

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

**N° 81 21010**

Se référant : au brevet d'invention n° 80 24750 du 21 novembre 1980.

---

(54) Nouveaux dérivés stéroïdes 3-amino substitués, leurs sels, procédé de préparation, application à titre de médicaments et compositions les renfermant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 J 41/00; A 61 K 31/57.

(22) Date de dépôt ..... 10 novembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 13-5-1983.

---

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

(72) Invention de : Roger Deraedt, Vesperto Torelli et Josette Benzoni.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Léon Petranker, Roussel-Uclaf,  
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

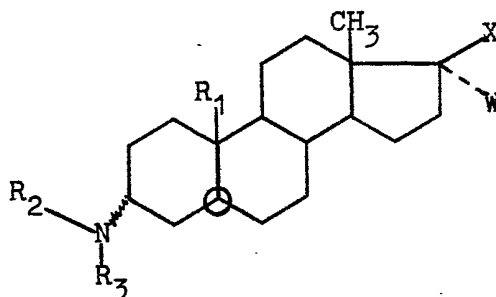
---

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans sa demande de brevet français déposée le 21 Novembre 1980 sous le numéro 80 24750, la demanderesse a décrit et revendiqué de nouveaux dérivés stéroïdes-3-amino substitués et leurs sels, le procédé de préparation, l'application à titre de médicaments  
 5 desdits dérivés, et les compositions les renfermant.

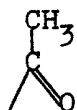
Le brevet principal a décrit plus particulièrement de nouveaux dérivés stéroïdes-3-amino substitués, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale . :

10

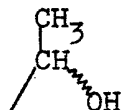


I

dans laquelle W représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou, ensemble avec X, représente un radical éthylidène X représente un radical éthyle ou un groupement



ou



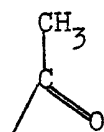
ou, ensemble avec W, un radical éthylidène-

- 15 ne, les traits ondulés signifient que le radical correspondant se trouve dans l'une ou l'autre des configurations  $\alpha$  et  $\beta$ ,  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone ou hydroxy alcoyle renfermant de 2 à 5  
 20 atomes de carbone et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou hydroxy-alcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical acyle ou alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, ou un radical dérivé d'un acide  $\alpha$ -aminé ou d'un peptide comprenant  
 25 2 ou 3 acides  $\alpha$ -aminés, étant entendu que :

- d'une part l'un au moins de  $R_2$  et  $R_3$  ne représente pas un atome d'hydrogène,

- d'autre part :

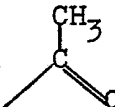
- 1) lorsque à la fois  $R_1$  représente un radical méthyle, W et  $R_2$   
 30 représentent un atome d'hydrogène et X représente le radical



, dans ce cas  $R_3$  ne peut pas représenter un radical

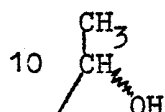
méthyle, acétyle ou un reste dérivé d'un acide amino carboxylique,

- ii) lorsque à la fois  $R_1$  représente un radical méthyle W représente un atome d'hydrogène,  $R_2$  représente un radical méthyle

et X représente le radical , dans ce cas,  $R_3$  ne peut

pas représenter un radical méthyle ou acétyle,

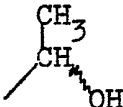
iii) lorsque à la fois  $R_1$  représente un radical méthyle,  $R_2$  et W représentent un atome d'hydrogène, X représente un groupement



dont l'hydroxyle est de configuration (S) et le

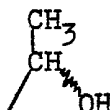
radical amino est en position  $3\alpha$ , dans ce cas,  $R_3$  ne peut pas représenter un radical méthyle,

iiii) lorsque W représente un atome d'hydrogène, X représente

un groupement  et le radical amino est en position

- 15  $3\alpha$ , dans ce cas, l'un au moins des substituants  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ne représente pas un radical méthyle et,

iiiiii) lorsque à la fois,  $R_2$  et W représentent un atome d'hydrogène,  $R_1$  représente un radical méthyle X représente un groupement

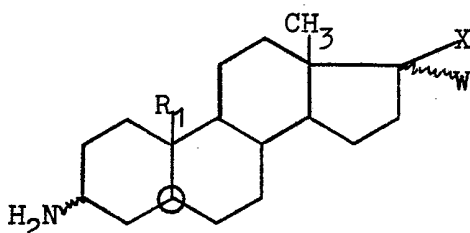


dont l'hydroxyle est de configuration (R) et le radi-

- 20 cal amino est en position  $3\alpha$ , dans ce cas,  $R_3$  ne représente pas un radical éthoxycarbonyle.

