

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 537**

51 Int. Cl.:  
**C07J 41/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07871830 .1**  
96 Fecha de presentación: **11.12.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2121724**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE UNA ÁNIMA PRIMARIA QUIRAL SOBRE UN ESTEROIDE.**

30 Prioridad:  
**13.12.2006 FR 0610853**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.12.2011**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**174 AVENUE DE FRANCE**  
**75013 PARIS, FR**

72 Inventor/es:  
**BERNARD, Daniel;**  
**BOUSQUET-FRANCES, Joëlle;**  
**CAZENAVE, Gérard;**  
**ODDON, Gilles y**  
**SIMONNET, André**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 370 537 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento para la obtención diastereoselectiva de una amina primaria quiral sobre un esteroide.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención diastereoselectiva de una amina primaria sobre un esteroide.

- 5 El procedimiento según la invención es particularmente interesante porque permite el desarrollo de nuevas vías de síntesis de esteroides que incluyen la obtención diastereoselectiva de aminas quirales, a escala industrial.

10 Se describen vías de síntesis que permiten la introducción de una amina primaria sobre un esteroide. Éstas implican generalmente una reducción de oximas sustituidas o no por la acción de agentes reductores tales como hidruros, cinc en ácido acético, sodio en un alcohol. Estos procedimientos dan lugar la mayoría de las veces a mezclas en distintas proporciones de isómeros alfa y beta de la amina. Los diastereoisómeros deben aislarse muy frecuentemente por cromatografía preparativa. Así, estas vías de síntesis no permiten la transposición a nivel industrial.

15 Entre los documentos de la técnica anterior, se puede citar más particularmente la solicitud WO 01/83512 que describe la preparación de esteroides que contienen un grupo amino, obtenidos en condiciones estereoselectivas, por reducción de un grupo azido de configuración apropiada, mediante un hidruro o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio. El documento US 3035066 describe la reducción de una función oxima sustituida en posición 3 y 11 de un compuesto derivado de la pregnanona en una función amina primaria en presencia de sodio en etanol.

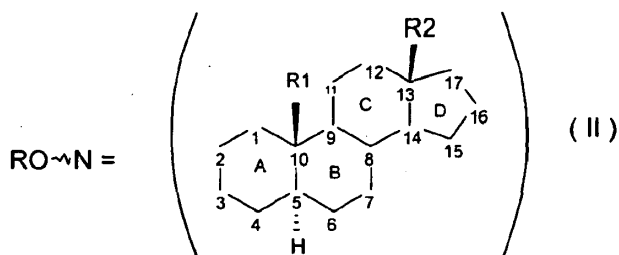
20 La transposición a escala industrial de dichas técnicas, principalmente la que utiliza un intermedio azido, es muy difícil, incluso imposible según los sitios industriales. Se sabe, en efecto, que la utilización de la química de nitruros a escala industrial necesita la construcción de instalaciones específicas. Los nitruros producen ácido hidrazoico (o nitruro de hidrógeno) en presencia de trazas de ácidos, que es un gas muy tóxico y muy explosivo. Los nitruros de metales pesados son igualmente muy explosivos, por lo que debe evitarse cualquier contacto de los nitruros con las aleaciones que contienen metales pesados. Esto implica, por lo tanto, medidas de seguridad adaptadas y estrictas para llevar a cabo las reacciones con nitruro de sodio.

25 La publicación J. Chem. Research (5) 2003, 234-235 recuerda que los 3- aminoesteroides se han obtenido a partir de derivados 3-hidroxi por tosilación, formación de azidas y reducción en aminas. Se añade que este método da lugar a una inversión de la configuración en 3. Describe un método alternativo en 4 etapas que no provoca la inversión de configuración, que consiste esencialmente en tratar una cetona en 3 con hidroxilamina en piridina, reducir la oxima con sodio en isopropanol y tratar el medio de reacción con ácido acético.

