

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 24749

⑭ Nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés, leurs sels, procédé et intermédiaires de préparation, application à titre de médicaments et compositions les renfermant.

⑮ Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 J 7/00; A 61 K 31/57.

⑯ Date de dépôt..... 21 novembre 1980.

⑰ ⑱ ⑲ Priorité revendiquée :

⑳ Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 21 du 28-5-1982.

㉑ Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

㉒ Invention de : Vesperto Torelli, Roger Deraedt et Lucien Nedelec.

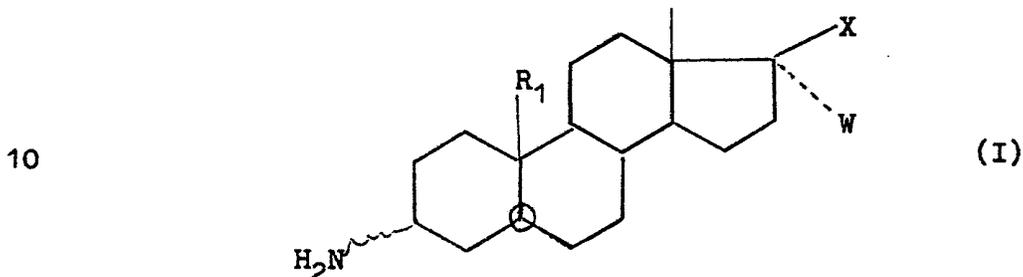
㉓ Titulaire : *Idem* ㉑

㉔ Mandataire : Hubert Fritel, Roussel-UCLAF,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

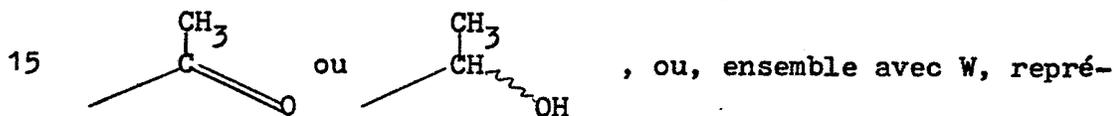
La présente invention concerne de nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés, ainsi que leurs sels, le procédé et les intermédiaires de préparation de ces nouveaux dérivés, leur application à titre de médicaments et les compositions les

5 renfermant.

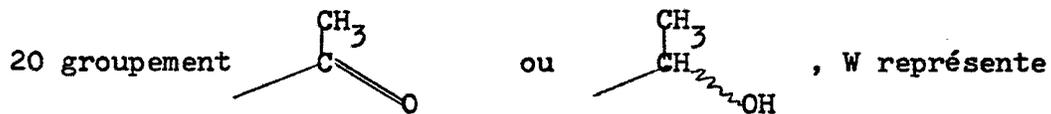
L'invention a pour objet de nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyl, W représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, ou, ensemble avec X représente un radical éthylidène, X représente un radical éthyl, ou un groupement



un radical éthylidène, les traits ondulés signifient que le radical correspondant se trouve dans l'une ou l'autre des configurations α et β , étant entendu que lorsque R_1 représente un radical méthyl et X représente un radical éthyle ou un



un radical hydroxyle.

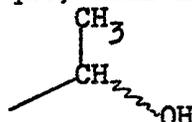
Les produits de formule (I) peuvent se trouver sous forme d'isomères séparés ou de mélange de ces isomères.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les

25 acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxa-

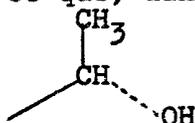
lique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

5 Parmi les produits objet de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que, dans ladite formule (I), X représente un groupement



10 Parmi ceux-ci, on peut citer plus particulièrement les dérivés caractérisés en ce que, dans ladite formule (I),

X représente un groupement



et R₁ représente

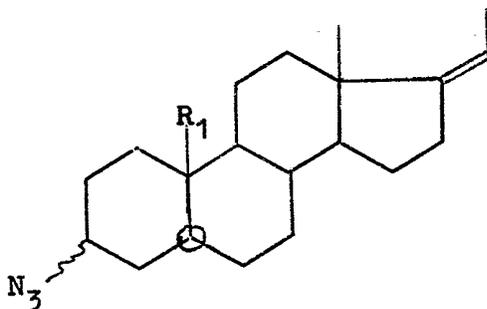
un atome d'hydrogène, et tout particulièrement :

- le (20 S) 3 α -amino 5 α -19-nor pregnan-20-ol,
- 15 - le (20 S) 3 β -amino 5 α -19 nor pregnan-20-ol, et leurs sels.

On retient ainsi tout particulièrement les dérivés décrits dans les exemples.

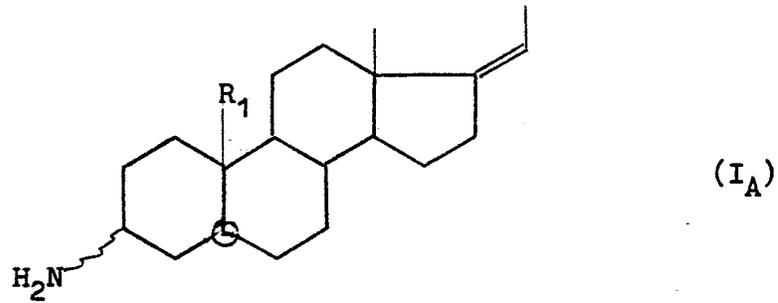
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des dérivés, tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on

20 réduit un azide de formule (II)

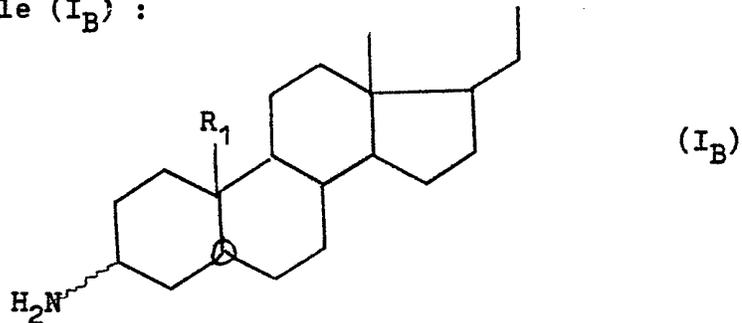


(II)

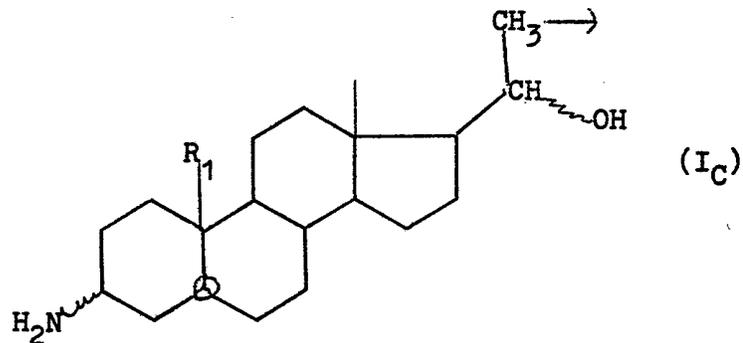
dans laquelle R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un amine de formule (I_A)