Le brevet principal a revendiqué également un procédé de préparation des dérivés stéroïdes-3-amino substitués répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que de leurs sels, ledit procédé étant

25 caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule II :

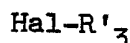


II

dans laquelle le trait ondulé, W, X, et  $R_1$  ont la signification déjà indiquée,

- soit avec un halogénure de formule III :

5



III

dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, et  $R'_3$  représente un radical acyle ou alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule I dans laquelle  $R_2$  représente un atome d'hydrogène

10  $R_3$  représente un radical acyle ou alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, et W, X,  $R_1$  et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, produit de formule I que l'on isole et salifie si désiré,

- soit avec un  $\alpha$ -amino acide ou un peptide comprenant 2 ou 3

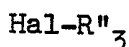
15 acides  $\alpha$ -aminés dont la fonction amine est protégée par un groupement facilement clivable notamment par hydrolyse acide, puis traite de façon à éliminer le groupement protecteur, pour obtenir un produit de formule I dans laquelle  $R_2$  représente un atome d'hydrogène,  $R_3$  représente un radical dérivé d'un acide

20  $\alpha$ -aminé ou d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides  $\alpha$ -aminés, et W, X,  $R_1$  et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré,

- soit avec un halogénure d'alcoyle  $C_1-C_5$  ou d'hydroxyalcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone et dont l'halogène est un

25 atome de chlore, de brome ou d'iode, pour obtenir un produit de formule I dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou hydroxy alcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone et W, X,  $R_1$  et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée,

30 produit de formule I que ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien, dans le cas où  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, l'on fait réagir ledit produit de formule I avec un halogénure de formule IV :



IV

35 dans laquelle  $R''_3$  représente un radical alcoyle renfermant de 1

à 5 atomes de carbone ou hydroxy alcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone ou acyle ou alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone et Hal a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule I dans laquelle  $R_2$  représente un radical alcoyle  $C_1-C_5$  ou hydroxyalcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone,  $R_3$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou hydroxy alcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone ou acyle ou acyloxy renfermant de 2 à 8 atomes de carbone et W, X,  $R_1$  et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré, ou bien encore dans le cas où  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, l'on fait réagir ledit produit de formule I avec un  $\alpha$ -amino acide ou un peptide comprenant 2 ou 3 acides aminés dont la fonction amine est protégée par un groupement facilement clivable notamment par hydrolyse acide, puis traite de façon à éliminer le groupement protecteur pour obtenir un produit de formule I dans laquelle  $R_2$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou hydroxy alcoyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone,  $R_3$  représente un radical dérivé d'un acide  $\alpha$ -aminé ou d'un peptide comprenant 2 ou 3 acides  $\alpha$ -aminé et W, X,  $R_1$  et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré.

Le brevet principal a encore revendiqué l'application à titre de médicaments des dérivés répondant à la formule générale I ci-dessus, et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, un ou plusieurs des dérivés de formule générale I et/ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente demande de certificat d'addition a pour objet d'illustrer par de nouveaux exemples, l'invention décrite au brevet principal.

Elle concerne plus particulièrement des dérivés stéroïdes 3-amino substitués, répondant à la formule I de la revendication 1 du brevet principal dont les noms suivent :

- 35 - le 2(S)2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/  
propanamide,
- le 2(R) 2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/  
propanamide,
- le 20(S) 3 $\alpha$ -éthylamino-5 $\alpha$ -prégnan-20-ol,
- 40 - le 2-amino-N-éthyl-N-/(20S)20-hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/acétamide,
- le (20S)-3 $\alpha$ -/(2-hydroxyéthyl)amino/5 $\alpha$ -prégnan-20-ol,

- 1' $\alpha$ -diméthylamino N-/(20S)20-hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/acétamide,

et leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

Ces dérivés peuvent être préparés par le procédé décrit  
5 dans la demande de brevet principal, et ci-dessus rappelé.

Des exemples d'une telle préparation sont donnés ci-après dans la partie expérimentale.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlor  
10 hydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane ou éthanesulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène  
15 ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Parmi les dérivés préférés de l'invention, on retient plus particulièrement les produits décrits dans les exemples.

