température ambiante puis extrait à

15

l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure d'ammonium, séchée et évaporée à sec.

Le produit obtenu, 2,3 g est chromatographié sur 90 g de gel de silice (éluant : benzène-acétate d'éthyle 4/1). On obtient 1,67 g de produit attendu. Un échantillon analytique est

20

préparé par nouvelle chromatographie sur silice (éluant : éther éthylique-heptane 2/1)

$(\alpha)_D = -68,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c=1$  % dans le chloroforme).

Analyse :  $C_{29}H_{37}NO_2$

Calculé : C % 80,7 H % 8,64 N % 3,25

25

Trouvé : 80,6 8,90 3,05

EXEMPLE 11 : 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy 17 $\alpha$ -prop-1-ynyl estra 1,3,5(10) trien-17 $\beta$ -ol.

30

On ajoute en une seule fois 0,06 cm<sup>3</sup> de sulfate de méthyle à une solution maintenue à la température d'un bain de glace et constituée de 215 mg de 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) trien 3,17-diol préparé à l'exemple 2 dans 6 cm<sup>3</sup> de soude 0,1 N et 6 cm<sup>3</sup> d'acétone.

35

On supprime le bain de glace et agite 2 heures 30. On dilue par 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, décante, lave à l'eau salée, sèche puis élimine les solvants et obtient 155 mg de produit que l'on chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole-acétate d'éthyle 3/2) après dissolution dans le chlorure de méthylène.

On obtient 120 mg de produit attendu,  $R_f = 0,4$

40

EXEMPLE 12 : 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) triène.

On ajoute sous agitation 0,08 cm<sup>3</sup> de sulfate de méthyle à une solution maintenue sous azote de 330 mg de 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) trien-3-ol préparé à l'exemple 2 dans 1,65 cm<sup>3</sup> d'acétone ;  
5 0,33 cm<sup>3</sup> d'eau et 0,42 cm<sup>3</sup> de soude 2N. On agite une heure puis dilue le milieu réactionnel avec de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique et évapore le solvant sous pression réduite.

10 On purifie le produit ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 4/1) On obtient 220 mg de produit attendu.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

15 I/ 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 reins sont perfusés in situ avec 50 ml d'un tampon Tris 10mM  
20 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.

Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée  
25 sur le récepteur glucocorticoïde, le 11 $\beta$ , 17 $\beta$  dihydroxy 21-méthyl pregna 1,4,6-trien 20-yn 3-one stéroïde se fixant uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10<sup>-6</sup>M. Ce surnageant est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 minutes à  
30 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. 10<sup>-9</sup>M) d'aldostérone froide ou du produit froid à étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

35

Récepteur androgène de la prostate de rat :

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont

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 ultracentrifugé (105 000 g pendant 50 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. 10<sup>-9</sup>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 :

Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 µg 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 10mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 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-pregnadiène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes (0 - 2 500. 10<sup>-9</sup>M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat :

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 10mM, saccharose 0,25M, dithiothreitol 2mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 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 concentra-

tions croissantes ( $0 - 2500 \cdot 10^{-9} M$ ) 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.

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 10mM, 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 min) à 4°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 ( $0 - 1000 \cdot 10^{-9} M$ ) 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.

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.

On détermine la droite d'équation  $I_{50} = \frac{(\frac{B}{T} \text{ max} + \frac{B}{T} \text{ min})}{2}$ .

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

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

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

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 :

5

Produits des exemples	Temps d'incubation à 0°C		Minéralo corticoïde		Androgène		Pro-gestogène		Glucocorticoïde		Estrogène	
	1 H	24 H	1/2H	24 H	2 H	24 H	4 H	24 H	2 H	5 H (25°C)		
1	<0,1	<0,1	-	-	4	4	97	38	<0,1	<0,1		
2 (17 OH)	0,2	<0,1	*	*	39	130	153	222	5	<0,1		
2 (17 OAë)	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	5	52	58	100	<0,1	0,3		
5 (2α)	<0,1	<0,1	0,5	0,4	40	39	214	255	<0,1	<0,1		
5 (2β)	<0,1	<0,1	0,7	0,5	44	44	224	299	<0,1	<0,1		
9	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	14	7	<0,1	<0,1		
10	1,5	<0,1	-	-	27	62	83	115	<0,1	<0,1		

\* : Le produit présente une affinité pour le récepteur.