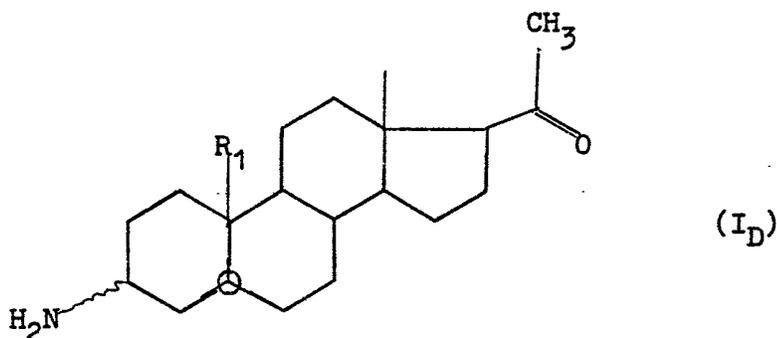
dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, produit de formule (I_A) que, soit l'on isole et salifie si désiré, soit l'on réduit pour obtenir un produit 5 de formule (I_B) :



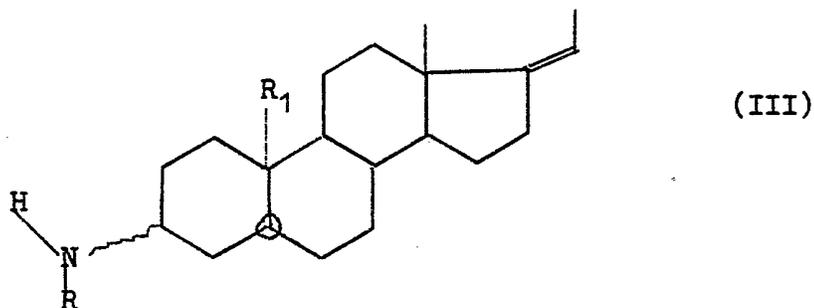
dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré, soit, l'on hydrate ledit produit de formule (I_A) pour obtenir un produit de 10 formule (I_C) :



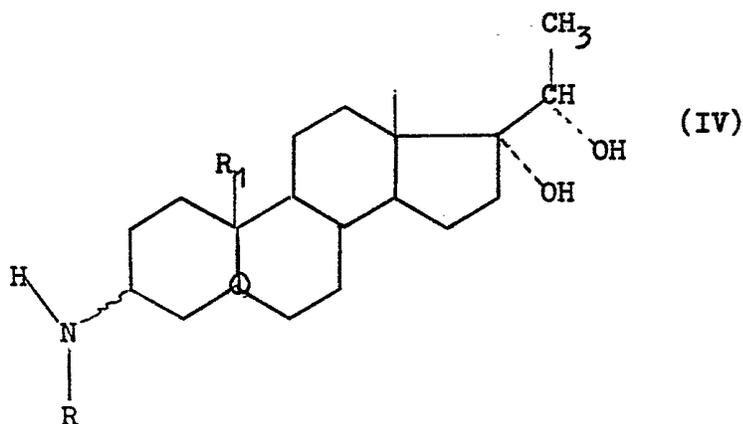
dans laquelle R_1 et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée, que ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à une oxydation pour obtenir un produit de 15 formule (I_D) :



dans laquelle R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré, soit l'on traite ledit produit de formule (I_A) à l'aide d'un agent protecteur des fonctions amines capable de greffer un radical R, pour obtenir un produit de formule (III)

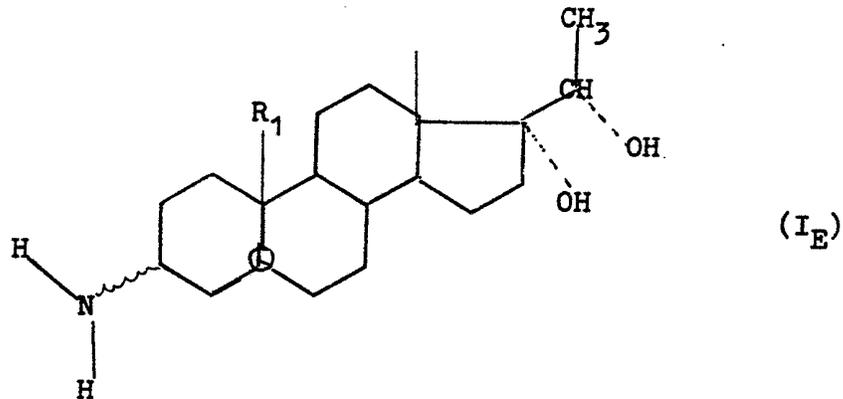


dans laquelle R représente un groupement protecteur facilement clivable et R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on soumet à une cis-dihydroxylation pour obtenir un produit de formule (IV) :

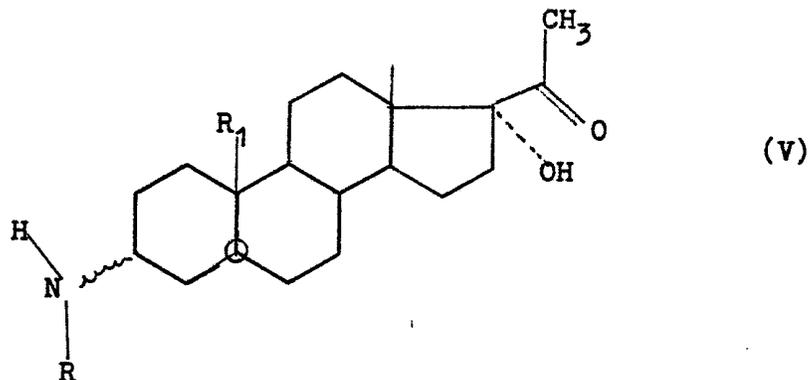


dans laquelle R représente le groupement protecteur défini ci-dessus et R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que ou bien l'on soumet à un agent de clivage dudit

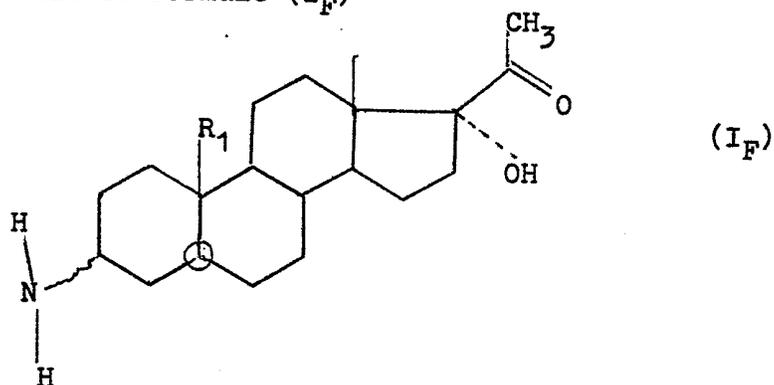
groupement protecteur, puis isole et salifie si désiré l'amine libre obtenue de formule (I_E) :