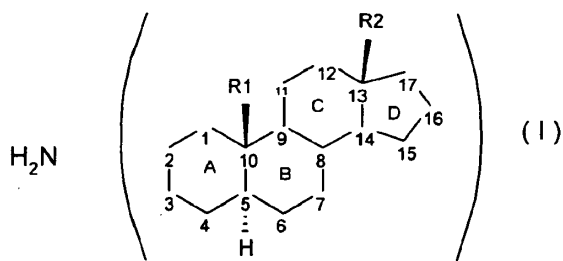
30 La publicación Bull. Soc. Chim. 1971, n°11 p. 4072-4078 recuerda los diferentes métodos de obtención de 3-amino esteroides conocidos en ese momento que consisten en reducir compuestos 3-oximino (Na-alcohol,  $\text{LiAlH}_4$ -éter/dioxano, complejo  $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ ) y precisa que estos métodos pueden proporcionar sólo difícilmente la obtención de las aminas primarias como consecuencia de las dificultades para separar el compuesto derivado de las mezclas complejas obtenidas. Se obtienen las mezclas de isómeros en 3 así como los compuestos de degradación/transposición. Se describen dos métodos adicionales más estereoespecíficos de reducción de compuestos 3-oximino, la hidrogenación catalítica en presencia de platino de Adams y la acción de litio en etilamina. Este último da lugar a una mezcla de aminas mayoritariamente  $\beta$ , de la que es por tanto necesario separar el isómero  $\alpha$ , por cristalización o cromatografía.

40 La solicitante ha puesto a punto un procedimiento nuevo totalmente estereoselectivo de preparación de aminas primarias esteroideas a partir de oximas, que permite una transposición fácil a la escala industrial y de aplicación general, puesto que la molécula no incluye por otro lado sustitución sensible a las condiciones de la reacción.

La presente invención tiene así por objeto un procedimiento de preparación estereoselectivo de aminas primarias esteroides de configuración  $\alpha$  o  $\beta$ , en posición 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ó 17 sobre el esqueleto esteroide, caracterizado porque se trata una oxima de fórmula (II) :



- 5 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o un radical arilo o aralquilo que contiene hasta 12 átomos de carbono, R1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, la función oxima está situada en posición 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 o 17 sobre el esqueleto, que puede estar sustituido además con uno o varios grupos no sensibles a las condiciones de la reacción definidas a continuación en la presente memoria, con litio metal en amoníaco líquido, a una temperatura comprendida entre  $-33^{\circ}\text{C}$  y  $-90^{\circ}\text{C}$ , en una mezcla de un disolvente de tipo éter y de un alcohol alifático, y se obtiene el compuesto esperado de fórmula (I) :



- 10 en la que la amina de configuración  $\alpha$  o  $\beta$  está en la posición correspondiente a la de la oxima sobre el compuesto de fórmula (II).

La amina obtenida está en configuración ecuatorial, que corresponde a la posición más estable termodinámicamente.

- 15 Los grupos sensibles a las condiciones de la reacción que se tratan más arriba son muy conocidos para el químico orgánico, pero como se ha indicado, el procedimiento según la invención es de aplicación general y debido a la reactividad de la oxima en las condiciones de reducción utilizadas, la aplicación de una cantidad determinada de litio con un seguimiento de la reacción y una interrupción de ésta cuando desaparezca la oxima, permite evitar tocar otros grupos que se sabe que son sensibles tales como los grupos ésteres, amidas, cetona, incluso los sustituyentes aromáticos o los dobles enlaces.
- 20 Los grupos que no pueden estar presentes son esencialmente las enonas conjugadas.

La cantidad de litio utilizada es al menos la cantidad teórica mínima de 4 equivalentes pero, como sabe el experto en la técnica, puede ser necesaria una cantidad superior, en particular si la molécula contiene uno o varios protones lábiles, que implica un consumo del litio.

- 25 La invención tiene principalmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque se opera a una temperatura comprendida entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $-80^{\circ}\text{C}$ .

La invención tiene principalmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente caracterizado porque el alcohol utilizado es un alcohol que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, lineal, ramificado o cíclico, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor.

- 30 La invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el alcohol utilizado es un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor.

La invención tiene principalmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el disolvente de tipo éter utilizado es tetrahidrofurano o metiltetrahidrofurano. Sin embargo, según la invención pueden utilizarse otros éteres conocidos por el experto en la técnica, líquidos en las condiciones de la reacción.

- 5 R puede ser cualquier radical alquilo, arilo o aralquilo tal como se ha definido más arriba, pero la invención tiene principalmente por objeto un procedimiento caracterizado porque R representa un radical metilo, etilo o bencilo.