Conclusion :

Les produits étudiés, particulièrement les produits des exemples 2 et 5 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène, ainsi qu'une affinité modérée pour le récepteur androgène.

Des résultats obtenus on peut conclure que les produits peuvent présenter des activités agonistes ou antagonistes des glucocorticoïdes, des progestogènes et des androgènes.

15 II/Activités antiglucocorticoïde :

La technique utilisée découle de la méthode décrite par Dausse et Coll dans Molecular Pharmacology 13, 948 - 955 (1977) ("the relationship between glucocorticoïd structure



and effects upon Thymocytes<sup>1)</sup>), pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrenalectomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif renfermant  $5 \cdot 10^{-8}$  M de dexaméthasone en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5 %, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5 %. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoïdes et en particulier la dexaméthasone provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits des exemples 1, 2, 5 et 10 s'opposent à cet effet.

Produit de l'exemple :	$5 \cdot 10^{-8}$ Dexaméthasone + produit à tester à la concentration de :	% d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone
1	$10^{-8}$ M	8
	$10^{-7}$ M	18
	$10^{-6}$ M	*
2 (17 OH)	$10^{-8}$ M	41
	$10^{-7}$ M	91
	$10^{-6}$ M	*
2 (17 OAc)	$10^{-8}$ M	24
	$10^{-7}$ M	76
	$10^{-6}$ M	*
3	$10^{-8}$ M	0
	$10^{-7}$ M	0
	$10^{-6}$ M	60
4	$10^{-8}$ M	0
	$10^{-7}$ M	0
	$10^{-6}$ M	51
5 (2 $\alpha$ )	$10^{-8}$ M	19
	$10^{-7}$ M	57
	$10^{-6}$ M	100
5 (2 $\beta$ )	$10^{-8}$ M	10
	$10^{-7}$ M	57
	$10^{-6}$ M	*
7	$10^{-8}$ M	0
	$10^{-7}$ M	27
	$10^{-6}$ M	*
9	$10^{-8}$ M	3
	$10^{-7}$ M	1
	$10^{-6}$ M	2
10	$10^{-8}$ M	0
	$10^{-7}$ M	23
	$10^{-6}$ M	*
6	$10^{-8}$ M	0
	$10^{-7}$ M	0
	$10^{-6}$ M	68
6 (17 $\alpha$ propényle)	$10^{-8}$ M	0
	$10^{-7}$ M	0
	$10^{-6}$ M	56

\* : A la dose de  $10^{-6}$  M l'inhibition de l'effet de la dexaméthasone a été totale.

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisés seuls les produits testés ne provoquent aucun effet du type glucocorticoïde aux doses provoquant l'effet antagoniste.

Conclusion :

5 Les produits étudiés présentent une activité anti-glucocorticoïde très marquée tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

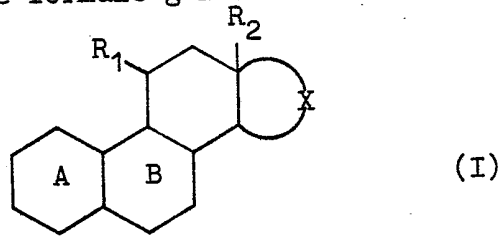
Compositions pharmaceutiques :

10 On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 5 (2b) .....	50 mg
Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésien)	
q.s. pour un comprimé terminé à .....	120 mg

REVENDICATIONS

1°) Les produits de formule générale I :

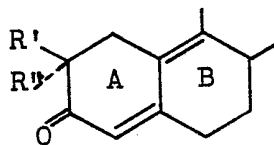


dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R<sub>2</sub> représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'une insaturation, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :

5

10

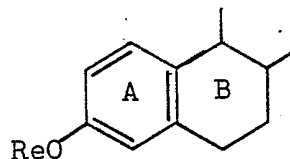
a) - Soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R' et R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical nitrile ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone étant entendu que l'un au moins des radicaux R' ou R'' ne représente pas un atome d'hydrogène ;

15

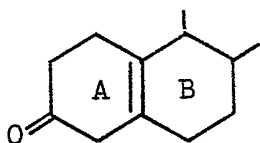
b) - Soit A et B représentent le groupement :



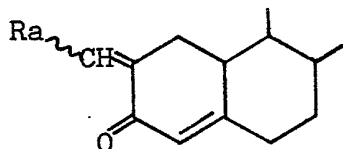
dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical acyle ;