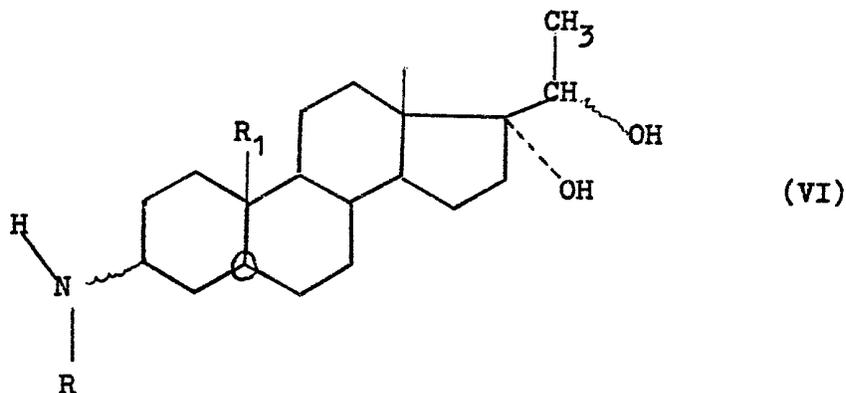
dans laquelle R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà
5 indiquée, ou bien l'on soumet ledit produit de formule (IV)
à une oxydation pour obtenir un produit de formule (V) :



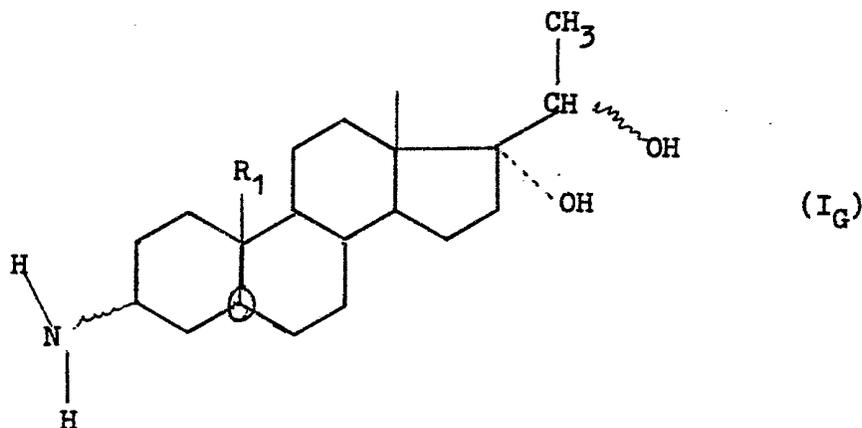
dans laquelle R, R₁ et le trait ondulé ont la signification
déjà indiquée, que l'on soumet à un agent de clivage dudit
10 groupement protecteur, puis isole et salifie si désiré, l'ami-
ne libre obtenue de formule (I_F)



dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, ou bien l'on réduit ledit produit de formule (V) pour obtenir un produit de formule (VI)



- 5 dans laquelle R , R_1 , et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée, que, l'on soumet à un agent de clivage dudit groupement protecteur, puis isole et salifie si désiré l'amine libre obtenue de formule (I_G) :



- 10 dans laquelle R_1 et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que :

- 15 - la réduction de l'azide de formule (II) est réalisée à l'aide d'hydrure d'aluminium-lithium. Il est également possible d'utiliser d'autres hydrures métalliques ou d'autres types de réducteurs, tels que des thiols ou l'hydrogène en présence

- d'un catalyseur,
- la réduction de l'amine de formule (I_A) est réalisée par hydrogénation catalytique, par exemple à l'aide de catalyseurs à base de Rhodium ou de platine, tout particulièrement à base
5 de palladium, tel un carbonate de palladium,
 - l'hydratation du produit de formule (I_A) est effectuée à l'aide de diborane formé in situ, par exemple à partir d'un borohydrure alcalin, tels ceux de sodium et de potassium, lorsqu'on veut obtenir le dérivé de formule (I_C) dont le carbone
10 est de configuration 20(S); le diborane peut être utilisé sous forme complexée par exemple sous forme du complexe de formule $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$, lorsqu'on veut obtenir les dérivés de formule (I_C) dont l'hydroxyle est de configuration (R) et (S) en proportions sensiblement égales. L'action du diborane est
15 suivie d'une oxydation, par exemple par l'eau oxygénée,
 - l'oxydation des produits de formule (I_C) et (IV) est réalisée selon Oppenauer à l'aide d'un excès d'acétone en présence d'alcoxyde d'aluminium. On peut utiliser également d'autres oxydants classiques tels que l'acide chromique ou ses dérivés,
20 comme par exemple un bichromate,
 - la cis-dihydroxylation du produit de formule (III) est effectuée après protection de l'amine par un radical trifluoroacétyle, à cet effet on peut faire réagir l'amine de formule (I_A) avec l'anhydride trifluoroacétique.
- 25 Plus généralement, l'agent protecteur des fonctions amines peut être, par exemple un halogénure ou un anhydride capable de greffer un radical R.
- Le groupement facilement clivable protecteur du radical amino que peut représenter R peut être par exemple, un
30 groupement acyle aliphatique, aromatique ou hétérocyclique ou un groupe carbamoyle.
- On peut citer les groupements alcanoyls inférieurs tel que par exemple formyl, acétyl ou propionyl. R peut également représenter un groupe alkoxy ou cycloalkoxy-carbonyl
35 inférieur tel que par exemple, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl ou tert-butyloxycarbonyl, un groupement aroyl tel que benzoyl, un groupement aralcoxycarbonyl, tel que benzyloxycarbonyl.
- Les groupements acyl peuvent être substitués par exem-
40 ple par un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. On

peut citer particulièrement le radical trifluoroacétyle.

R peut également représenter un groupement aralkyl inférieur tel que benzyl.

Le clivage du groupe R peut être effectué par hydrolyse, celle-ci étant acide, basique ou utilisant l'hydrazine.

On utilise préférentiellement l'hydrolyse acide pour éliminer par exemple les groupements alkoxy ou cycloalkoxycarbonyl éventuellement substitués, tels que tert-butyloxycarbonyl ou les groupements aralcoxycarbonyl éventuellement substitués tels que benzyloxycarbonyl.

L'hydrolyse basique est utilisée préférentiellement pour éliminer les groupements acyles tels que trifluoroacétyl. L'hydrolyse utilisant l'hydrazine est utilisée de préférence pour éliminer des groupements tels que phtaloyl. Les groupements benzhydryl, benzyl, benzyloxycarbonyl sont éliminés de préférence par l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

On peut également utiliser d'autres méthodes de déprotection connues dans la littérature.

Parmi les valeurs de R préférées, on peut citer les groupements acétyl et surtout trifluoroacétyl.

- la cis-dihydroxylation du produit de formule (III) est réalisée à l'aide d'un anhydride tel que l'anhydride osmique, en présence d'oxyde d'amine, notamment la triméthyl ou la triéthylamine; elle peut également être effectuée par exemple par formation d'un osmate à l'aide d'anhydride osmique en proportions stoechiométriques puis réduction par exemple à l'aide de bisulfite, ou par oxydation à l'aide d'un chlorate tel que le chlorate de baryum,

- la réduction du produit de formule (V) est effectuée à l'aide d'un borhydrure alcalin tels que de sodium ou de potassium lorsque l'on veut de préférence obtenir un produit de formule (I_G) comportant un radical hydroxy de configuration (R); elle est effectuée à l'aide d'un métal alcalin, de préférence le sodium ou le potassium, dans un alcool tel que l'éthanol, lorsque l'on veut de préférence obtenir le radical hydroxy de configuration (S).