Comme indiqué dans la demande principale, les sels d'addition des dérivés de formule I précités peuvent être préparés selon les  
20 méthodes classiques, par exemple en faisant réagir en proportions sensiblement stoechiométriques, un acide minéral ou organique avec lesdits dérivés.

Les dérivés objet de la présente demande de 1er certificat d'addition de même que ceux de la demande de brevet principal,  
25 possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont doués, notamment, de propriétés immuno-thérapeutiques. Ils sont en particulier capable de stimuler les défenses immunitaires.

Ces propriétés justifient l'utilisation des nouveaux dérivés stéroïdes-3-amino substitués et de leurs sels à titre de médicaments.  
30

La présente demande a ainsi, également pour objet l'application à titre de médicaments, des nouveaux dérivés stéroïdes-3-amino substitués de formule I, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

35 Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient, notamment, les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les produits décrits dans les exemples.

Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi, par exemple, dans le traitement des maladies autoimmunes résultant d'une déficience en certains lymphocytes, qu'il s'agisse  
40 de maladies du tissu conjonctif non spécifiques d'un organe

comme par exemple l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou qu'il s'agisse de maladies spécifiques d'un organe comme la thyroïdite, le pemphigus ou l'anémie hémolytique.

Les médicaments selon l'invention peuvent être ainsi utilisés  
5 comme traitement adjuvant de l'antibiothérapie et de la chimiothérapie anti-cancéreuse.

La dose usuelle, variable selon le dérivé utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 10 mg à 1 g par jour, par voie orale chez l'homme pour le dérivé  
10 de l'exemple 1 utilisé comme adjuvant d'antibiothérapie.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

15 A titre de médicaments, les dérivés objet de la présente demande, et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être par exemple,  
20 solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les  
25 principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffi-  
30 niques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Il va être donné maintenant des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

35 EXEMPLE 1 : chlorhydrate de (2S)2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/ propanamide.

Stade A : (2S) 2-/(1,1-diméthyl éthoxy)carbonyl amino/ N-/(20S) 20-hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/ N-méthyl propanamide.

On dissout sous atmosphère inerte 1,3 g de (20S)3 $\alpha$ -méthyl  
40 amino-5 $\alpha$ -prégnan-20-ol décrit par R. Goutarel et Coll. dans

Bull. Soc. (1963) p. 1324, dans 13 cm<sup>3</sup> de chloroforme, ajoute 2,35 cm<sup>3</sup> de n-tributylamine, 593 mg de BOC-L-alanine et 800 mg d'iodure de 2-chloro-1-méthyl pyridinium, agite pendant 20 minutes, ajoute de nouveau 2,35 cm<sup>3</sup> de tributylamine, 593 mg de BOC-L-alanine, et 800 mg d'iodure de 2-chloro-1-méthyl pyridinium, agite encore pendant 1 heure 20 minutes, dilue avec de l'éther, lave par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, puis à l'eau, sèche, amène à sec à 60° C sous pression réduite, obtient 3,2 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1), amène à sec, sèche à 60° C sous pression réduite et obtient 1,9 g du produit attendu. F° = 145° C puis 160° C.

Stade B : chlorhydrate de (2S) 2-amino N-méthyl N-/(20S) 20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/ propanamide.

On dissout sous atmosphère inerte 2,28 g du produit obtenu ci-dessus dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 cm<sup>3</sup> de nitrométhane, fait barboter de l'acide chlorhydrique pendant 10 minutes à 15-20° C, concentre à sec à 30° C sous pression réduite, recristallise dans l'éthanol et obtient 1,55 g du produit attendu. F° > 270° C.

EXEMPLE 2 : chlorhydrate de 2(R)2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/ propanamide.

On fait réagir le (20S) 3α-méthylamino-5α-prégnan-20-ol avec la Boc-D-Alanine suivant un procédé analogue à celui décrit à l'exemple 1 pour obtenir le produit attendu. (sublimation vers 260° C).

EXEMPLE 3 : chlorhydrate de 20(S)3α-éthylamino 5α-prégnan-20-ol.

On fait réagir le (20S)3α-amino 5α-prégnan-20-ol avec l'iodure d'éthyle en présence de carbonate de sodium, pour obtenir la base du produit attendu ; F = 129°C après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Formation de chlorhydrate : on prépare le chlorhydrate par addition d'acétate d'éthyle chlorhydrique et obtient le produit attendu ; F > 270° C.