20

c) - Soit A et B représentent le groupement :

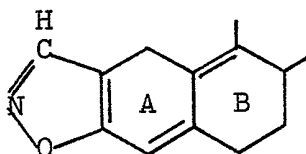


d) - Soit A et B représentent le groupement

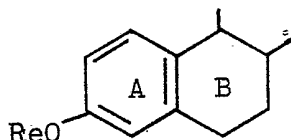


dans lequel Ra représente un radical  $\begin{matrix} \text{R}'\text{a} \\ \text{---N} \\ \text{R}''\text{a} \end{matrix}$  dans lequel

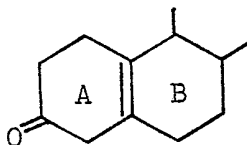
- 5 R'a et R''a représentent soit un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R'a et R''a représentent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un autre hétéro atome, ou Ra représente un radical acyloxy, le trait ondulé signifiant que Ra
- 10 peut se trouver dans la position E ou Z,
- e) - Soit A et B représentent le groupement



étant entendu que lorsque A et B représentent le groupement

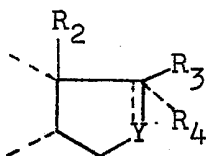


- 15 le radical R<sub>1</sub> contient au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, et que lorsque A et B représentent le groupement

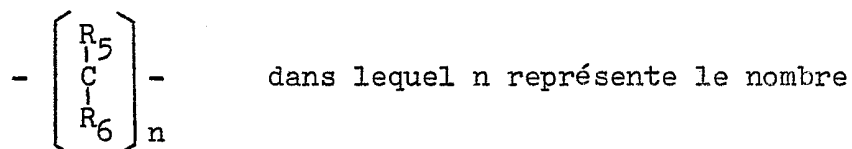


le radical R<sub>1</sub> ne représente pas un radical alkyle saturé linéaire, ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides.

2°) Les produits de formule I telle que définie à la revendication 1 dans laquelle X représente le reste d'un cycle de formule

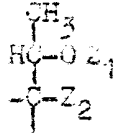


5 dans lequel R<sub>2</sub> conserve la même signification que dans la revendication 1, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical




- 10 1 ou 2, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R<sub>6</sub>, identique
- 15 ou différent de R<sub>5</sub> peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R<sub>5</sub> et peut également représenter un radical hydroxyle, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène,
- 20 soit un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux OH, Oalc<sub>4</sub>, O-CO-alc<sub>5</sub> dans lesquels alc<sub>4</sub> et alc<sub>5</sub> représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,
- soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone,
- 25 soit un radical  $-\overset{O}{\underset{|}{C}}-CH_2OH$ ,
- soit un radical  $-COCH_2OCOalc_6$ , dans lequel alc<sub>6</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,
- 30 soit un radical  $CO-CO_2H$ ,
- soit un radical  $CO-CO_2-alc_7$  dans lequel alc<sub>7</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,
- soit un radical  $-\overset{H}{\underset{|}{C}}=O$ ,

soit un radical  $\text{-C}(\text{NHalc}_8)\text{-O}$ , dans lequel  $\text{alc}_8$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,  
 soit un radical  $\text{-C}\equiv\text{N}$ ,  
 5 soit  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  forment ensemble un radical



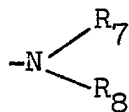
dans lequel  $\text{Z}_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et  $\text{Z}_2$  un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes  
 10 de carbone,

soit  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  forment ensemble un radical 

3°) Les produits de formule I telle que définie à la revendication 2 dans laquelle le cycle D ne porte pas d'insaturation,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  représentent un atome d'hydrogène et n est  
 15 égal à 1.

4°) Les produits de formule I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2 dans laquelle  $\text{R}_3$  représente un radical OH ou OCO  $\text{alc}_5$  et  $\text{R}_4$  représente un radical alkényle ou alkynyle ayant au plus 4 atomes de carbone,  $\text{alc}_5$   
 20 gardant la même signification que dans la revendication 2.