Lors de la réalisation du procédé, les produits peuvent être mis en oeuvre sous la forme d'isomères séparés, ou en mélange de ces isomères. Les isomères peuvent être séparés par les méthodes classiques, par exemple par cristallisation.

L'invention a aussi pour objet une variante du procédé de préparation des dérivés, tels que définis par la formule (I) ci-dessus; ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule (I_A) à une cis-dihydroxylation pour obtenir un produit de formule (I_E), dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole ou salifie si désiré, soit l'on soumet à une oxydation pour obtenir un produit de formule (I_F), dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée que soit l'on isole et salifie si désiré, soit l'on réduit pour obtenir un produit de formule (I_G), dans laquelle R_1 et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré.

La cis-dihydroxylation du produit (I_A), l'oxydation du produit (I_E) et la réduction du produit (I_F) peuvent être réalisées dans les conditions précédemment décrites, respectivement pour les dérivés des formule (III), (I_C) et (V).

Les dérivés de formule (I) présentent un caractère basique. On peut avantageusement préparer les sels d'addition des dérivés de formule (I), en faisant réagir, en proportions sensiblement stoechiométriques, un acide minéral ou organique avec ledit dérivé de formule (I). Les sels peuvent être préparés sans isoler les bases correspondantes.

Les dérivés objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques; ils sont doués notamment de remarquables propriétés immunothérapeutiques. Ils sont en particulier capables de stimuler les réactions immunitaires.

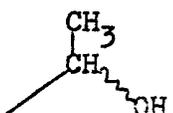
Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des dérivés stéroïdes 3-aminés, ainsi que de leurs sels, à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à titre de médicaments, des dérivés stéroïdes 3-aminés, tels que définis par la formule (I), ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

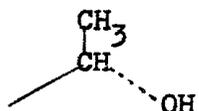
Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient, de préférence, les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés répon-

dant à la formule (I), dans laquelle X représente un groupe-

ment  , ainsi que par leurs sels d'addition avec

les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ceux-ci, on retient notamment ceux répondant à
5 la formule (I), dans laquelle X représente un groupement

 et R₁ représente un atome d'hydrogène, ainsi

que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces derniers, on retient tout particulièrement,
10 les dérivés dont les noms suivent :

- le (20 S) 3 α -amino 5 α -19-nor pregnan-20-ol,

- le (20 S) 3 β -amino 5 α -19-nor pregnan-20-ol,

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

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

Les produits de l'invention peuvent être aussi utilisés comme traitement adjuvant de l'antibiothérapie et de la chimiothérapie anti-cancéreuse.

25 La dose usuelle variable selon le dérivé utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 1 mg à 100 mg par jour, par voie orale chez l'homme du dérivé de l'exemple n°4 comme adjuvant d'antibiothérapie.

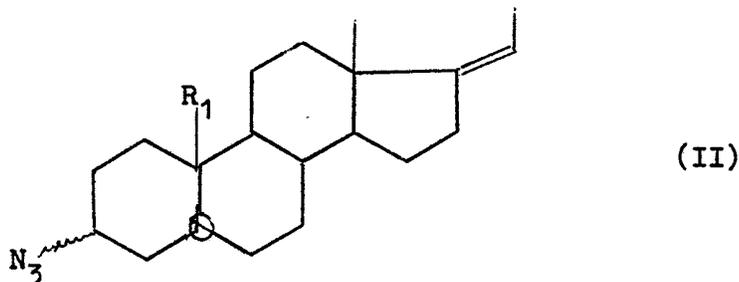
L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un
30 de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des
35 compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou

parentérale.

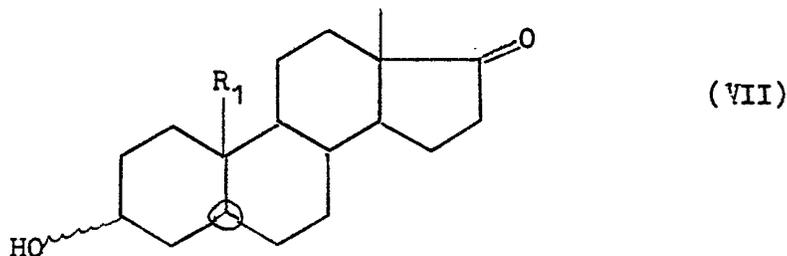
Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, 5 comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions 10 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 paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conserva- 15 teurs.

L'invention s'étend en outre aux produits industriels nouveaux utiles notamment pour la préparation des dérivés répondant à la formule (I), à savoir les produits de formule (II)



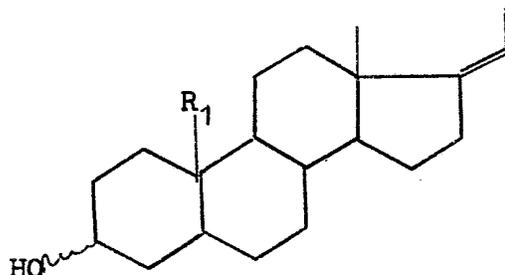
20 dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée.

Les produits de formule (II) peuvent être préparés comme suit, on fait réagir un produit de formule (V.II)



dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, avec un excès de bromure d'éthyl triphénylphosphonium et de tert-butylate de potassium pour obtenir un produit de formule (VIII)

5



(VIII)

dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on transforme en azide de formule (II) cherché correspondant à l'alcool, par exemple par passage au tosylate, puis action d'azoture de sodium ou directement
 10 par réaction avec l'azidophosphate de diphényle en présence d'azodicarboxylate d'éthyle et de triphénylphosphine. La transformation du produit de formule (VIII) en azide se fait avec inversion de la configuration en 3, par exemple l' α alcool conduira à un β azide et vice versa, et un mélange α - β
 15 conduira à un mélange α - β dans des proportions inversées.

Un exemple d'une telle préparation figure ci-après dans la partie expérimentale. Les exemples qui suivent illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : (Z)5 α -pregn 17(20)-en-3 α -amine (et chlorhydrate)

20 On dissout dans 290 cm³ de tétrahydrofurane 14,5 g de (Z) 3 α -azido (5 α) pregn 17(20)-ène, agite en chauffant à 25-27°C, ajoute en une heure 800 mg d'hydrure d'aluminium-lithium, agite encore une heure, détruit l'excès d'hydrure par du méthanol, filtre, lave le filtrat avec une solution
 25 aqueuse de sel de Seignette, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche, distille à sec et obtient 13,1 g de l'amine attendue PF \approx 90°C.

On dissout la base dans 150 cm³ d'acétate d'éthyle et 30 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 27 cm³ d'acétate
 30 d'éthyle chlorhydrique 1,7 N, essore, lave et sèche sous pression réduite et obtient 13,2 g de cristaux de chlorhydrate du produit attendu PF $>$ 300°C

$[\alpha]_D = + 38,5^\circ \pm 1,5^\circ\text{C}$ (C = 1% dans pyridine à 10% d'eau).