Tal y como se ha indicado más arriba, el procedimiento de la invención es de aplicación general y ésta tiene principalmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el esqueleto esteroide utilizado está sustituido con uno o varios elementos elegidos del grupo constituido por halógeno, cetona libre o protegida, hidroxilo libre o en forma eterificada, amino, carboxi, carboxi esterificado, imida, amida, una cadena carbonada mono o divalente saturada o insaturada, lineal, ramificada o cíclica, que contiene hasta 15 átomos de carbono, llegado el caso, interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, y sustituida opcionalmente con hidroxilo o cetona libre o protegida, halógeno, carboxi, carboxi esterificado y que incluye, llegado el caso, uno o varios enlaces dobles en los ciclos A y/o B y/o C y/o D, conjugados o no.

- 15 Cuando el esqueleto esteroide está sustituido con varios elementos elegidos del grupo definido más arriba, puede tratarse del mismo elemento varias veces, por ejemplo halógeno, cetona o hidroxilo, libre o protegido.

Por halógeno, se entiende preferentemente flúor.

Por grupo hidroxilo eterificado, se entiende todas las protecciones habituales conocidas por el químico, que se trata de la protección de un grupo hidroxilo o de la de dos grupos hidroxilo fijados en dos carbonos adyacentes del esqueleto.

- 20 Se pueden citar, por ejemplo, los éteres escindibles tales como los formados con un grupo alcoilo C<sub>(1-6)</sub>, principalmente metilo o t-butilo, con un grupo alcoilo-fenilo C<sub>(1-6)</sub>, principalmente bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, los éteres de alilo, tritilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietilo, tetrahidropirano, los éteres sililados, principalmente los éteres de trimetilo, trietilo o triisopropilsililo, de t-butildimetilsililo o de dimetilarsililo.

- 25 Se pueden citar además los éteres escindibles tales como los formados con un grupo acetilo, benzoilo, fenilacetilo, formilo, haloacetilo, tal como cloroacetilo, di o tricloroacetilo, o trifluoroacetilo.

Se pueden citar también los carbonatos, así como los cetales cíclicos tales como -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-, -O-CH<sub>2</sub>-C(C<sub>1-4</sub> alcoyl)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, o también los cetales acíclicos tales como -(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>- o -(EtO)<sub>2</sub>-, siendo m de preferencia 1, 2 o 3

- 30 Por protección del grupo cetona, se entiende cualquier protección conocida por el químico y principalmente los cetales y tiocetales citados anteriormente.

Por amino, se entiende amino primario, secundario o terciario, principalmente alcoilo C<sub>(1-6)</sub> o dialcoilamino.

Por carboxi esterificado, se entiende principalmente un éster de alcoilo C<sub>(1-6)</sub>.

- 35 La cadena carbonada puede ser cualquier cadena, conocida en el campo esteroide, principalmente alcoilo lineal, ramificado o cíclico, alqueno, alquino o alcoileno, interrumpida por 1 a 3 heteroátomos y/o sustituida como se ha indicado anteriormente.

Como ejemplo de cadena alcoilo lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono se puede citar principalmente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo y sus isómeros ramificados tales como isopropilo, isobutilo, isopentilo, neo-pentilo, isohexilo, 3-metilpentilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo.

- 40 Como ejemplo de cadena alcoilo cíclico, se pueden citar principalmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, sustituida opcionalmente, por ejemplo con un grupo alcoilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

Como ejemplo de cadena alqueno, se pueden citar principalmente vinilo, alilo o butenilo.

Como ejemplo de cadena alquino, se pueden citar principalmente etinilo o propargilo.

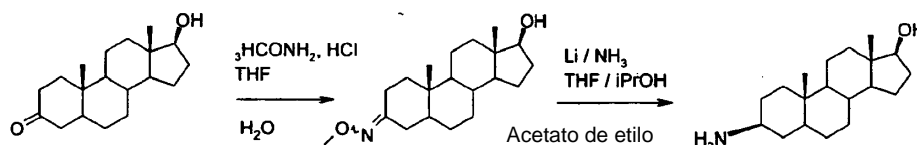
- 45 Como ejemplo de cadena alcoileno, se pueden citar principalmente metileno o cualquier cadena divalente obtenida de los alcoilos anteriores. Esta cadena puede, llegado el caso, estar fijada sobre dos carbonos adyacentes del esqueleto e igualmente formar un sistema bicíclico.

