



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2670655 C 2015/07/14

(11)(21) **2 670 655**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2007/12/11
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2008/07/31
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2015/07/14
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2009/05/26
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2007/002035
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2008/090272
(30) Priorité/Priority: 2006/12/13 (FR0610853)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07J 41/00* (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
BERNARD, DANIEL, FR;
BOUSQUET-FRANCES, JOELLE, FR;
CAZENAVE, GERARD, FR;
ODDON, GILLES, FR;
SIMONNET, ANDRE, FR
(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI-AVENTIS, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE POUR L'OBTENTION DIASTEREOSELECTIVE D'UNE AMINE PRIMAIRE CHIRALE
SUR UN STEROIDE
(54) Title: NOVEL METHOD FOR THE DIASTEREOSELECTIVE PRODUCTION OF A CHIRAL PRIMARY AMINE ON A
STEROID

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention a pour objet un procédé diastéréosélectif pour l'obtention d'une aminé primaire sur un stéroïde, consistant à réduire un oxime par le lithium dans l'ammoniac à basse température dans un mélange éther-alcool.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
31 juillet 2008 (31.07.2008)(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/090272 A3(51) Classification internationale des brevets :
C07J 41/00 (2006.01)(74) Mandataire : **LAMOUR, Claudie**; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/002035(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(22) Date de dépôt international :
11 décembre 2007 (11.12.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0610853 13 décembre 2006 (13.12.2006) FR(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
BERNARD, Daniel [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). **BOUSQUET-FRANCES, Joëlle** [FR/FR];
c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue
de France, F-75013 Paris (FR). **CAZENAVE, Gérard**
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR). **ODDON, Gilles**
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR). **SIMONNET,**
André [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, 75013 PARIS (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 27 novembre 2008(54) Title: NOVEL METHOD FOR THE DIASTEREOSELECTIVE PRODUCTION OF A CHIRAL PRIMARY AMINE ON A
STEROID(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE POUR L'OBTENTION DIASTEREOSELECTIVE D'UNE AMINE PRIMAIRE CHIRALE
SUR UN STEROÏDE(57) Abstract: The invention relates to a diastereoselective method for obtaining a primary amine on a steroid, comprising the
reduction of an oxime by lithium in ammonia at a low temperature in an ether/alcohol mixture.(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé diastéréosélectif pour l'obtention d'une aminé primaire sur un stéroïde,
consistant à réduire un oxime par le lithium dans l'ammoniac à basse température dans un mélange éther-alcool.

WO 2008/090272 A3

NOUVEAU PROCEDE POUR L'OBTENTION DIASTEREOSELECTIVE
D'UNE AMINE PRIMAIRE CHIRALE SUR UN STEROÏDE

5 La présente invention a pour objet un procédé pour l'obtention diastéréosélective d'une amine primaire sur un stéroïde.

 Le procédé selon l'invention est particulièrement intéressant car il permet le développement de nouvelles voies de synthèses de stéroïdes incluant l'obtention diastéréosélective d'amines chirales, à échelle industrielle.

10 Des voies de synthèses permettant l'introduction d'une amine primaire sur un stéroïde sont décrites. Elles impliquent généralement une réduction d'oximes substituées ou non par l'action d'agents réducteurs tels que des hydrures, le zinc dans l'acide acétique, le sodium dans un alcool. Ces procédés conduisent le plus souvent à des mélanges dans des proportions diverses d'isomères alpha et bêta de l'amine. Les
15 diastéréoisomères doivent très souvent être isolés par chromatographie préparative. Ainsi ces voies de synthèse ne permettent pas la transposition au niveau industriel.

 Parmi les documents de l'art antérieur, on peut citer plus particulièrement la demande WO 01/83512 qui décrit la préparation de stéroïdes portant un groupe amino, obtenu dans des conditions stéréosélectives, par réduction d'un groupe azido
20 de configuration appropriée, à l'aide d'un hydrure ou d'hydrogène en présence d'un catalyseur au palladium.

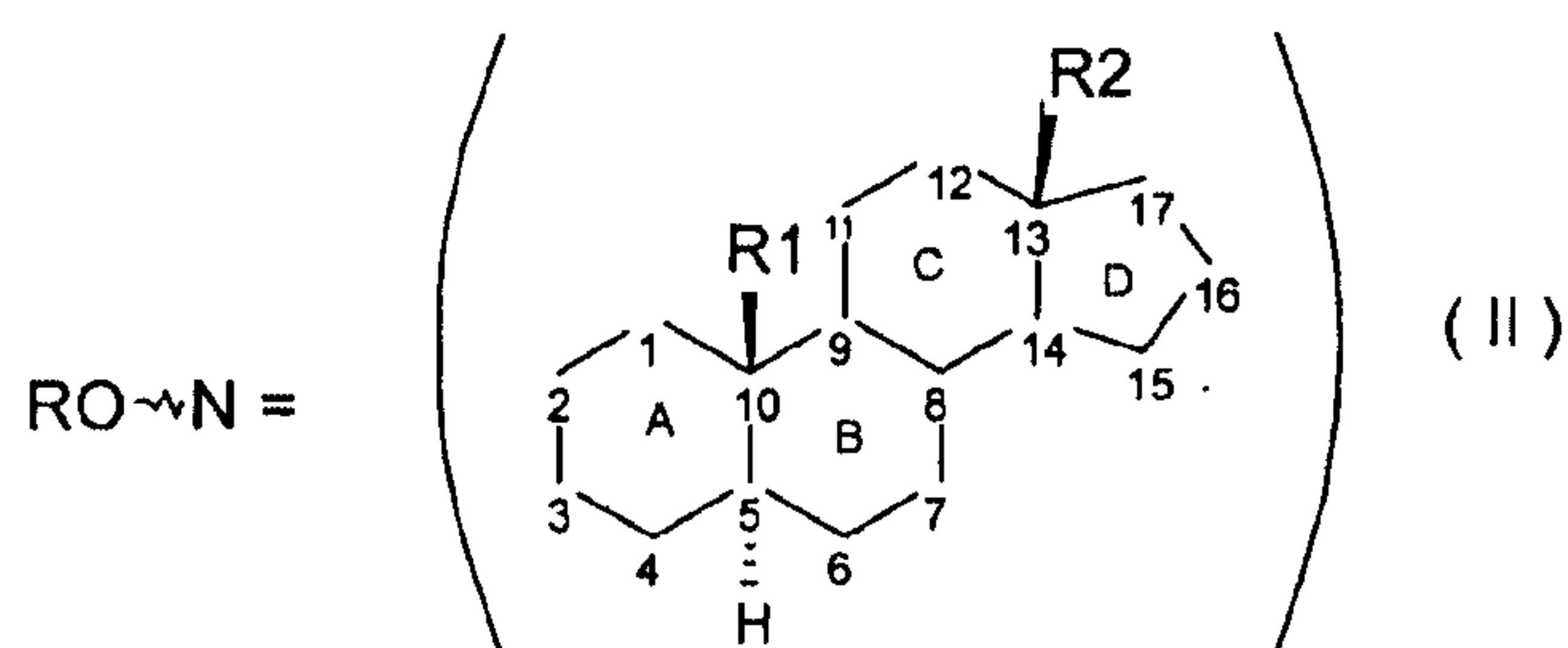
 La transposition à l'échelle industrielle de telles techniques, notamment celle mettant en œuvre un intermédiaire azido est très difficile, voire impossible suivant les sites industriels. On sait en effet que l'utilisation de la chimie des azotures à
25 l'échelle industrielle nécessite la construction d'installations spécifiques. Les azotures produisent de l'acide hydrazoïque (ou azoture d'hydrogène) en présence de traces d'acides, lequel est un gaz très toxique et très explosif. Les azotures de métaux lourds sont également très explosifs, il faut donc éviter tout contact des azotures avec des alliages contenant des métaux lourds. Ceci implique donc des mesures de sécurité
30 adaptées et lourdes pour la mise en œuvre des réactions à l'azoture de sodium.

 La publication J. Chem. Research (5) 2003, 234-235 rappelle que des 3-aminostéroïdes ont été obtenus à partir de dérivés 3-hydroxy par tosylation, formation d'azides et réduction en amines. Elle ajoute que cette méthode conduit à une inversion de la configuration en 3. Elle décrit une méthode alternative en 4 stades ne
35 provoquant pas d'inversion de configuration, consistant essentiellement à traiter une cétone en 3 par l'hydroxylamine dans la pyridine, à réduire l'oxime par le sodium dans l'isopropanol et à traiter le milieu réactionnel par l'acide acétique.

La publication Bull. Soc. Chim. 1971, n°11 p. 4072-4078 rappelle les différentes méthodes d'accès aux 3-amino stéroïdes connues à l'époque consistant à réduire des composés 3-oximino (Na-alcool, LiAlH_4 -éther/dioxanne, complexe $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$) et précise que ces méthodes ne donnent accès que difficilement aux amines primaires par suite des difficultés pour séparer le composé dérivé des mélanges complexes obtenus. Des mélanges d'isomères en 3 ainsi que des composés de dégradation/transposition sont obtenus. Deux autres méthodes plus stéréospécifiques de réduction de composés 3-oximino sont décrites, l'hydrogénation catalytique en présence de platine d'Adams et l'action du lithium dans l'éthylamine. Cette dernière conduit à un mélange d'amines majoritairement β , dont il est donc nécessaire de séparer l'isomère α , par cristallisation ou chromatographie.