Préparation pour l'exemple No 1 :

- le (Z) 3 α -azido (5 α) prégn 17(20)-ène de départ peut être préparé comme suit :

5 Stade A : (Z) (5 α) prégn 17(20)-èn 3 β -ol

On ajoute 59,4 g de bromure de triphényléthyl phosphonium à 16,1 g de tert-butylate de potassium en solution dans 160 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant 30 minutes, ajoute 23,2 g d'épiandrostérone, agite pendant 15 heures, 10 verse dans l'eau glacée, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche, distille à sec, purifie par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane - Acétate d'éthyle 7 : 3), cristallise dans le méthanol, glace, essore, sèche à l'air et obtient 23,1 g du produit attendu PF° = 160°C.

15 Stade B : (Z) 3 α -azido (5 α) pregn 17(20)-ène.

On ajoute 1,92 g d'azodicarboxylate d'éthyle et 3,02 g d'azidophosphate de diphenyle à une solution de 1,66g du produit obtenu ci-dessus, dans 30 cm³ de benzène et 5 cm³ de tétrahydrofurane, agite à 0° + 5°C, ajoute en 20 minutes une solution de 2,88 g de triphénylphosphine dans 30 cm³ de benzène, 20 agite encore pendant 40 minutes à 10°C, lave, sèche et distille à sec les phases organiques, purifie par chromatographie sur silice (éluant : heptane, puis Héptane-acétone 1-1, et obtient 1,67 g du produit attendu, PF° = 114°C après recrista- 25 lisation dans le méthanol).

Exemple 2 :

En opérant à partir d'androstérone selon un procédé identique à celui décrit à l'exemple 1, on a préparé la (Z) 5 α -pregn 17(20)-èn 3 β -amine PF° = 110°C par cristallisation 30 dans le méthanol.

Exemple 3 : (20 S) 3 α -amino (5 α) prégnane, 17 α ,20-diol et son chlorhydrate.

Stade A : N-/(Z,5 α) pregn 17(20)-èn 3 α -yl/trifluoroacétamide.

On met en suspension sous atmosphère inerte, 1,65 g 35 de chlorhydrate obtenu à l'exemple 1, dans 165 cm³ de chlorure de méthylène et 16,5 cm³ de pyridine, refroidit à environ 5°C, introduit 16,5 cm³ d'anhydride trifluoroacétique en 5 minutes, agite 15 minutes à température ambiante, distille à sec sous pression réduite, ajoute 200 cm³ d'eau, essore, 40 lave à l'eau, sèche sous pression réduite et obtient 18,1 g

du produit attendu PF = 204°C.

Stade B : N-(20 S) 17 α , 20-dihydroxy (5 α)-prégnan-3 α -yl/
trifluoroacétamide.

On dissout sous atmosphère inerte 18,1 g du produit
5 obtenu ci-dessus dans 100 cm³ de méthyléthylcétone, ajoute
9 g de N-oxyde de triméthylamine dihydraté ainsi qu'une solu-
tion de 360 mg de tétroxyde d'osmium dans 71 cm³ de méthyl-
éthylcétone, agite deux heures au reflux, laisse refroidir,
ajoute 200 cm³ de solution de thiosulfate de sodium à 10%
10 dans l'eau, agite 30 minutes à température ambiante, décante,
lave à l'eau, sèche, filtre et distille à sec sous pression
réduite, purifie l'huile obtenue par chromatographie sur si-
lice (éluant : benzène-acétate d'éthyle 7 : 3) et obtient
14 g du produit attendu PF = 172°C, puis 192°C.

15 Stade C : Chlorhydrate de (20 S) 3 α -amino 5 α -prégnane-17 β ,
20-diol.

On dissout sous atmosphère inerte 4 g du produit obte-
nu ci-dessus, dans 20 cm³ de méthanol, ajoute 8 cm³ de lessi-
ve de soude, agite pendant 1 heure 30, ajoute 50 cm³ d'eau,
20 agite pendant 10 minutes, essore, lave à l'eau, sèche sous
pression réduite à 40°C et obtient 3 g de base du produit
cherché PF = 210°C.

Préparation du chlorhydrate

On dissout 3 g de base dans 30 cm³ de méthanol, ajoute
25 jusqu'à pH = 1 de l'acétate d'éthyle chlorhydrique 1,7 N, con-
centre à 10 cm³ environ sous pression réduite, ajoute 30 cm³
d'acétate d'éthyle, laisse reposer pendant 30 minutes, essore,
recristallise dans le méthanol et obtient 2,6 g du chlorhydrate
cherché PF = 300°C.

30 Analyse : C₂₁ H₃₈ NO₂Cl = 371,98
Calculé : C% 67,80 H% 10,30 N% 3,77 Cl% 9,53
Trouvé : 67,7 10,3 3,6 9,5

Exemple 4 : Chlorhydrate de (20 S) 3 α -amino 19-nor 5 α -pregnan-
20-ol.

35 En opérant selon un procédé identique à celui décrit
dans l'exemple 1, à partir de la 3 β -hydroxy (5 α) estran 17-one
(Brevet allemand 864.257), on a préparé la (Z)-19-nor (5 α)
pregn 17 (20)-èn 3 α -amine.

On met en suspension sous azote, 156 mg de borohydrure
40de sodium dans 5 ml de tétrahydrofurane, ajoute goutte à

goutte à +5°C une solution de 0,5 ml d'étherate de trifluorure de bore dans 2,5 ml de tétrahydrofuranne, agite une heure à 0°/+5°C, ajoute 296 mg de (Z) 19-nor (5 α)-prégn 17(20) en 3 α -amine en solution dans 3 ml de tétrahydrofuranne, agite pendant une heure trente à température ambiante, refroidit à 0°/+5°C, ajoute lentement 2 ml de soude 6N, agite 5 minutes à température ambiante, décante, extrait la phase aqueuse au tétrahydrofuranne, lave la phase organique, ajoute 4 ml de soude 5N, 2 ml d'eau oxygénée à 110 volumes, agite pendant 45 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et distille à sec sous pression réduite, reprend l'extrait sec dans 10 ml de méthanol avec 5 ml d'acide chlorhydrique N, chauffe pendant 30 minutes au bain marie à 50°C, verse dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche, évapore sous pression réduite et obtient 257 mg de produit attendu PF \approx 190°C.

Préparation du chlorhydrate.

On dissout 1,73 g de la base telle qu'obtenue ci-dessus, dans 25 ml de méthanol, ajoute 3 ml de solution méthanolique 2N, concentre, dilue à l'acétate d'éthyle, concentre à nouveau, glace, essore, lave, sèche et obtient 1,78 g de produit attendu.

Exemple 5 : (20 S) 3 β -amino-19-nor (5 α)-prégnan-20-ol et chlorhydrate.

En opérant selon un procédé identique à celui décrit dans les exemples 1 et 4, à partir de la 3 α -hydroxy (5 α) estran-17-one, on a préparé:

-le (20 S) 3 β -amino 19-nor (5 α)-prégnan 20-ol PF = 177°C (après cristallisation dans l'isopropanol à 50% d'eau)

le chlorhydrate :
Spectre RMN (pyridine)

H en 3 α	: 3,8 ppm
H du méthyle en 13	: 0,65
H du méthyle en 20	: 1,27 - 1,39

Exemple 6 : 3 α -amino 17 α -hydroxy (5 α) prégnan 20-one et chlorhydrate.