Cuando los ciclos contienen uno o varios enlaces dobles, éstos están principalmente en posición 1(2), 3(4), 1,3, 5, 5(6), 6(7), 9(11), 15(16) ó 16(17).

La invención tiene principalmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque cuando el esteroide está sustituido con una cadena alcoiloeno, ésta no es metileno en 17.

- 5 La invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el esqueleto del esteroide utilizado está sustituido con uno o varios elementos elegidos del grupo constituido por flúor, cetona libre o protegida, hidroxilo libre o protegido, amino, éter, amida, imida, las cadenas alcoilo, alqueniilo, alquinilo y alcoileno tales como se han definido más arriba, y que incluye, llegado el caso, uno o varios enlaces dobles en los ciclos A y/o B y/o C y/o D, conjugados o no.
- 10 La invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el esqueleto del esteroide utilizado está sustituido con uno o varios elementos elegidos del grupo constituido por cetona libre o protegida, hidroxilo libre o protegido, y una cadena alcoilo lineal o ramificada, que contiene hasta 12 átomos de carbono, y que incluye, llegado el caso, uno o varios enlaces dobles en los ciclos A y/o B y/o C y/o D.
- 15 La presente invención se ilustra con los ejemplos siguientes :

Ejemplo 1: Síntesis de la 3-β amino estanolona



Preparación de 3-Z,E-metil oxima de estanolona

- 20 Se disuelven 30g de Estanolona en 120 ml de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente. Se añaden 21,54ml de trietilamina (1,5eq) y 18,8 ml de sosa acuosa al 32% m/m (2eq) a esta disolución, a 20°C. Se añaden con agitación vigorosa 47,6 ml de hidrocloreto de metilhidroxilamina en disolución acuosa al 31 % m/m (1,9eq). Se agita 3h a 20°C y 2h a 60°C la disolución bifásica y se verifica el fin de la reacción por CCM. Se destila en vacío a 60°C, manteniendo un volumen de reacción constante mediante la adición de agua, hasta que el índice de refracción del destilado sea el del agua.
- 25 El producto cristaliza durante el intercambio de los disolventes. Se agita 16h a 20°C y se añaden 180 ml de agua a la suspensión, a 20°C. Se agita 30 minutos a esta temperatura, se filtra con succión el sólido y se lava con agua. Se seca el producto a 40°C durante 18h.

Se obtienen 33,3g de 3-Z,E-metil oxima de estanolona (rdt = 100%).

- 30 Espectro de R.M.N.: 1H a 300 MHz, DMSO d6 referenciado a 2,52 ppm. δ en ppm. Mezcla 50/50 de los isómeros Z y E

δ <sup>1</sup> H obs. (ppm)	Multiplicidad 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

## ES 2 370 537 T3

$\delta$ <sup>1</sup> H obs. (ppm)	Multiplicidad J (en Hz)
2,16	m, 0,5H
2,76	dd, 0,5H (J=15,4 y 3,4)
2,98	m, 0,5H
3,44	m, 1H
3,69	S ancho, 3H
4,41	d, (1H J=4,8)

Espectro de masas: Electro Pulverización Ionización en modo Positivo.

$$MH^+ = (m/z) = 320$$

### 3-β-aminostanolona

- 5 Se ponen en suspensión 20g de 3-Z,E-metil oxima de estanolona en 200ml de tetrahidrofurano y 25ml de isopropanol. Se añade esta suspensión a 100ml de amoniaco líquido a -50°C. Se enfría a -70°C y se añaden 1,942g de litio (4,47eq) en gránulos, en 9 fracciones. Se mantiene con agitación durante 1 hora, y se trata la reacción mediante la adición de 16,7g de cloruro de amonio (5eq). Se deja que la suspensión se vuelva a calentar a temperatura ambiente, se añaden a 20°C 40ml de agua y se destila en vacío a 60°C, manteniendo un volumen de reacción constante mediante la adición regular de agua, hasta que el índice de refracción del destilado sea próximo al del agua. La suspensión acuosa se enfría a 20°C y se extrae con 200ml de cloruro de metileno. Se filtra un insoluble y se evapora a sequedad la fase orgánica. Se obtienen 6,95g de extracto seco.