La demanderesse a mis au point un nouveau procédé totalement stéréosélectif de préparation d'amines primaires stéroïdiennes au départ d'oximes, permettant une transposition aisée à l'échelle industrielle et d'application générale, dès lors que la molécule ne comporte pas par ailleurs de substitution sensible aux conditions de la réaction.

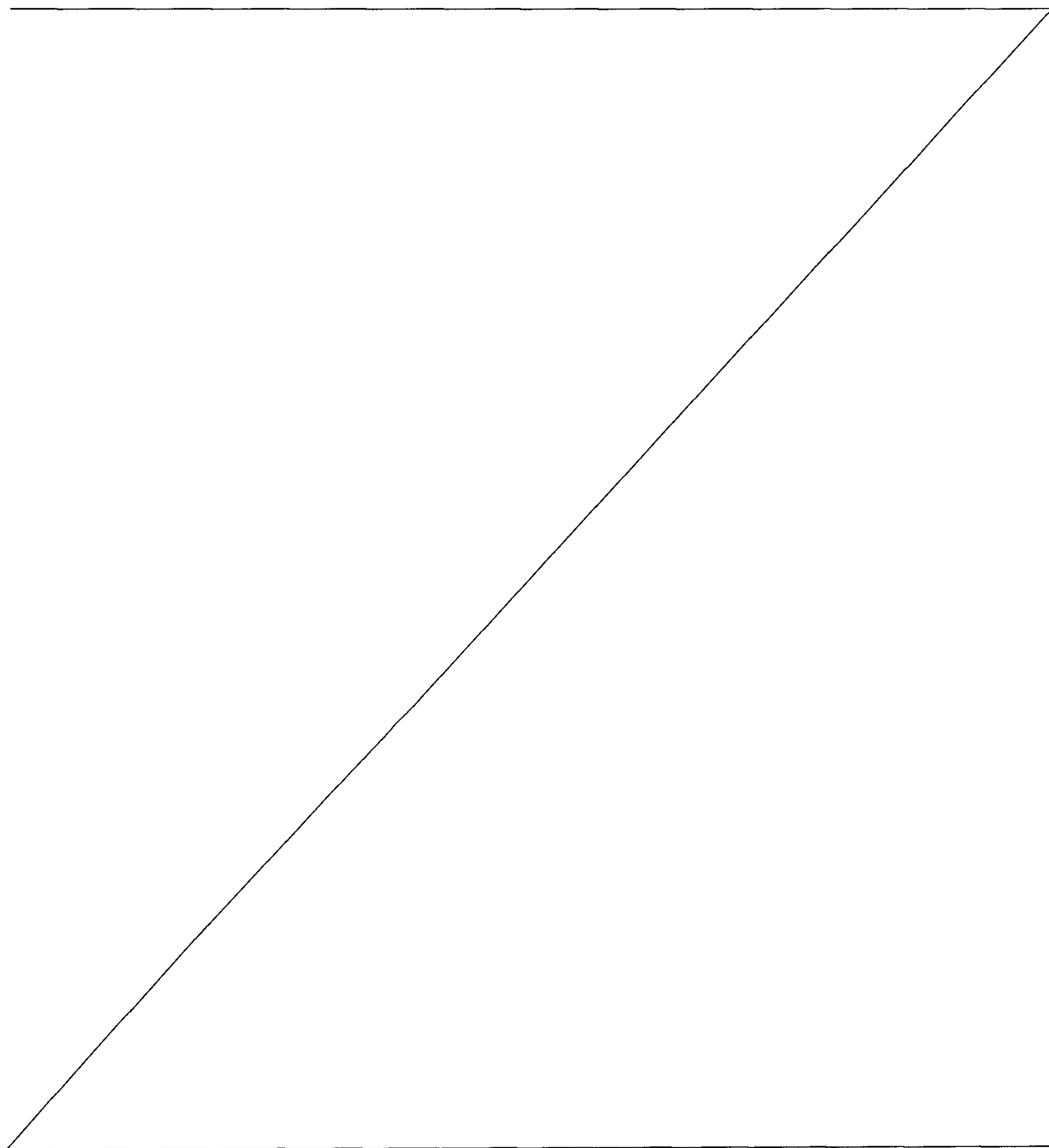
La présente invention a ainsi pour objet un procédé de préparation stéréosélectif d'amines primaires stéroïdes de configuration α ou β , en position 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sur le squelette stéroïde, caractérisé en ce que l'on traite un oxime de formule (II) :



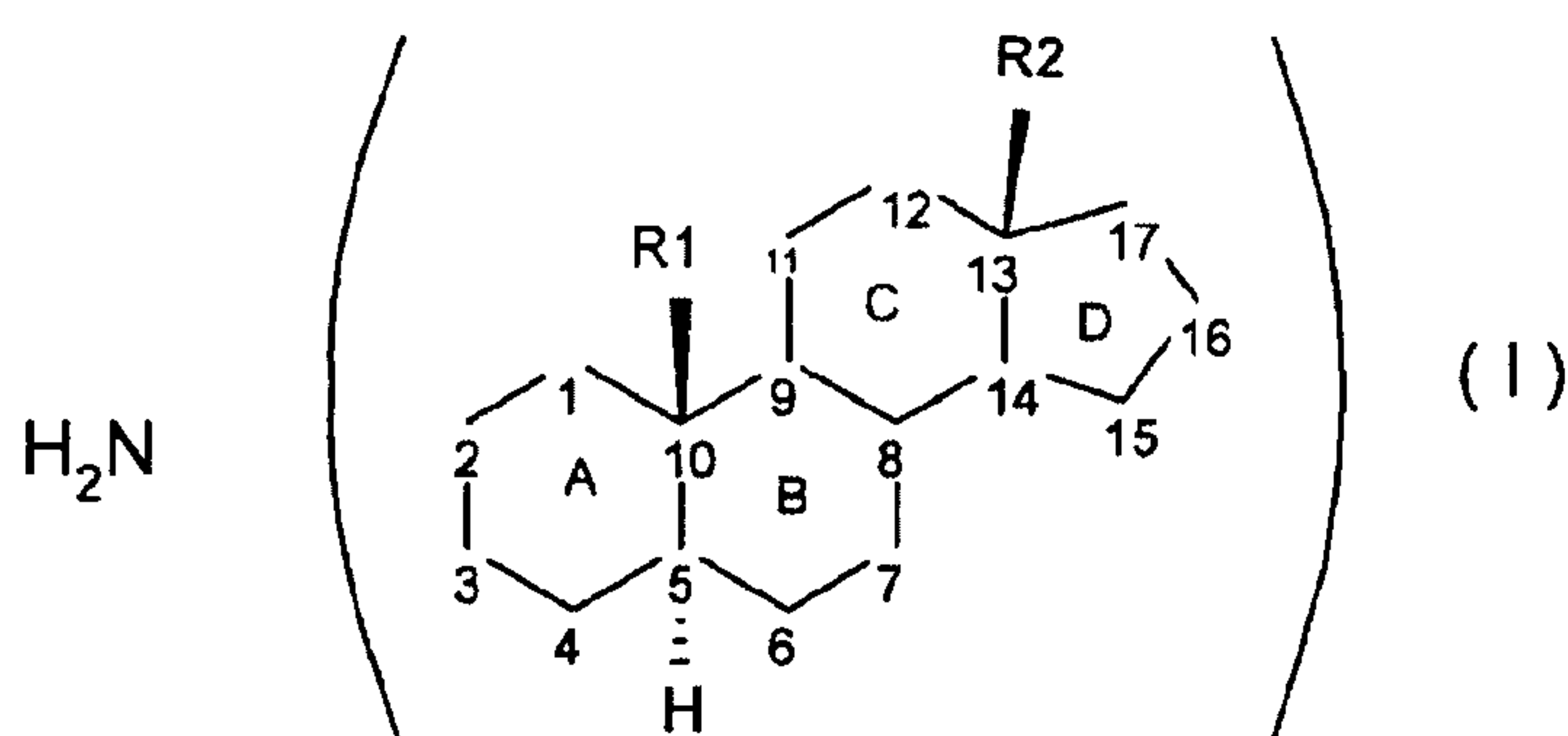
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant de 1 à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur contenant de 1 à 4 atomes de carbone, R2 représente un radical alkyle inférieur contenant de 1 à 4 atomes de carbone, la fonction oxime est

2a

située en position 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sur le squelette, lequel peut être substitué par ailleurs par un ou plusieurs groupes non sensibles aux conditions de la réaction définies ci-après, lesdits groupes étant choisis parmi un groupe hydroxyle en position 3 et/ou 17 sur le squelette, un groupe 1,5-méthylhexyle en position 17, un groupe 1,6-oxaspiro[4.5]decyle en position 16(17) et comprenant une double liaison en position 5(6) quand cela est approprié,



avec du lithium métal dans l'ammoniac liquide, où la quantité de lithium utilisé est au moins de 4 équivalents, à une température comprise entre -33°C et -90°C , dans un mélange d'un solvant de type éther et d'un alcool aliphatique, et obtient le composé attendu de formule (I) :



dans laquelle l'amine de configuration α ou β est dans la position correspondant à celle de l'oxime sur le composé de formule (II).