Par oxydation du produit obtenu au stade B de l'exemple 3, on prépare le N-(17 α -hydroxy 20-oxo (5 α) prégnan 3 α -yl) trifluoroacétamide PF = 178°C, puis 186°C, que l'on traite comme indiqué au stade C pour obtenir :

- la 3 α -amino 17 α -hydroxy (5 α) prégnan 20-one, PF = 216°C.

- et son chlorhydrate : $PF > 300^{\circ}\text{C}$ (après recristallisation dans l'acétate d'éthyle);

$[\alpha]_D = + 25,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c : 1%, eau)

Exemple 7 :

- 5 On a préparé des comprimés répondant à la formule :
- chlorhydrate de (20 S) 3α -amino 19-nor (5α)-prégnan 20-ol 10 mg
 - excipient q.s. pour un comprimé terminé à 100 mg
(détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).
- 10

Exemple 8 :

- On a préparé des comprimés répondant à la formule :
- chlorhydrate de (20 S) 3β -amino 19-nor (5α)-prégnan 20-ol 20 mg
 - 15 - excipient q.s. pour un comprimé terminé à 100 mg
(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

Etude pharmacologique.

1) - Adjuvant du choc anaphylactique

20 Principe :

L'administration à des animaux d'un produit capable de stimuler l'activité des systèmes immunitaires se traduit par une augmentation du choc en réponse à l'administration d'un antigène auquel l'animal était sensibilisé.

- 25 Des souris mâles pesant 30 à 35 g sont sensibilisées par voie intra-plantaire avec l'albumine sérique de boeuf. 8 jours plus tard elles reçoivent cet antigène par voie intraveineuse. Dans des conditions de sensibilisation minimum les animaux témoins ne font pas de choc mortel lors de cette der-
- 30 nière administration.

Le produit à tester est injecté par voie intra-plantaire, mélangé avec l'antigène : si ce produit est adjuvant, il va augmenter la sensibilisation et il en résultera un choc mortel lors d'une administration par voie intraveineuse.

- 35 On retient comme dose active la dose qui provoque une mortalité égale ou supérieure à 50% des animaux.

Produit de l'exemple	Dose par animal en mg
1	0,5
3	≥ 2
4	0,5
5	0,5
6	2

Etude de la toxicité aiguë

On a évalué les doses léthales DL_0 des différents composés testés après administration par voies intrapéritonéale et orale chez la souris.

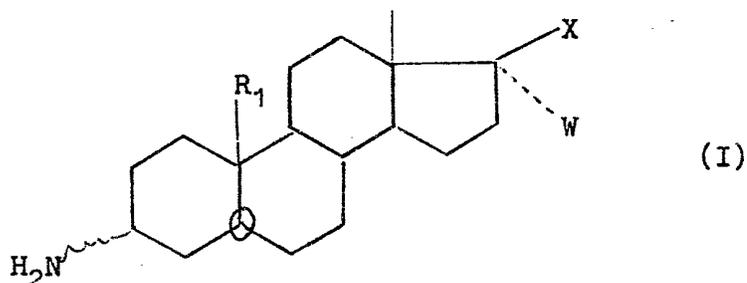
On appelle DL_0 la dose maximale ne provoquant aucune mortalité en 8 jours.

Les résultats obtenus sont les suivants :

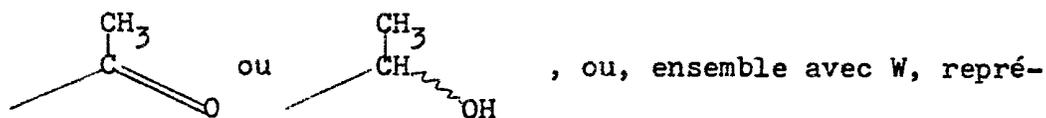
Produit de l'exemple	DL_0 en mg/kg	
	I.P.	Per.os
1	100	≥ 400
3	60	200
5	100	400
6	60	≥ 400

REVENDEICATIONS

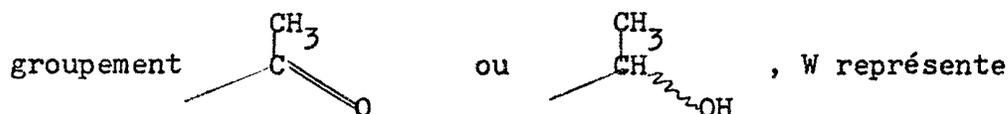
1) - Nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I)



5 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyl, W représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, ou, ensemble avec X représente un radical éthyldène, X représente un radical éthyl, ou un groupement

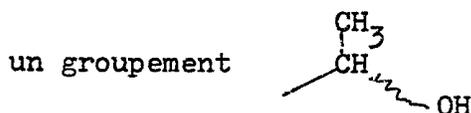


10 sente un radical éthyldène, les traits ondulés signifient que le radical correspondant se trouve dans l'une ou l'autre des configurations α et β , étant entendu que lorsque R_1 représente un radical méthyl et X représente un radical éthyle ou un

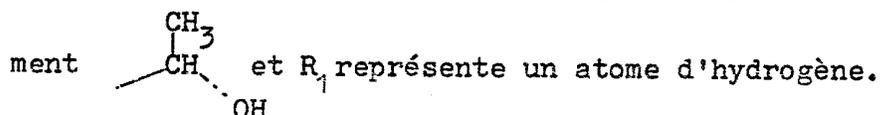


15 un radical hydroxyle.

2) - Nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés selon la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que X représente

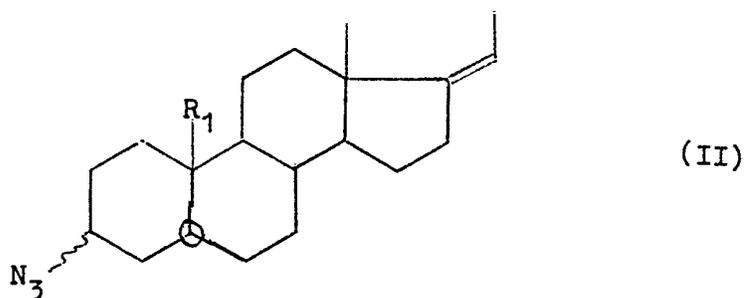


20 3) - Nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés selon la revendication 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce que X représente un groupe-

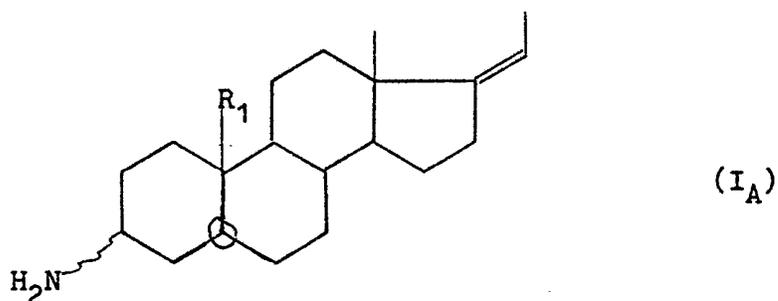


4) - L'un quelconque des dérivés dont les noms suivent :
 - le (20 S) 3 α -amino 5 α -19-nor pregnan-20-ol,
 - le (20 S) 3 β -amino 5 α -19-nor pregnan-20-ol,
 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou
 5 organiques.