5°) Les produits de formule I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine

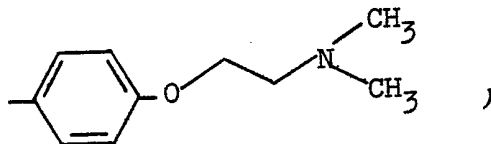


dans laquelle  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisi dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins  
 25 un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.  
 30

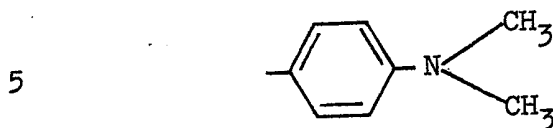
6°) Les produits de formule I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,

un radical  $-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  ( $n \geq 3$ ),

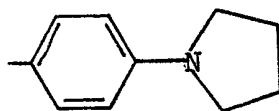
un radical :



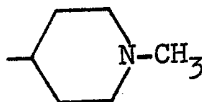
un radical



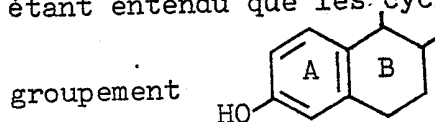
un radical



ou un radical



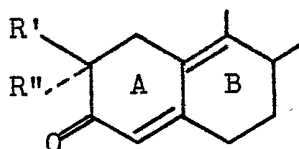
- 10 7°) Les produits de formule I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans laquelle  $R_1$  représente un radical thiényle, furyle, cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, alkylthio
- 15 éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, étant entendu que les cycles A et B ne représentent pas le



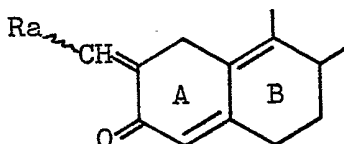
- 20 8°) Les produits de formule I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 7 dans laquelle  $R_1$  représente un radical phényle substitué par un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux chloro, fluoro, méthylthio, méthylsulfonyl, méthoxy, hydroxy et allyloxy.



9°) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement



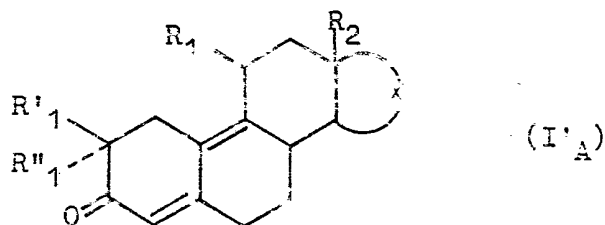
- 5 dans lequel. R' et R'' sont tels que :
- soit R' et R'' identiques représentent chacun un radical méthyle ou un radical nitrile
  - soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical méthyle ou nitrile.
- 10 10°) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement



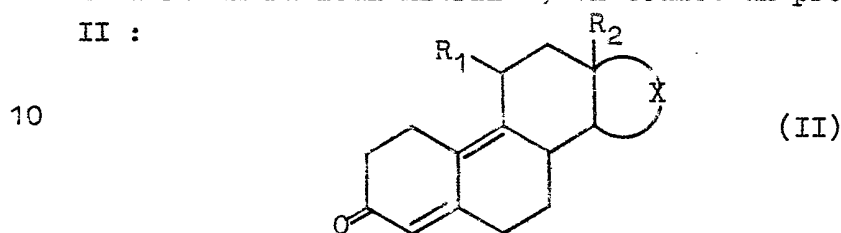
15 dans lequel Ra représente un radical morpholino ou un radical acétyloxy.

- 11°) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 9 répondant aux formules suivantes :
- la 2,2-diméthyl 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylamino phényl) 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
  - la 2,2-dicyano 11β-(4-diméthylamino phényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
  - la 2α-méthyl 11β-(4-diméthylamino phényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
  - 25 - la 2β-méthyl 11β-(4-diméthylamino phényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
  - la 2-cyano 11β-(4-diméthylamino phényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one, et leurs sels.
- 12°) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8 répondant aux
- 30 formules suivantes :