L'amine obtenue est en configuration équatoriale, ce qui correspond à la position thermodynamiquement la plus stable.

Les groupes sensibles aux conditions de la réaction dont il est question plus haut sont bien connus du chimiste organicien, mais comme indiqué, le procédé selon l'invention est d'application générale et en raison de la réactivité de l'oxime dans les conditions de réduction utilisées, la mise en œuvre d'une quantité déterminée de lithium avec un suivi de la réaction et une interruption de celle-ci lorsque l'oxime a disparu, permet d'éviter de toucher d'autres groupes réputés sensibles tels les groupes esters, amides, cétone, voire les substituants aromatiques, ou les doubles liaisons.

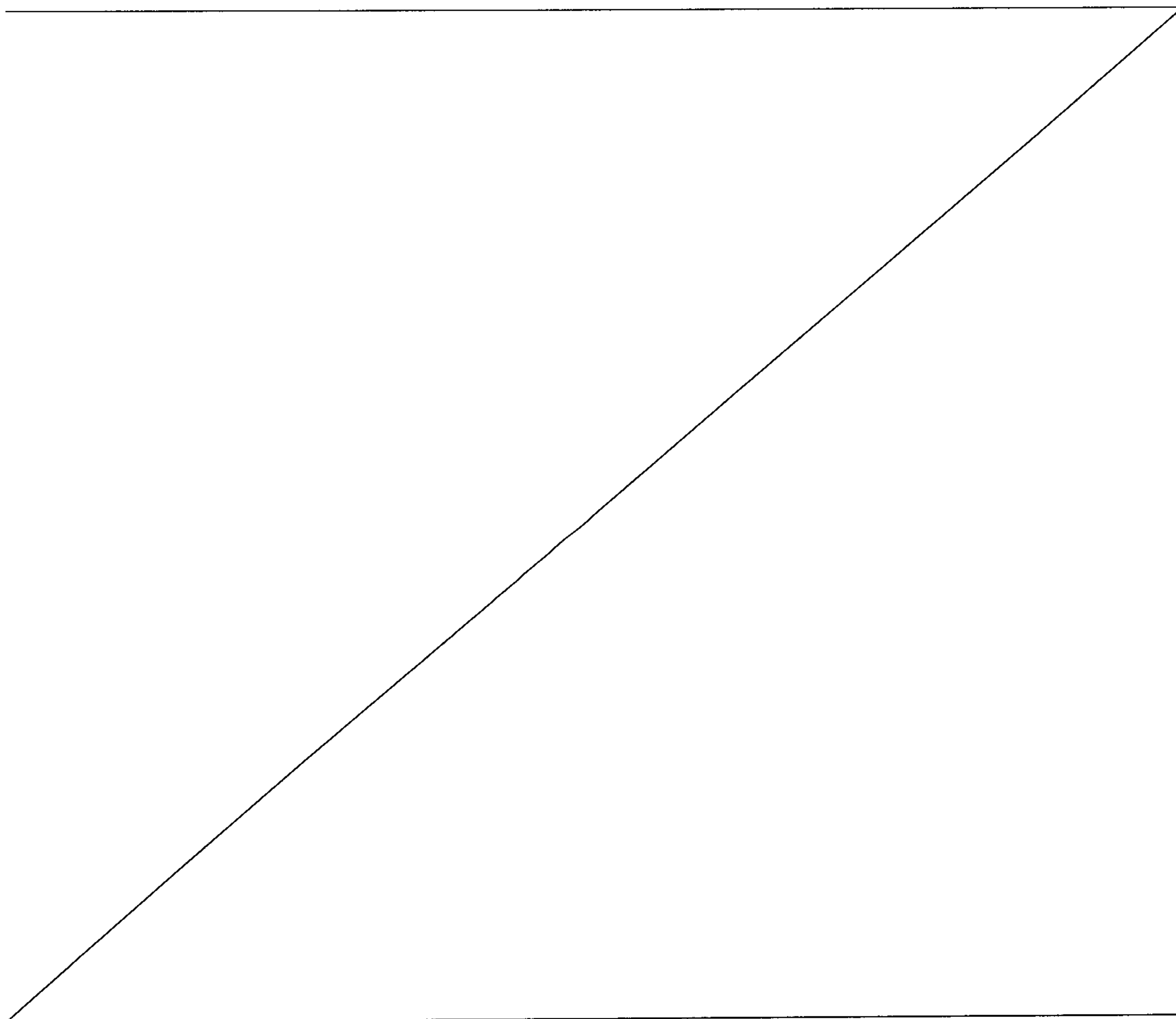
Les groupes qui ne peuvent être présents sont essentiellement les énone conjuguées.

3a

La quantité de lithium utilisée est au moins la quantité théorique minimale de 4 équivalents mais, ainsi que le sait l'homme du métier, une quantité supérieure peut être nécessaire, en particulier si la molécule renferme un ou plusieurs protons labiles, entraînant une consommation de lithium.

L'invention a notamment pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre -50°C et -80°C .

L'invention a notamment pour objet un procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que l'alcool utilisé est un alcanol renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor.



L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'alcool utilisé est un alcanol renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor.

5 L'invention a notamment pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le solvant de type éther utilisé est le tétrahydrofuranne ou le méthyltétrahydrofuranne. Toutefois, les autres éthers connus de l'homme du métier, liquides dans les conditions de la réaction, sont utilisables selon l'invention.

R peut être tout radical alkyle, aryle ou aralkyle tel que défini plus haut, mais
10 l'invention a notamment pour objet un procédé caractérisé en ce que R représente un radical méthyle, éthyle ou benzyle.

Ainsi qu'il est indiqué plus haut, le procédé de l'invention est d'application générale et celle-ci a notamment pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le squelette stéroïde mis en jeu est substitué par un ou plusieurs
15 éléments choisis dans le groupe constitué par halogène, cétone libre ou protégée, hydroxy libre ou sous forme étherifié, amino, carboxy, carboxy estérifié, imide, amide, une chaîne carbonée mono ou divalente saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique, renfermant jusqu'à 15 atomes de carbone, le cas échéant interrompue par 1 à 3 atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, et éventuellement substituée
20 par hydroxy ou cétone libre ou protégée, halogène, carboxy, carboxy estérifié et comporte, le cas échéant, une ou plusieurs doubles liaisons dans les cycles A et/ou B et/ou C et/ou D, conjuguées ou non.

Lorsque le squelette stéroïde est substitué par plusieurs éléments choisis dans le groupe défini plus haut, il peut s'agir de plusieurs fois le même élément, par exem-
25 ple halogène, cétone ou hydroxy, libre ou protégé.

Par halogène, on entend de préférence le fluor.

Par groupe hydroxy étherifié, on entend toutes protections usuelles connues du chimiste, qu'il s'agisse de la protection d'un groupe hydroxy ou de celle de deux groupes hydroxy fixés sur deux carbones adjacents du squelette.

30 On peut citer par exemple les éthers clivables tels que ceux formés avec un groupe C₍₁₋₆₎ alcoyle, notamment méthyle ou t-butyle, avec un groupe C₍₁₋₆₎ alcoyl-phényle, notamment benzyle, p-méthoxybenzyle, p-nitrobenzyle, les éthers d'allyle, trityle, méthoxyméthyle, méthoxyethoxyméthyle, éthoxyéthyle, tétrahydropyranyle, les éthers silylés, notamment les éthers de triméthyle, triéthyle ou triisopropylsilyle,
35 de t-butyldiméthylsilyle ou de diméthylarylsilyle.

On peut encore citer les esters clivables tels que ceux formés avec un groupe acétyle, benzoyle, phénylacétyle, formyle, haloacétyle, tel que choracétyle, di ou trichloracétyle, ou trifluoroacétyle.

On peut encore citer les carbonates, ainsi que les cétaux cycliques tels que
 $-O-(CH_2)_m-O-$, $-O-(CH_2)_m-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-O-CH_2-C(C_{1-4} \text{ alcoyl})_2-CH_2-O-$,
 ou encore les cétaux acycliques tels que $-(CH_3O)_2-$ ou $-(EtO)_2-$, m étant de préférence
 1, 2 ou 3

5 Par protection du groupe cétone, on entend toute protection connue du chimiste
 et notamment les cétaux et thiocétaux cités ci-dessus.

Par amino, on entend amino primaire, secondaire ou tertiaire, notamment $C_{(1-6)}$
 alcoyl ou dialcoylamino.

Par carboxy estérifié, on entend notamment un ester de $C_{(1-6)}$ alcoyle.

10 La chaîne carbonée peut être toute chaîne, connue dans le domaine stéroïde,
 notamment, alcoyle linéaire, ramifié ou cyclique, alcényle, alcynyle ou alcoylène,
 interrompu pour 1 à 3 hétéroatomes et/ou substitué comme indiqué précédemment.

Comme exemple de chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée de 1 à 12 atomes de
 carbone on peut citer notamment méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle,
 15 octyle et leurs isomères ramifiés tels que isopropyle, isobutyle, isopentyle, neo-
 pentyle, isohexyle, 3-méthylpentyle, sec-butyle, tert-butyle, tert-pentyle.

Comme exemple de chaîne alcoyle cyclique, on peut citer notamment cyclo-
 propyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ou cyclooctyle, éven-
 tuellement substitué, par exemple par un groupement alcoyle renfermant 1 à 4
 20 atomes de carbone.