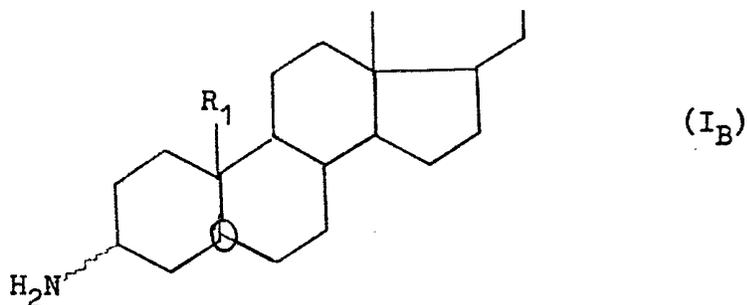
5) - Procédé de préparation des nouveaux dérivés stéroïdes
 3-aminés tels que définis par la formule (I) de la revendica-
 tion 1, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides
 minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on réduit
 10 un azide de formule (II) :



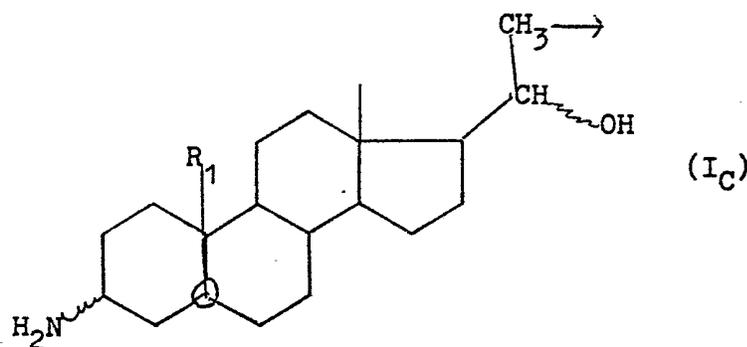
dans laquelle R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà
 indiquée, pour obtenir un amine de formule (I_A)



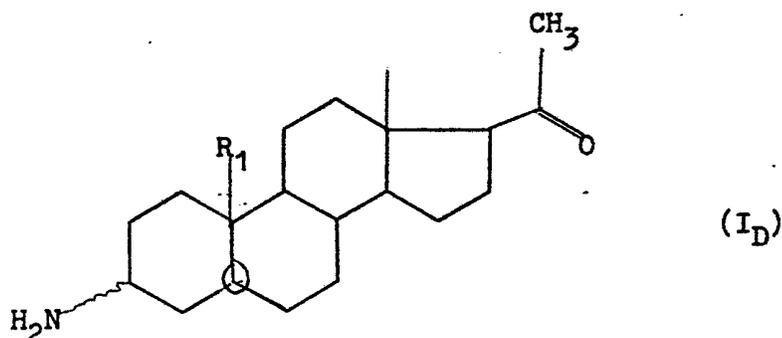
15 dans laquelle R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà
 indiquée, produit de formule (I_A) que, soit l'on isole et
 salifie si désiré, soit l'on réduit pour obtenir un produit
 de formule (I_B) :



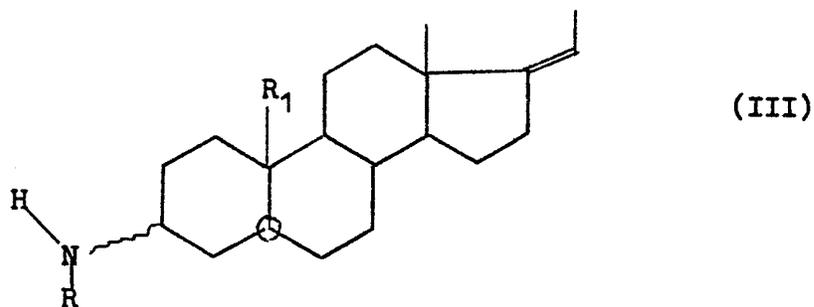
dans laquelle R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré, soit, l'on hydrate ledit produit de formule (I_A) pour obtenir un produit de
5 formule (I_C) :



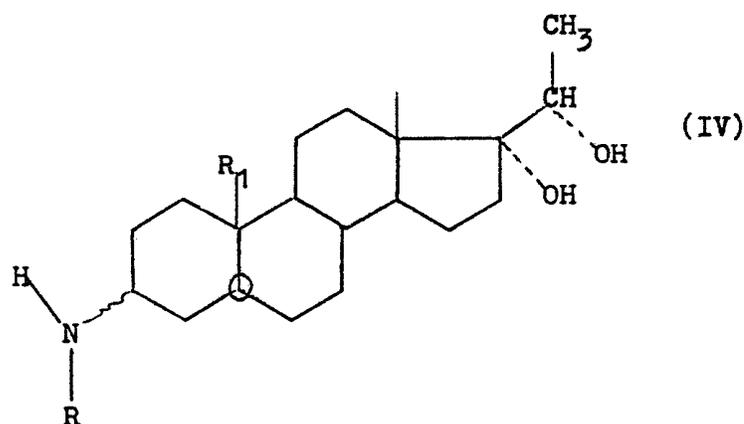
dans laquelle R₁ et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée, que ou bien l'on isole et salifie si désiré, ou bien l'on soumet à une oxydation pour obtenir un produit de
10 formule (I_D) :



dans laquelle R₁ et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré, soit l'on traite ledit produit de formule (I_A) à l'aide d'un agent protecteur
15 des fonctions amines capable de greffer un radical R, pour obtenir un produit de formule (III)

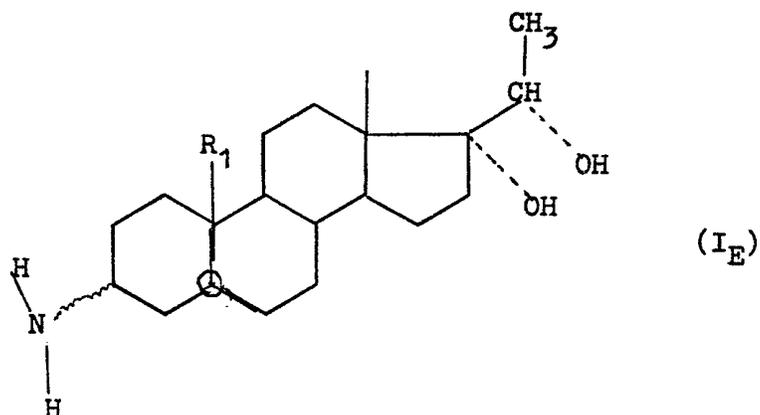


dans laquelle R représente un groupement protecteur facilement clivable et R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on soumet à une cis-dihydroxylation pour obtenir un produit de formule (IV) :