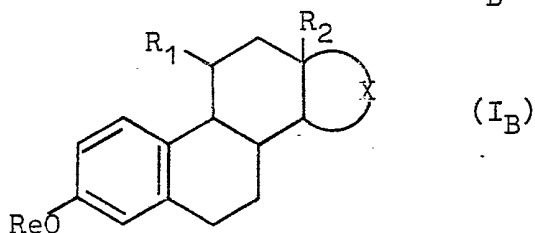
- le 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) triène 3,17-diol,
  - le 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) trièn-3-ol,
  - 5 - le 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) trièn-17 $\beta$ -ol,
  - le 17 $\beta$ -acétoxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3-méthoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 1,3,5(10) triène
- et leurs sels.
- 10 13°) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8 répondant aux formules suivantes :
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxy phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5(10) en-3-one,
  - 15 - la E 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-méthoxyphényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ényl) estra 5(10) en-3-one
  - la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 5(10) en-3-one
- et leurs sels.
- 20 14°) Les produits de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8 et 10, répondant aux formules suivantes :
- la 2/(acétyloxy)méthylène/ 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one,
  - 25 - la 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy-2-(4-morpholinylméthylène) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one
- et leurs sels.
- 15°) Le produit de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8 répondant à la
- 30 formule :
- 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) isoxazolo /4,5-b/ estra 4,9-dièn -17-ol
- et ses sels.
- 16°) Procédé de préparation des produits de formule générale
- 35 I telle que définie à la revendication 1 caractérisé en ce que :
- a) pour préparer les produits de formule I'<sub>A</sub> :



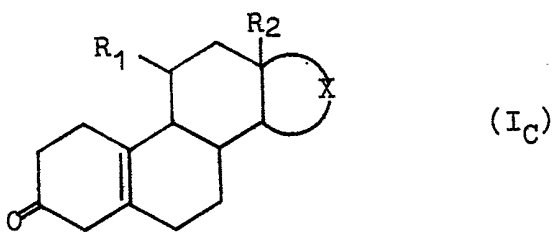
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  conservent la même signification qu'à la revendication 1 et  $R'_1$  et  $R''_1$  sont tels que, ou bien  $R'_1$  et  $R''_1$  représentent chacun un radical alkyle ou bien l'un  
5 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical alkyle ou bien  $R'_1$  et  $R''_1$  représentent chacun un radical nitrile ou bien l'un représente un radical alkyle et l'autre un radical nitrile ; on soumet un produit de formule II :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  conservent la même signification qu'à la revendication 1, d'abord, éventuellement à l'action d'un réactif de protection des groupements fonctionnels puis à l'action d'une base forte et ou bien d'un halogénure  
15 d'alkyle ou bien du cyanure de tosyle, ou bien d'abord à l'action d'un halogénure d'alkyle puis du cyanure de tosyle, puis élimine si nécessaire le groupement protecteur ;  
b) pour préparer les produits de formule  $I_B$  :

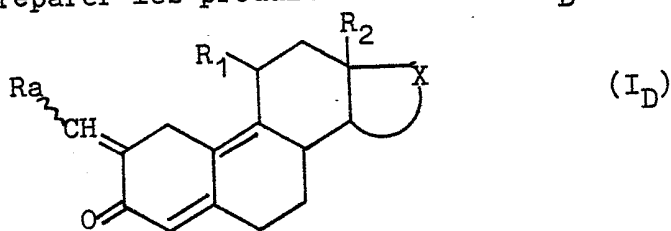


20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  conservent la même signification qu'à la revendication 1, on soumet un produit de formule II à l'action d'un agent d'aromatisation puis de saponification, puis éventuellement à un réactif d'alkylation ou d'acylation ;  
25 c) pour préparer les produits de formule  $I_C$  :

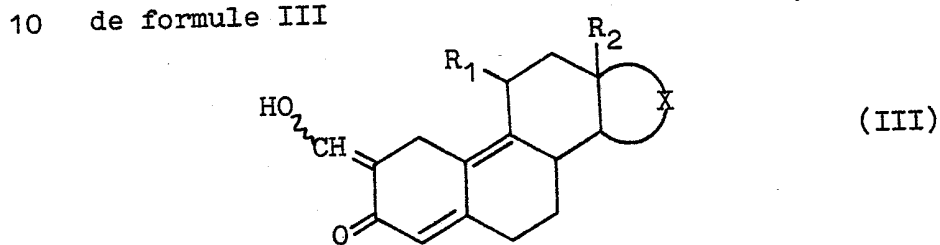


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X conservent la même signification qu'à la revendication 1, on soumet un produit de formule II à l'action d'un agent réducteur ;

5 d) pour préparer les produits de formule I<sub>D</sub> :