Comme exemple de chaîne alcényle, on peut citer notamment vinyle, allyle ou
 butényle.

Comme exemple de chaîne alcynyle, on peut citer notamment éthyne ou
 propargyle.

25 Comme exemple de chaîne alcoylène, on peut citer notamment méthylène ou
 toute chaîne divalente dérivée des alcoyles ci-dessus. Cette chaîne peut, le cas
 échéant, être fixée sur deux carbones adjacents du squelette et également former un
 système bicyclique.

Lorsque les cycles renferment une ou plusieurs doubles liaisons, celles-ci sont
 30 notamment en position 1(2), 3(4), 1,3, 5, 5(6), 6(7), 9(11), 15(16) ou 16(17).

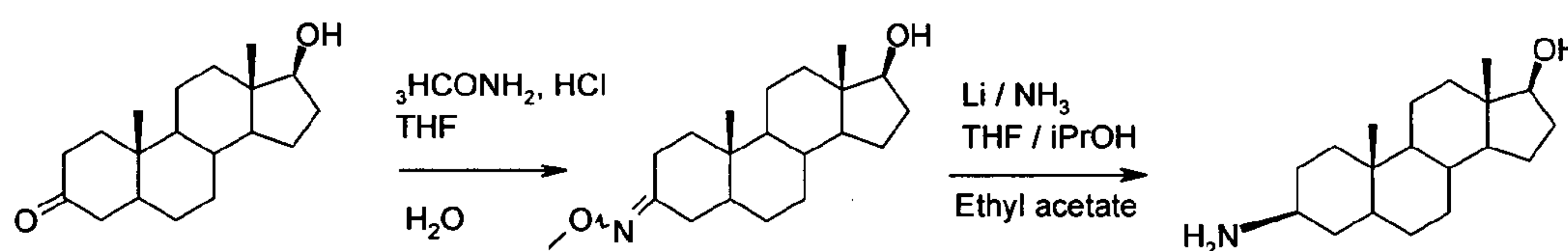
L'invention a notamment pour objet un procédé tel que défini précédemment,
 caractérisé en ce que lorsque le stéroïde est substitué par une chaîne alcoylène, celle-
 ci n'est pas un méthylène en 17.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le squelette du stéroïde mis en jeu est substitué par un ou plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par fluor, cétone libre ou protégée, hydroxy libre ou protégé, amino, éther, amide, imide, les chaînes alcoyle, alcényle, alcynyle et alcoylène telles que définies plus haut, et comporte, le cas échéant, une ou plusieurs doubles liaisons dans les cycles A et/ou B et/ou C et/ou D, conjuguées ou non.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le squelette du stéroïde mis en jeu est substitué par un ou plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par cétone libre ou protégée, hydroxy libre ou protégé et une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, et comporte, le cas échéant, une ou deux doubles liaisons dans les cycles A et/ou B et/ou C et/ou D.

La présente invention est illustrée par les exemples qui suivent :

Exemple 1 : Synthèse de la 3-β amino stanolone



Préparation de 3-Z,E-méthyl oxime de stanolone

30g de Stanolone sont dissous dans 120 ml de tétrahydrofuranne, à température ambiante. On ajoute 21.54ml de triéthylamine (1.5éq) et 18.8 ml de soude aqueuse à 32% m/m (2éq) à cette solution, à 20°C. On ajoute sous vive agitation 47.6 ml de chlorhydrate de méthylhydroxylamine en solution aqueuse à 31 % m/m (1.9éq). On agite 3h à 20°C puis 2h à 60°C la solution biphasique et vérifie la fin de réaction par CCM. On distille sous vide à 60°C, en gardant un volume réactionnel constant par ajout d'eau, jusqu'à ce que l'indice de réfraction du distillat soit celui de l'eau.

Le produit cristallise pendant l'échange de solvants. On agite 16h à 20°C puis on ajoute 180 ml d'eau à la suspension, à 20°C. On agite 30 minutes à cette température, puis on essore le solide et le lave à l'eau. On sèche le produit à 40°C pendant 18h.

On obtient 33.3g de 3-Z,E-méthyl oxime de stanolone (rdt = 100%).

Spectre de R.M.N.: 1H à 300 MHz, DMSO d6 référencé à 2,52 ppm. δ en ppm.
Mélange 50/50 des isomères Z et E

δ ^1H obs. (ppm)	Multiplicité J (en Hz)
0.59-0.70	m, 1H
0.65	s, 3H
0.75-1.43	m, 11.5H
0.86	s, 3H
1.43-2.08	m, 8H
2.16	m, 0.5H
2.76	dd, 0.5H (J=15.4 et 3.4)
2.98	m, 0.5H
3.44	m, 1H
3.69	S large, 3H
4.41	d, (1H J=4.8)

Spectre de masse : Electro Spray Ionisation en mode Positif.

$\text{MH}^+ = (m/z) = 320$

3- β -aminostanolone

- 5 20g de 3-Z,E-méthyl oxime de stanolone sont mis en suspension dans 200ml de tétrahydrofuranne et 25ml d'isopropanol. On ajoute cette suspension sur 100ml d'ammoniac liquide à -50°C. On refroidit à -70°C et ajoute 1.942g de lithium (4.47éq) en granules, en 9 fractions. On maintient sous agitation pendant 1 heure, puis on traite la réaction par ajout de 16.7g de chlorure d'ammonium (5éq). On laisse
10 ensuite la suspension se réchauffer à température ambiante, ajoute à 20°C 40ml d'eau puis distille sous vide à 60°C, en gardant un volume réactionnel constant par ajout régulier d'eau, jusqu'à ce que l'indice de réfraction du distillat soit proche de celui de l'eau. La suspension aqueuse est refroidie à 20°C et extraite par 200ml de chlorure de méthylène. On filtre un insoluble et on évapore à sec la phase organique. On obtient
15 6.95g d'extrait sec.

D'autre part, l'insoluble est repris dans 700ml de chlorure de méthylène et 550ml d'eau et le pH est ajusté à 12.5 par l'introduction de 2 ml de soude aqueuse à 32% m/m. La phase organique est évaporée à sec et on obtient 10.4g de produit supplémentaire. Les 2 produits sont regroupés, soit 17.35g, rendement = 95.1%

- 20 5g de ce produit sont mis en suspension dans 150ml d'acétate d'éthyle pendant 1h à 20°C, le produit est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle.

On obtient 2.5g de 3- β -amino stanolone pure.

Spectre de R.M.N. : ^1H à 400 MHz, CDCl_3 d1 référencé à 7,27 ppm.

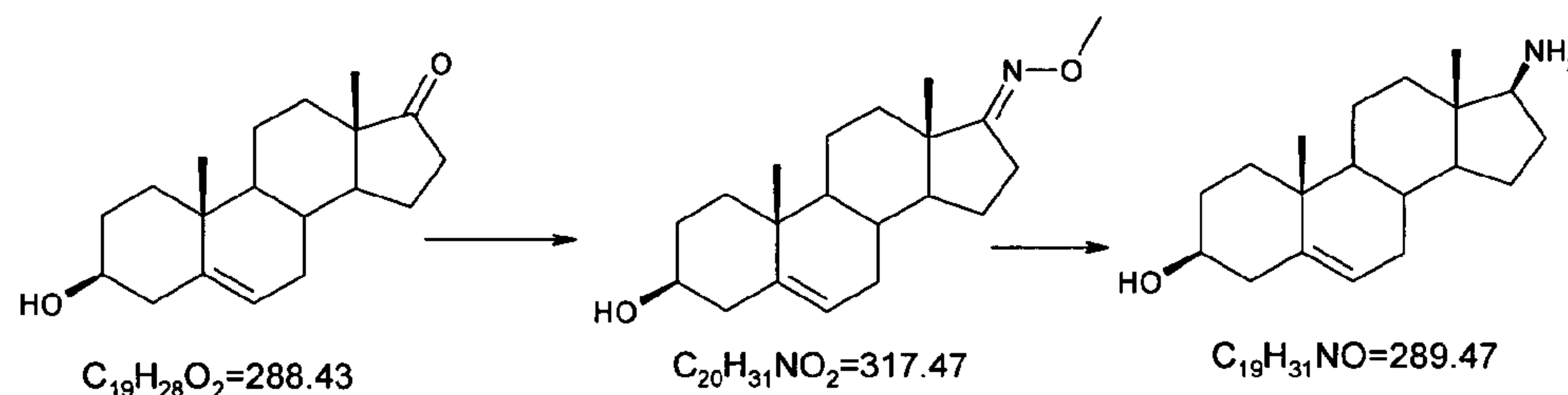
δ ^1H obs. (ppm)	Multiplicité J (en Hz)	δ ^1H obs. (ppm)	Multiplicité J (en Hz)
0.64	m, 1H	2.05	m, 1H
0.73	s, 3H	2.64	m, 1H
0.80	s, 3H	3.62	t, 1H (J=8.0)
0.87	m, 1H		
0.92-1.15	m, 5H		
1.17-1.32	m, 5H		
1.32-1.53	m, 3H		
1.53-1.62	m, 2H		
1.63-1.73	m, 3H		
1.79	dt, 1H (J=12.6 et 3.2)		

Rapport α/β de l'amine primaire = 0/100

Spectre de masse : Electro Spray Ionisation en mode Positif. MH^+ (m/z) = 292.