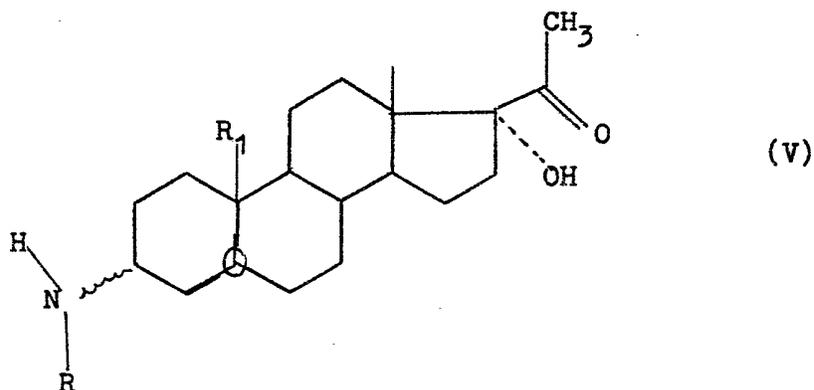


dans laquelle R représente le groupement protecteur défini ci-dessus et R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que ou bien l'on soumet à un agent de clivage dudit

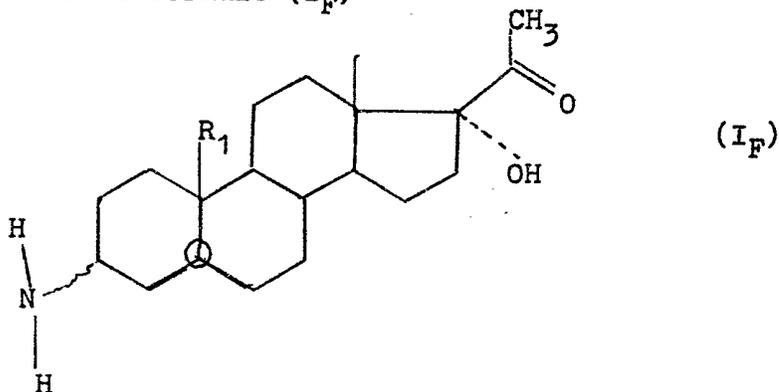
10 groupement protecteur, puis isole et salifie si désiré l'amine libre obtenue de formule (I_E)



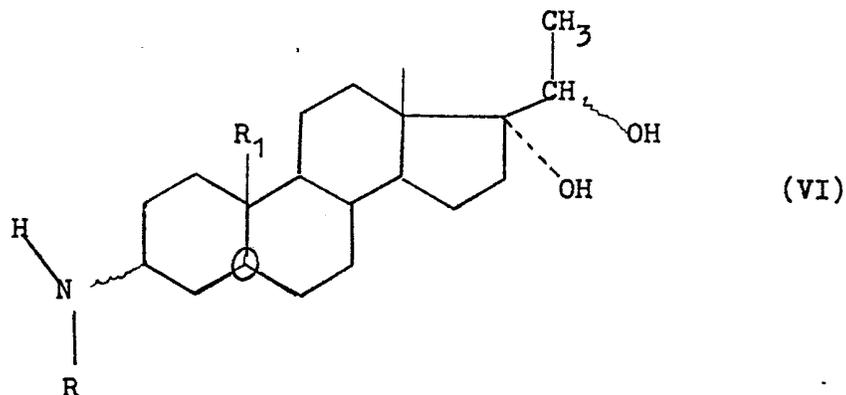
dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, ou bien l'on soumet ledit produit de formule (IV) à une oxydation pour obtenir un produit de formule (V) :



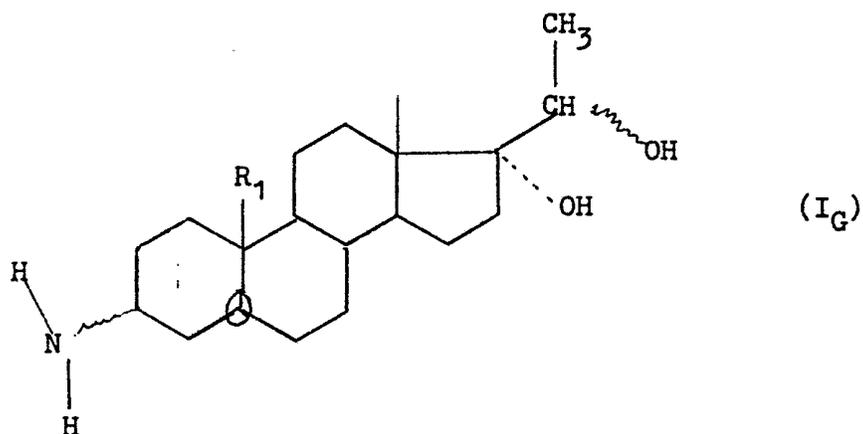
5 dans laquelle R , R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que l'on soumet à un agent de clivage dudit groupement protecteur, puis isole et salifie si désiré, l'amine libre obtenue de formule (I_F)



10 dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, ou bien l'on réduit ledit produit de formule (V) pour obtenir un produit de formule (VI)



dans laquelle R, R₁, et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée, que, l'on soumet à un agent de clivage dudit groupement protecteur, puis isole et salifie si désiré l'amine 5 libre obtenue de formule (I_G) :



dans laquelle R₁ et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée.

- 6) - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que :
- 10 - la réduction de l'azide de formule (II) est réalisée à l'aide de l'hydrure d'aluminium-lithium,
 - l'hydratation du produit de formule (I_A) est effectuée à l'aide de diborane formé in situ,
 - l'agent protecteur des fonctions amines est l'anhydride 15 trifluoroacétique,
 15 - la cis-dihydroxylation du produit de formule (III) est

réalisée à l'aide d'anhydride osmique en présence d'un oxyde d'amine,

- la réduction du produit de formule (V) est effectuée à l'aide d'un borohydrure alcalin ou d'un métal alcalin dans
5 un alcanol.

7) - Variante du procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule (I_A) à une cis-dihydroxydation pour obtenir un produit de formule (I_E) dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification
10 déjà indiquée, que soit l'on isole et salifie si désiré, soit l'on soumet à une oxydation pour obtenir un produit de formule (I_F), dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée, que soit l'on isole et salifie si désiré, soit l'on réduit pour obtenir un produit de formule (I_G),
15 dans laquelle R_1 et les traits ondulés ont la signification déjà indiquée, que l'on isole et salifie si désiré.

8) - Médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés, tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, ainsi que par leurs
20 sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

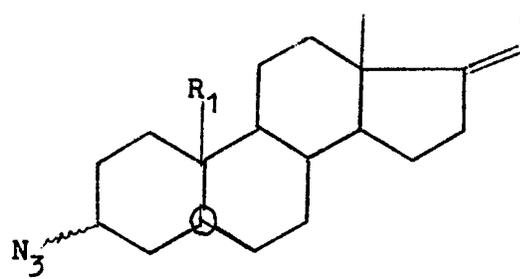
9) - Médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés stéroïdes 3-aminés, tels que définis à l'une des revendications 2 ou 3, ainsi que par leurs sels
25 d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

10) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés stéroïdes 3-aminés, tels que définis à la revendication 4, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

30 11) - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments, tels que définis à l'une des revendications 8, 9 ou 10.

12) - A titre de produits industriels nouveaux nécessaires pour la préparation des dérivés répondant à la formule (I) de
35 la revendication 1 :

les produits de formule (II)



(II)

dans laquelle R_1 et le trait ondulé ont la signification déjà indiquée.