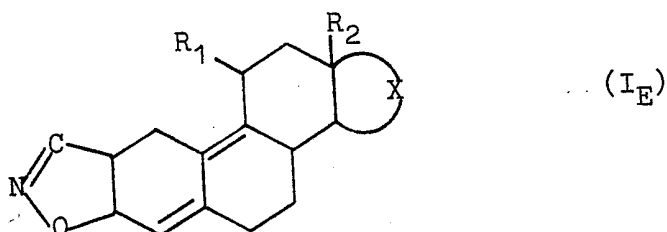
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X et Ra conservent la même signification qu'à la revendication 1, on soumet un produit de formule II à l'action d'un réactif de formylation pour obtenir un produit de formule III



produit de formule III que, ou bien l'on fait réagir avec un réactif d'acylation, ou bien l'on fait réagir avec une amine

de formule  $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}'\text{a} \\ \diagdown \text{R}''\text{a} \end{matrix}$  dans laquelle R'a et R''a conservent la

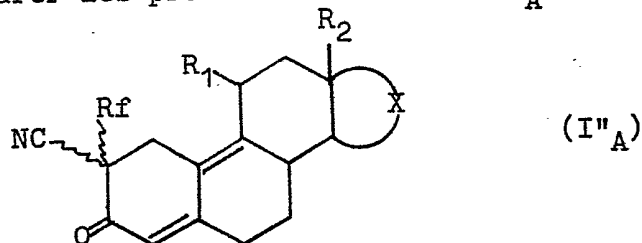
15 même signification qu'à la revendication 1 ;  
e) pour préparer les produits de formule I<sub>E</sub> :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  conservent la même signification qu'à la revendication 1, on fait agir l'hydroxylamine sur un produit de formule III ;

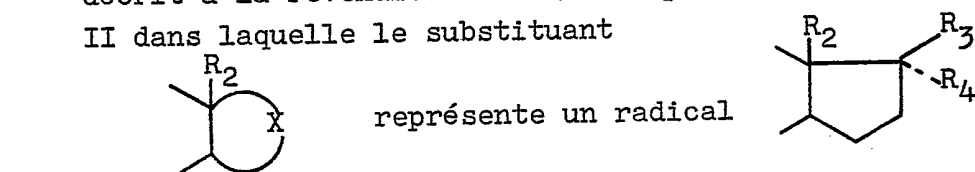
f) pour préparer les produits de formule I''<sub>A</sub>

5



dans laquelle  $R_f$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  conservent la même signification qu'à la revendication 1, on fait agir une base sur les produits de formule I<sub>E</sub> pour obtenir les produits de formule I''<sub>A</sub> dans laquelle  $R_f$  représente un atome d'hydrogène et si désiré l'on soumet les produits ainsi obtenus à l'action d'une base forte et d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les produits de formule I''<sub>A</sub> dans laquelle  $R_f$  représente un radical alkyle.

17°) Procédé selon la revendication 16 de préparation des produits de formule I telle que définie aux revendications 4 et 6 caractérisé en ce que l'on met en oeuvre le procédé décrit à la revendication 16 au départ de produits de formule II dans laquelle le substituant



20 dans lequel  $R_2$  représente un radical méthyle,  $R_3$  représente un radical OH ou Oalc<sub>9</sub>, alc<sub>9</sub> étant un radical alkyle ayant

de 1 à 4 atomes de carbone,  $R_4$  représente un radical alkényle ou alkynyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone et  $R_1$  représente un radical phényle substitué par un radical Oalc<sub>10</sub>, Alc<sub>10</sub> étant un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

25

ou  $N \begin{cases} \text{alc}_{11} \\ \text{alc}_{12} \end{cases}$  alc<sub>11</sub> et alc<sub>12</sub> étant des radicaux alkyles

ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

18°) A titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 ou 2, pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs sels d'addition avec les

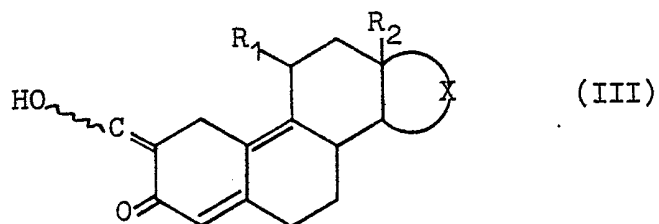
30

acides pharmaceutiquement acceptables.

19°) A titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie à l'une quelconque des revendications 3 à 15, pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs 5 sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

20°) Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, un au moins des médicaments selon l'une des revendications 18 ou 19.

10 21°) A titre de produits industriels nécessaires à la préparation des produits de formule I, telle que définie à la revendications 1, les produits de formule générale III :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X conservent la même signification 15 qu'à la revendication 1.