Exemple 2 : 17- β -amino DHEA

5



Préparation de 17-E-méthyl oxime de DHEA

50g de DHEA sont mis en solution dans 200 ml de toluène et 124 ml de pyridine (8.9éq). On ajoute à 20°C, 16.25g de chlorhydrate de méthoxylamine (pureté 98%, soit 1.1 éq.). On agite 5h à 50°C puis 48h à 30°C. On essore et lave à l'eau, puis sèche le solide sous vide.

D'autre part, on décante le filtrat et lave la phase organique avec 2 fois 500 ml d'eau. On distille la phase organique à sec sous vide. L'extrait sec et les cristaux précédemment filtrés sont mélangés ensemble. On obtient 53.07g de 17-E-méthyl oxime de DHEA, soit un rendement total de 96.4%.

Spectre de R.M.N. : 400 MHz, CDCl₃ d1.

Numéro	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicité J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Numér o	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicité J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
1	1.10 1.87	dd(J= 4.0-13.0) m	37.7	11	1.54 1.66	m m	21.2
2	1.52 1.83	m m	32.2	12	1.45 2.00	m dm(12.0)	34.4
3	3.54	tt (4.5-11.0)	72.0	13	-	-	44.1
4	2.26 2.32	ddd(1.5-11.0- 13.0) ddd(1.5-4.5- 13.0)	42.7	14	1.17	ddd(6.0-10.5- 13.0)	54.6
5	-	-	141.3	15	1.36 1.81	m m	24.0
6	5.37	d(5.5)	121.5	16	2.40 2.50	dd(8.5-19.0) ddd(1.5-9.0- 19.0)	26.4
7	1.64 2.06	m ddd(2.5-5.5- 12.0)	31.9	17	-	-	170.9
8	1.61		31.1	18-Me	0.93	s	17.5
9	1.02	m	50.7	19-Me	1.04	s	19.9
10	-	-	37.0	OMe	3.83	s	61.8

Le proton en position 3 est axial (3-bêta alcool).

5

Numéro	$\delta^1\text{H}$ obs.	$\delta^1\text{H}$ litt ΔE	$\delta^1\text{H}$ litt ΔZ	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	$\delta^{13}\text{C}$ litt ΔE	$\delta^{13}\text{C}$ litt ΔZ
18-Me	0.93	0.93	1.05	17.5	16.9	13.4
17	-	-	-	170.9	170.0	170.4
16	2.40-2.50	2.53-2.52	2.42-2.32	26.4	25.0	29.2

Obs = observé, litt = d'après la littérature

Spectre de masse : Electro Spray Ionisation en mode positif. MH⁺= 318.

10 17-β -amino DHEA

On condense 50ml d'ammoniac à -50°C et on ajoute à cette température la solution de 5g de 17-E-méthyloxime de DHEA dans 50ml de tétrahydrofurane et 7.9 ml d'isopropanol (soit 6.55éq). On ajoute à -50°C, par fractions et sous argon, 1.078g de lithium granules (soit 9.86 éq). On agite 8 heures à -50°C puis on laisse
 5 remonter la température à 20°C. Le produit cristallise en cours de remontée en température. On ajoute 50ml d'eau puis on agite la suspension 2h à 20°C puis on essore et lave à l'eau. On sèche le solide sous vide à 40°C et on obtient 4.55g de 17-β-amino DHEA, soit un rendement de 100%.

Spectre de R.M.N. : 400 MHz, CDCl₃ d1

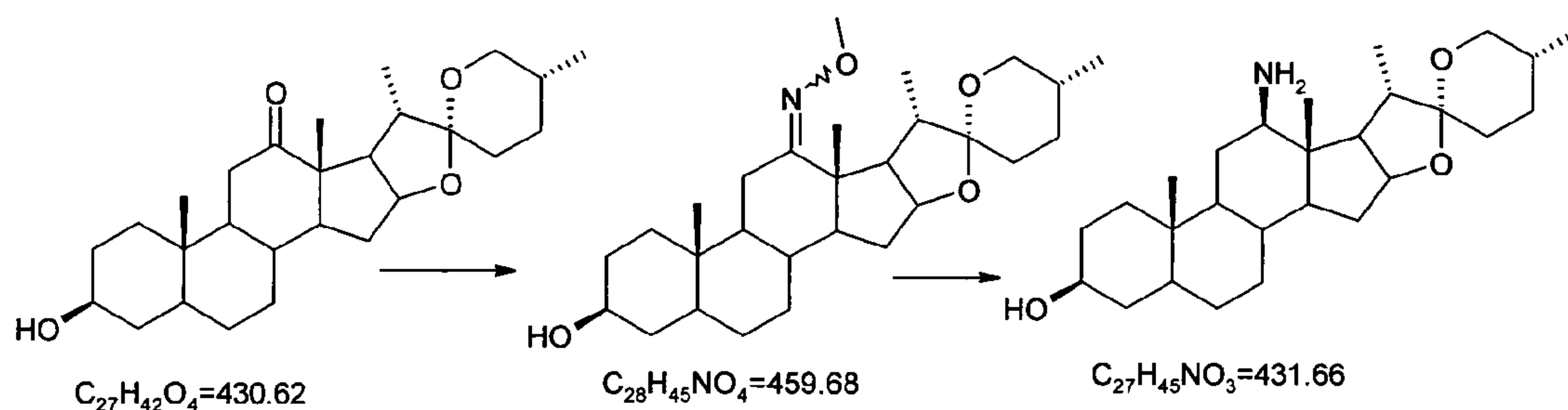
10

Numéro	δ ¹ H obs.	Multiplicité J (en Hz)	δ ¹³ C obs.	Numéro	δ ¹ H obs.	Multiplicité J (en Hz)	δ ¹³ C obs.
1	1.05 1.87	m dt(13.5-3.5)	38.5	11	1.48 1.61	m m	21.8
2	1.48 1.78	m m	32.2	12	1.01 1.83	m dt(13.0-3.5)	37.6
3	3.39	tt (5.5-11.0)	72.2	13	-	-	43.3
4	2.17 2.22	m m	43.0	14	0.98	m	54.6
5	-	-	142.1	15	1.21 1.64	dq(5.5-12.0) m	24.6
6	5.34	d (5.0)	122.1	16	1.32 1.99	ddt(2.5-9.0- 12.0) m	31.5
7	1.55 1.99	m m	32.7	17	2.60	t (9.0)	63.4
8	1.49	m	33.5	18-Me	0.69	s	11.2
9	0.95	m	51.8	19-Me	1.03	s	19.9
10	-	-	37.6				

Le proton en position 3 est alpha, donc 3-β-alcool.

Le produit 17- bêta amino est pur à 96%. α/β de l'amine primaire = 4/96

Spectre de masse : Electro Spray Ionisation en mode Positif MH⁺ = 290.

Exemple 12-β-amino Hécogénine5 Préparation de la 12-Z,E-méthyloxime Hécogénine

On dissout à 20°C, 20g d'Hécogénine dans 40ml de toluène et 15.8ml de pyridine (soit 8.9 éq). On ajoute, à 20°C, 2.03g de chlorhydrate de méthoxylamine (soit 1.1 éq). On obtient une suspension blanche que l'on agite 3h à 50°C et 15h à 30°C. On essore et lave à l'eau. On sèche le produit sous vide à 40°C. On obtient 7.05g de

10 12-Z,E-méthyloxime Hécogénine, soit un rendement de 69.5%.

Spectre de R.M.N. : 400 MHz, $CDCl_3$ d1

Spectre proton :

15

20

25

30

Numéro	δ ¹ H obs.	Multiplicité J (en Hz)	Numéro	δ ¹ H obs.	Multiplicité J (en Hz)
1	1.07 1.76	M M	15	1.40 2.07	m m
2	1.45 1.85	M M	16	4.39	m
3	3.60	tt (5.0 et 11.0)	17	2.56	dd(6.5-8.5)
4	1.32 1.58	M M	18-Me	0.95	s
5	1.13	M	19-Me	0.88	s
6	1.61 1.72	m m	20	1.86	m
7	0.91 1.75	m m	21	1.10	d(7.0)
8	1.76	m	22	-	-
9	0.87	m	23	1.34	m
10	-	-	24	1.47-1.65	m-m
11	1.65 3.16	m dd(5.0-15.0)	25	1.67	m
12	-	-	26	3.38 3.50	t(11.0) ddd(1.5-4.0- 11.0)
13	-	-	27-Me	0.80	d
14	1.35	m	OMe	3.78	s

Spectre carbone :

Numéro	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Numéro	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
1	37.0	15	31.3
2	31.8	16	80.2
3	71.3	17	56.3
4	38.5	18-Me	17.4
5	45.2	19-Me	12.3
6	32.1	20	42.7
7	32.4	21	13.6
8	32.7	22	109.6
9	54.0	23	28.8
10	36.4	24	29.3
11	21.0	25	30.7
12	163.8	26	67.3
13	47.6	27-Me	17.5
14	56.7	OMe	61.5

19-Me : 12.3 ppm (5 α). H en 3 : 3.60ppm ;(il est axial, donc α , car il sort sous
5 forme de triplet avec J = 5.0 et 11.0 Hz.

Spectre de masse : réalisée Electro Spray Ionisation en mode Positif. Présence des 2
isomères Z et E. $\text{MH}^+ = 460$.