EXEMPLE 4 : chlorhydrate de 2-amino-N-éthyl-N-/(20S)20-hydroxy 5α-prégnan-3α-yl/acétamide.

On fait réagir la base du produit de l'exemple 3 avec la BOC-L-Glycine suivant un procédé analogue à celui décrit à l'exemple 1, pour obtenir le produit attendu ; F ≈ 230° C.

EXEMPLE 5 : chlorhydrate de (20S)-3 $\alpha$ -/(2-hydroxyéthyl)amino/5 $\alpha$ -prégnan-20-ol.

On chauffe au reflux pendant 24 heures sous atmosphère inerte 7 g de (20S) 3 $\alpha$ -amino(5 $\alpha$ )prégnan 20-ol (ou funtumidine) et 6,6 cm<sup>3</sup> de 2-/2'-(bromo-éthoxy)/ tétrahydro pyranne dans 100 cm<sup>3</sup> de dioxane en présence de 7 g de carbonate de sodium. On refroidit à température ambiante, dilue à l'eau, extrait à l'éther, sèche, distille à sec sous pression réduite, purifie par chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique 85-5-10) et recueille 7,7 g d'huile jaune.

Hydrolyse du groupement protecteur.

On dissout 3 g du produit ci-dessus dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite au reflux pendant 1 heure et trente minutes, refroidit, verse sur 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de bicarbonate de sodium, glace pendant 15 mn, essore lave à l'eau sèche à 40° C sous pression réduite, et obtient 2,2 g de base du produit attendu, que l'on recristallise dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle. F  $\approx$  215° C

Formation du chlorhydrate.

On dissout 1,5 g de la base ci-dessus dans 40 cm<sup>3</sup> de méthanol ajoute une solution 1,6 N d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle jusqu'à pH acide, puis 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, concentre sous pression réduite, essore, sèche à 40° C sous pression réduite et obtient 1,5 g du produit attendu. F > 260° C.

EXEMPLE 6 :  $\alpha$ -diméthylamino N-/(20S)20-hydroxy 5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/acétamide.

On opère comme indiqué au stade A de l'exemple 1, en utilisant 2,55 g de (20S) 3 $\alpha$ -amino 5 $\alpha$ -prégnan-20-ol et 3,35 g de chlorhydrate de N,N-diméthyl glycine. On obtient 4 g de produit brut renfermant le dérivé O,N-disubstitué. Par saponification par la soude dans le méthanol, on obtient 2,23 g de produit attendu. F = 206° C.

$\alpha_D = + 29^\circ \pm 1^\circ$  (C = 1 % CHCl<sub>3</sub>).

EXEMPLE 7 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- chlorhydrate de 2(S)2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-3 $\alpha$ -yl/propanamide ..... 25 mg ;
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..... 100 mg.

(détail de l'excipient : lactose, aminon, talc, stéarate de magnésium.)

# REVENDICATIONS

1°) Les produits de formule I de la revendication 1 du brevet principal dont les noms suivent :

- le 2(S)2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/propanamide,
- 5 - le 2(R) 2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/propanamide,
- le 20(S) 3α-éthylamino-5α-prégnan-20-ol,
- le 2-amino-N-éthyl-N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/acétamide
- le (20S)-3α-/(2-hydroxyéthyl)amino/5α-prégnan-20-ol,
- 10 - l'α-diméthylamino N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/acétamide, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides <sup>organiques</sup> minéraux ou

2°) Le chlorhydrate de 2(S)2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/ propanamide.

- 3°) Le chlorhydrate de 2(R)2-amino N-méthyl N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/propanamide.
- 15

4°) Le chlorhydrate de 20(S)3α-éthylamino-5α-prégnan-20-ol.

5°) Le chlorhydrate de 2-amino-N-éthyl-N-/(20S)20-hydroxy 5α-prégnan-3α-yl/acétamide.

- 20 6°) Le chlorhydrate de (20S)-3α-/(2-hydroxyéthyl)amino/ 5α-prégnan-20-ol.

7°) L'α-diméthylamino N-/(20S)20-hydroxy-5α-prégnan-3α-yl/acétamide.

- 8°) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués
- 25 par les nouveaux dérivés stéroïdes 3-amino substitués tels que définis par la revendication 1, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

- 9°) Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués
- par les nouveaux dérivés stéroïdes 3-amino substitués tels que
- 30 définis à l'une des revendications 2 à 7.

10°) Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 8 ou 9.