12- β -amino Hécogénine

On condense 50ml d'ammoniac à -50°C et on ajoute à cette température la
10 solution de 5g de 17-Z,E-méthyloxime Hécogénine dans 50ml de tétrahydrofuranne
et 5.45 ml d'isopropanol (soit 6.5éq). On ajoute sous agitation et sous gaz inerte à
-50°C, par fractions et en 3 heures, 0.393g de lithium granules (soit 5.21 éq). On
maintient sous agitation pendant ... heures, puis laisse remonter la température à
20°C. On ajoute 50ml d'eau et on distille le tétrahydrofuranne sous vide. On ajoute
15 100ml d'eau et agite 24h à 20°C. On essore et lave à l'eau. On sèche le solide sous
vide à 40°C.

On obtient 4.65g de 12-bêta-amino Hécogénine, soit un rendement de 99%.

Spectre de R.M.N. : 400 MHz, CDCl₃ d1.

Spectre protons :

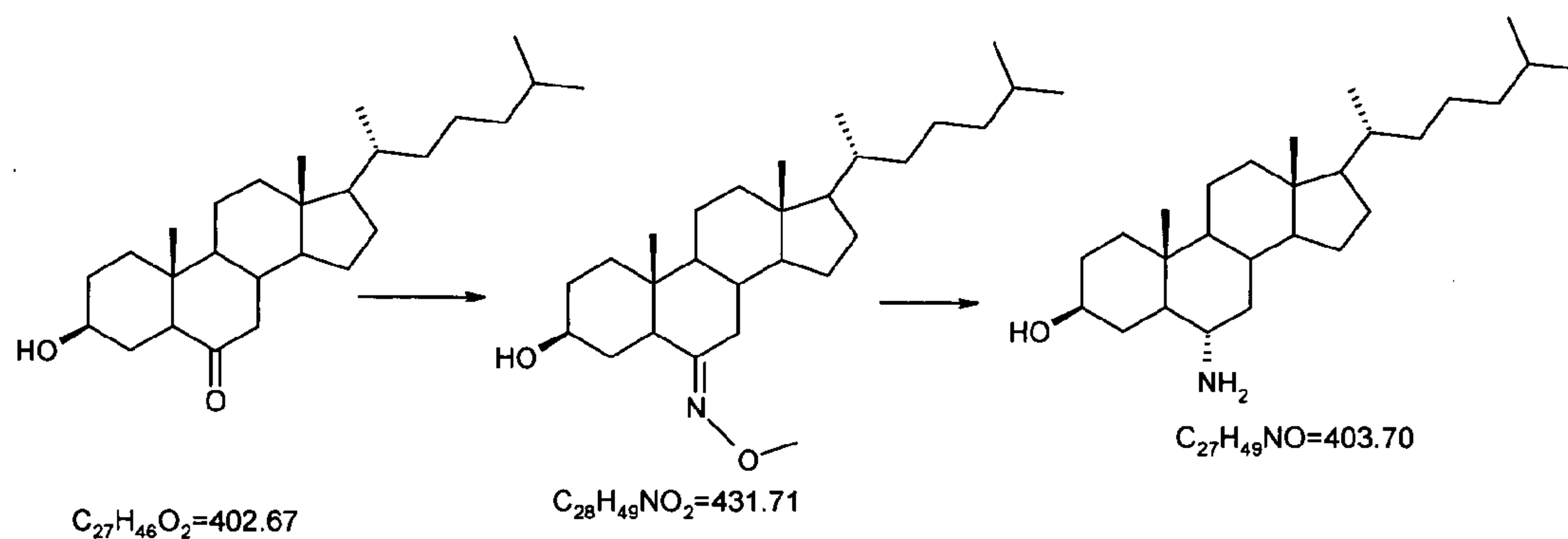
Numéro	δ ¹ H obs.	Multiplicité J (en Hz)	δ ¹³ C obs.	Numéro	δ ¹ H obs.	Multiplicité J (en Hz)	δ ¹³ C obs.
1	0.98 1.72	dt(4.0-13.0) m	37.3	15	1.37 2.02	m ddd(6.0-7.0- 12.0)	31.8
2	1.40 1.80	m m	32.0	16	4.43	ql(7.0)	81.0
3	3.59	tt (4.5 11.0)	71.5	17	1.88	m	61.8
4	1.29 1.59	m m	38.5	18-Me	0.78	s	10.9
5	1.10	m	45.2	19-Me	0.83	s	12.9
6 *	1.30 1.30	m m	29.0	20	1.88	m	42.4
7	0.88 1.69	m m	32.5	21	1.08	d(7.0)	14.9
8	1.50	m	34.7	22	-	-	109.6
9	0.78	m	54.0	23 *	1.63 1.68	m m	32.4
10	-	-	35.9	24	1.45 1.63	m-m	29.3
11	1.22 1.74	m m	30.4	25	1.63	m	30.6
12	2.58	dl(10.0)	61.1	26	3.36 3.47	t(11.0) ddd(2.0-4.0- 11.0)	67.2
13	-	-	45.3	27-Me	0.80	d (6.0)	17.6
14	1.09	m	56.2				

* : attributions pouvant être inversées.

- 5 19-Me : 12.9 ppm, ce qui est caractéristique de la série 5 α . H en 3 : 3.59ppm ; il est axial donc α , car il sort sous forme de triplet, avec J = 4.5 et 11.0 Hz.

α/β de l'amine primaire = 5/95

Spectre de masse : Electro Spray Ionisation en mode Positif MH⁺ = 432.

Exemple 4 : 6- α -amino cholestanol5 Préparation du 6-E-méthyloxime cholestanol

On dissout à 20°C, 10g de 6-oxo cholestanol (pureté 99%) dans 40ml de toluène et 17.63 ml de pyridine (soit 8.9 éq). On ajoute, à 20°C, 2.30g de chlorhydrate de méthoxylamine (1.1 éq). On obtient une suspension blanche que l'on agite 6h à 50°C et 30h à 25°C. On ajoute 40ml d'eau, décante et élimine la phase aqueuse.

10 La phase organique est reprise et lavée à l'eau. On distille la solution à sec. Le solide est mis en suspension dans 40ml de n-heptane, essoré et lavé avec 10ml de n-heptane. On sèche le produit sous vide.

On obtient 10.14g de 6-E-méthyloxime cholestanol, soit un rendement de 95.5%.

15 Spectre de RMN : $CDCl_3$; isomère ΔE (OMe cis par rapport au CH_2 en 7) ; H en 3 axial, OH en 3 est donc β (série 5 α).

Numéro	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicité J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Numéro	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicité J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
1	1.14 1.78	m dt(13.0-3.5)	36.5	18-Me	0.66	s	12.5
2	1.41 1.86	m m	31.3	19-Me	0.76	s	13.0
3	3.57	tt(4.5-11.0)	71.6	20	1.40	m	36.0
4	1.54 2.00	m m	32.2	21	0.91	d(6.5)	19.0
5	1.93	dd(2.5-12.0)	50.2	22	1.04 1.36	m m	36.7
6	-	-	159.4	23	1.14 1.34	m m	24.2
7	1.20 3.22	m dd(4.5-13.5)	30.7	24	1.14	m	40.0
8	1.51	m	36.3	25	1.54	m	28.2
9	1.13	m	57.0 ou 56.8	26 et 27	0.86 0.87	d(6.5) d(6.5)	22.9
10	-	-	43.2	OMe	3.82	s	61.7
11	1.32 1.57	m m	21.8				
12	1.14 2.02	m m	40.0				
13	-	-	49.7				
14	0.92	m	54.9				
15	1.14 1.62	m m	24.4				
16	1.25 1.85	m m	28.6				
17	1.13	m	56.8 ou 57.0				

Spectre de masse : Electro Spray Ionisation en mode Positif. $\text{MH}^+ = 432$.

6- α -amino Cholesterol

On condense 50ml d'ammoniac à -50°C et on ajoute à cette température une
 5 suspension de 5g de 6-E-méthyloxy cholestanol dans 50ml de tétrahydrofurane et
 5.80 ml d'isopropanol (soit 6.5éq). On refroidit à -65°C et on ajoute sous agitation,
 par fractions, en 5 heures, sous argon, 0.490g de lithium granules (soit 6.1 éq). On
 maintient sous agitation pendant 1 heure, puis laisse remonter la température à 20°C.

On ajoute 50ml d'eau et distille le tétrahydrofurane sous vide. On essore et lave à l'eau. On sèche le solide sous vide à 40°C et obtient un rendement de 80.2% en 6- α -amino cholestanol.

Spectre de RMN : 400MHz, méthanol deutérié.

5

Numéro	δ ^1H obs.	Multiplicité J(en Hz)	δ ^{13}C obs.	Numéro	δ ^1H obs.	Multiplicité J (en Hz)	δ ^{13}C obs.
1	1.00 1.72	m m	38.3	14	1.06	m	57.3
2	1.41 1.75	m m	31.6	15	1.19 1.40	m m	24.9
3(axial)	3.48	tt(4.5-11.0)	71.7	16	1.30 1.85	m m	29.5
4	1.16 1.98	m dt (12.0-3.5)	33.2	17	1.13	m	57.5
5	0.91	m	52.7	18-Me	0.69	s	12.4
6(axial)	2.55	dt(3.5-11.0)	49.9	19-Me	0.84	s	13.7
7	0.77 1.87	ql(12.0) dt(12.0-3.5)	42.0	20	1.39	m	36.8
8	1.49	m	35.7	21	0.93	d(7.0)	19.0
9	0.70	m	55.3	22	1.03 1.38	m m	37.1
10	-	-	36.7	23	1.13 1.64	m m	25.0
11	1.33 1.53	m m	22.1	24	1.16	m	40.7
12	1.15 2.02	m dt(12.0-3.5)	41.1	25	1.53	m	29.0
13	-	-	43.5	26 et 27	0.87 0.88	d(7.0) d(7.0)	23.0 23.0

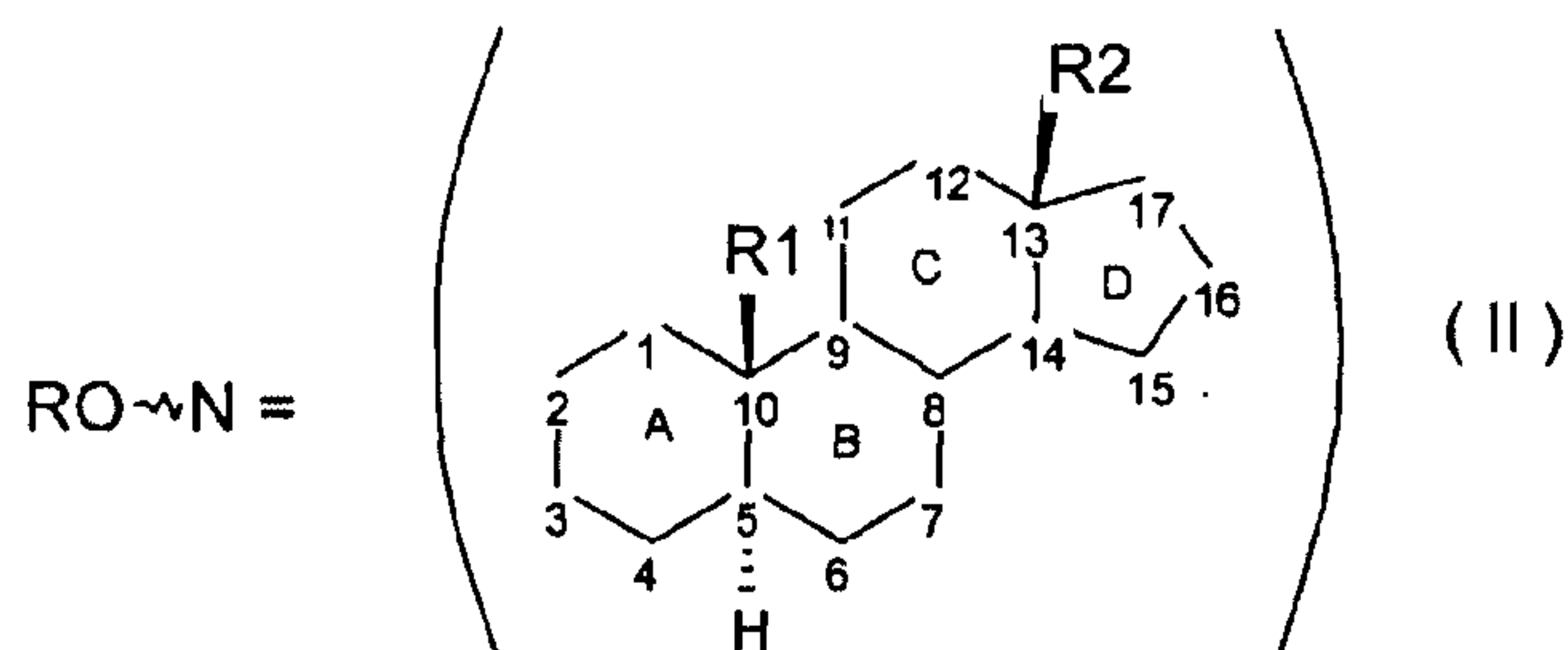
H en 3 axial, OH en 3 est β (série 5 α) .

α/β de l'amine primaire = 100/0

Spectre de masse : $\text{MH}^+ = 404$.

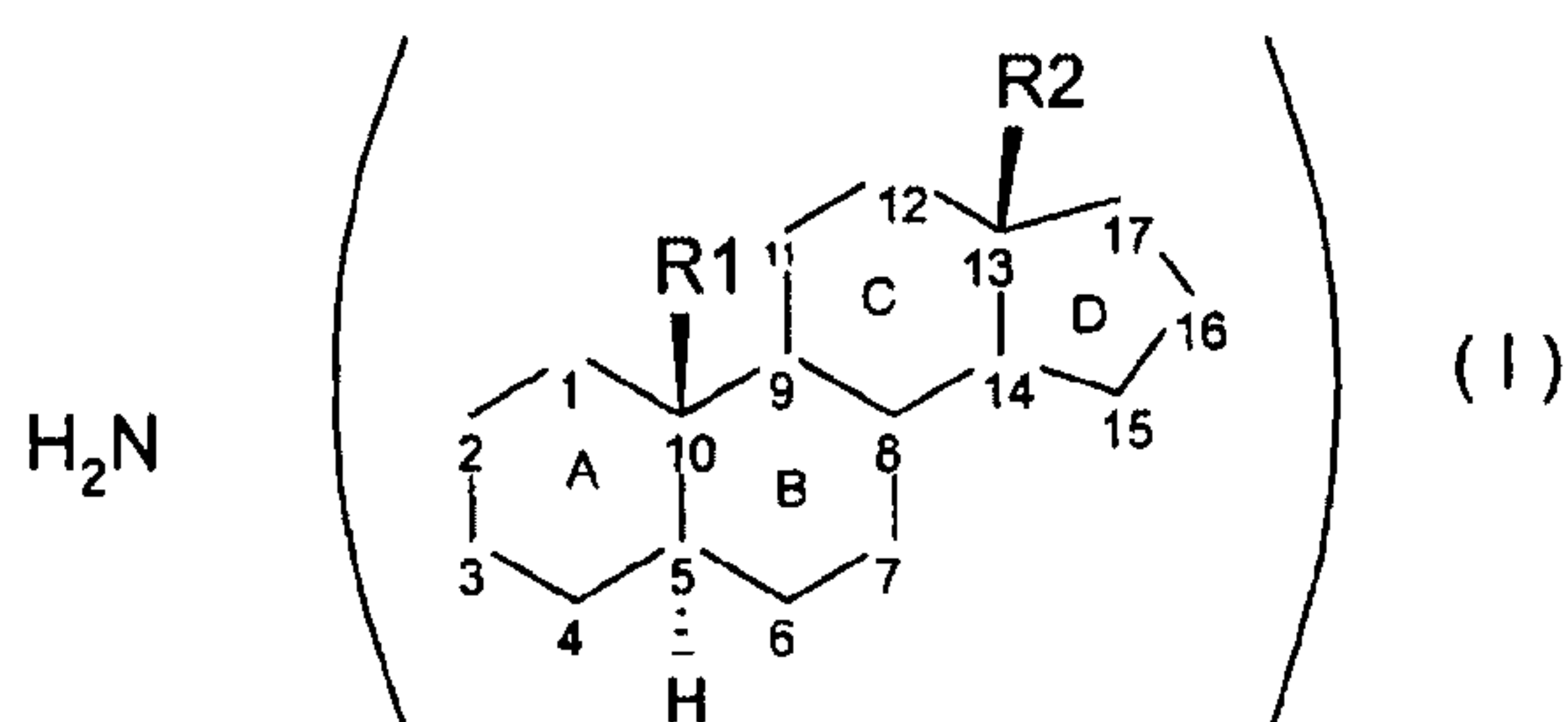
REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation stéréosélectif d'amines primaires stéroïdes de configuration α ou β , en position 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sur le squelette stéroïde, caractérisé en ce que l'on traite un oxime de formule (II) :



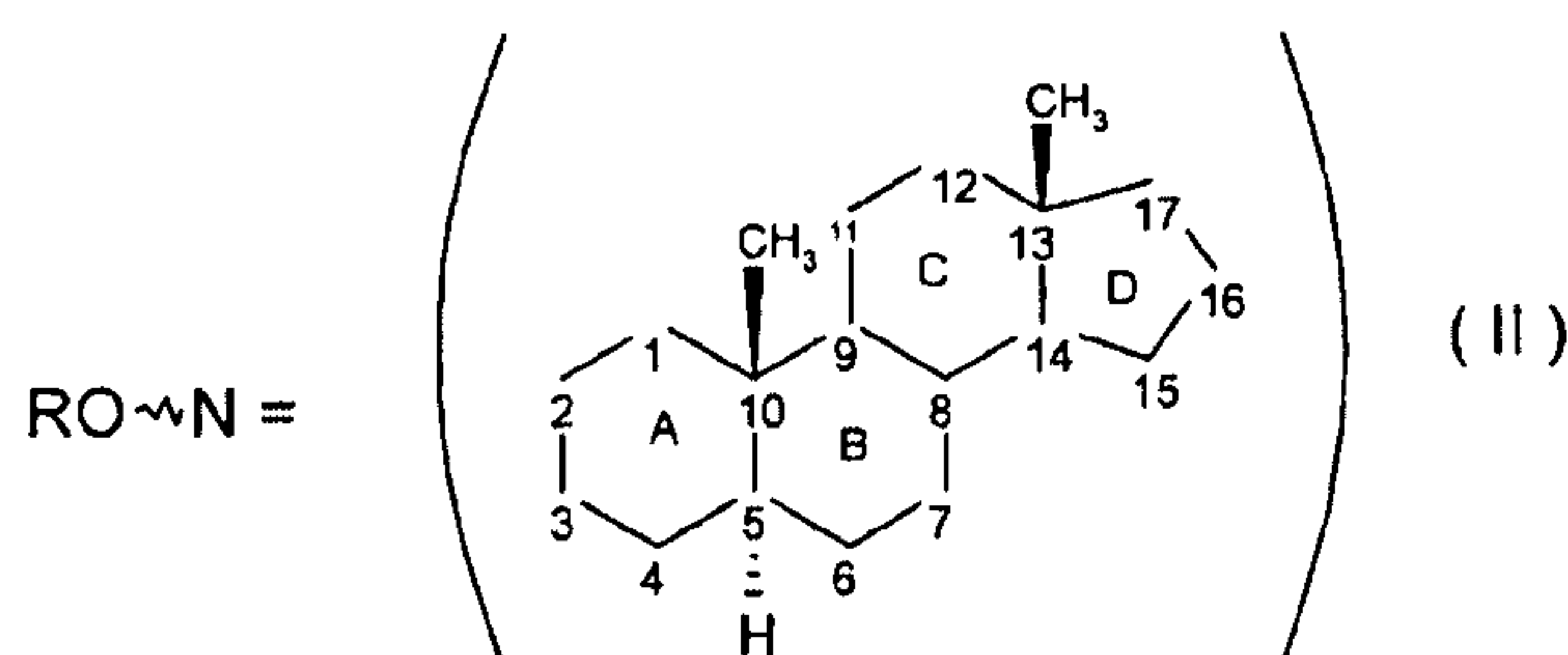
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant de 1 à 12 atomes de carbone ou un radical aryle ou aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbones, R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur contenant de 1 à 4 atomes de carbones, R2 représente un radical alkyle inférieur contenant de 1 à 4 atomes de carbone, la fonction oxime est située en position 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sur le squelette, lequel peut être substitué par ailleurs par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe hydroxyle en position 3 et/ou 17 sur le squelette, un groupe 1,5-méthylhexyle en position 17, un groupe 1,6-oxaspiro[4.5]decyle en position 16(17) et comprenant une double liaison en position 5(6) quand cela est approprié, avec du lithium métal dans l'ammoniac liquide, où la quantité de lithium utilisé est au moins de 4 équivalents, à une température comprise entre -33°C et -90°C, dans un mélange d'un solvant de type éther et d'un alcool aliphatique, et obtient le composé attendu de formule (I) :

19



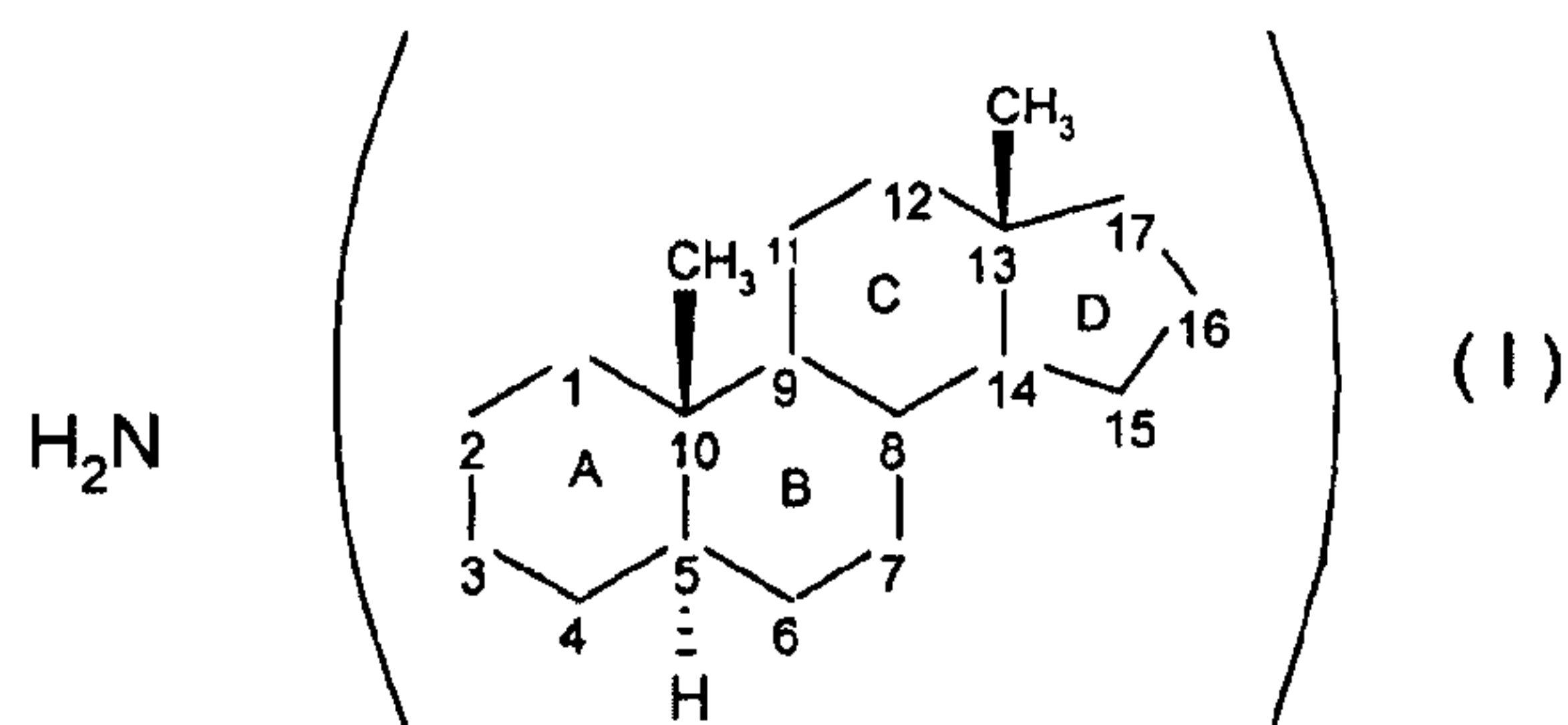
dans laquelle l'amine de configuration α ou β est dans la position correspondant à celle de l'oxime sur le composé de formule (II).

2. Procédé selon la revendication 1, de préparation stéréosélectif d'amines stéroïdes de configuration α ou β , en position 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sur le squelette stéroïde, caractérisé en ce que l'on traite un oxime de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant de 1 à 12 atomes de carbone ou un radical aryle ou aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, la fonction oxime est située en position 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ou 17 sur le squelette, lequel peut être substitué par ailleurs par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe hydroxyle en position 3 et/ou 17 sur le squelette, un groupe 1,5-méthylhexyle en position 17, un groupe 1,6-oxaspiro[4.5]decyle en position 16(17) et comprenant une double liaison en position 5(6) quand cela est approprié, avec du lithium métal dans l'ammoniac liquide, où la quantité de lithium utilisé est au moins de 4 équivalents, à une température comprise entre -33°C et -90°C , dans un mélange d'un solvant de type éther et d'un alcool aliphatique, et obtient le composé attendu de formule (I) :

20



dans laquelle l'amine de configuration α ou β est dans la position correspondant à celle de l'oxime sur le composé de formule (II).

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre -50°C et -80°C .
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'alcool utilisé est un alcanol renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'alcool utilisé est un alcanol renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le solvant de type éther utilisé est le tétrahydrofuranne ou le méthyltétrahydrofuranne.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R représente un radical méthyle, éthyle ou benzyle.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le squelette du stéroïde de formule (II) mis en jeu est substitué par un ou plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par halogène, cétone libre ou protégée, hydroxy libre ou sous forme étherifié, amino, carboxy,

carboxy estérifié, imide, une chaîne carbonée mono ou divalente saturée ou insaturée, linéaire, ramifiée ou cyclique, renfermant jusqu'à 15 atomes de carbone, le cas échéant interrompue par 1 à 3 atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, et éventuellement substituée par hydroxy ou cétone libre ou protégée, halogène, carboxy, carboxy estérifié et comporte, le cas échéant, une ou plusieurs doubles liaisons dans les cycles A et/ou B et/ou C et/ou D, conjuguées ou non.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que lorsque le stéroïde est substitué par une chaîne alcoylène, celle-ci n'est pas un méthylène en 17.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le squelette de stéroïde mis en jeu est substitué par un ou plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par fluor, cétone libre ou protégée, hydroxy libre ou protégé, amino, éther, amide, imide, les chaînes alcoyle, alcényle, alcynyle et alcoylène telles que définies dans la revendication 8 ou 9, et comporte, le cas échéant, une ou plusieurs doubles liaisons dans les cycles A et/ou B et/ou C et/ou D, conjuguées ou non.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le squelette du stéroïde mis en jeu est substitué par un ou plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par cétone libre ou protégée, hydroxy libre ou protégé et une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, et comporte, le cas échéant, une ou deux doubles liaisons dans les cycles A et/ou B et/ou C et/ou D.