10 Por otra parte, el insoluble se recoge en 700ml de cloruro de metileno y 550ml de agua y el pH se ajusta a 12,5 mediante la introducción de 2 ml de sosa acuosa al 32% m/m. La fase orgánica se evapora a sequedad y se obtienen 10,4g de producto adicional. Los 2 productos se reagrupan, es decir, 17,35g, rendimiento = 95,1%

- 15 Se ponen en suspensión 5g de este producto en 150ml de acetato de etilo durante 1h a 20°C, el producto se filtra y se lava con acetato de etilo.

Se obtienen 2,5g de 3- β-amino estanolona pura.

Espectro de R.M.N.: 1H a 400 MHz, CDCI3 d1 referenciado a 7,27 ppm.

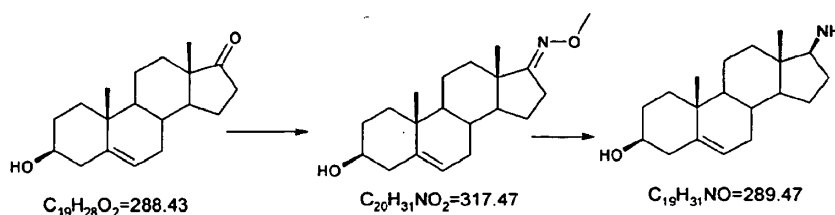
$\delta$ <sup>1</sup> H obs. (ppm)	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>1</sup> H obs. (ppm)	Multiplicidad J (en Hz)
0,64	m, 1H	2,05	m, 1H
0,73	s, 3H	2,64	m, 1H
0,80	s, 3H	3,62	t, 1H (J=8,0)
0,87	m, 1H		
0,92-1,15	m, 5H		
1,17-1,32	m, 5H		
1,32-1,53	m, 3H		

$\delta$ <sup>1</sup> H obs. (ppm)	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>1</sup> H obs. (ppm)	Multiplicidad J (en Hz)
1,53-1,62	m, 2H		
1,63-1,73	m, 3H		
1,79	dt, 1H (J=12,6 y 3,2)		

Proporción  $\alpha/\beta$  de la amina primaria = 0/100

Espectro de masas: Electro Pulverización Ionización en modo Positivo. MH<sup>+</sup> (m/z) = 292.

Ejemplo 2: 17- $\beta$ -amino DHEA



5

Preparación de 17-E-metil oxima de DHEA

Se ponen en disolución 50g de DHEA en 200 ml de tolueno y 124 ml de piridina (8,9eq). Se añaden a 20°C, 16,25g de hidrocloreto de metoxilamina (pureza 98%, es decir 1,1 eq.). Se agita 5h a 50°C y 48h a 30°C. Se filtra con succión y se lava con agua, después se seca el sólido en vacío.

10 Por otra parte, se decanta el filtrado y se lava la fase orgánica 2 veces con 500 ml de agua. Se destila la fase orgánica a sequedad en vacío. El extracto seco y los cristales filtrados anteriormente se mezclan entre sí. Se obtienen 53,07g de 17-E-metiloxima de DHEA, es decir un rendimiento total de 96,4%.

Espectro de R.M.N.: 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> d1.

Número	$\delta$ <sup>1</sup> H obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>13</sup> C obs.	Número	$\delta$ <sup>1</sup> H obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>13</sup> C obs.
<b>1</b>	1,10	dd(J= 4,0-13,0) m	37,7	<b>11</b>	1,54	m	21,2
	1,87				1,66		
<b>2</b>	1,52	m	32,2	<b>12</b>	1,45	m	34,4
	1,83	m			2,00	dm(12,0)	
<b>3</b>	3,54	tt(4,5-11,0)	72,0	<b>13</b>	-	-	44,1
<b>4</b>	2,26	ddd(1,5-11,0-13,0) ddd(1,5-4,5-13,0)	42,7	<b>14</b>	1,17	ddd(6,0-10,5-13,0)	54,6
	2,32						
<b>5</b>	-	-	141,3	<b>15</b>	1,36	m	24,0
					1,81		

ES 2 370 537 T3

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
<b>6</b>	5,37	d(5,5)	121,5	<b>16</b>	2,40 2,50	dd(8,5-19,0) ddd(1,5-9,0-19,0)	26,4
<b>7</b>	1,64 2,06	m ddd(2,5-5,5-12,0)	31,9	<b>17</b>	-	-	170,9
<b>8</b>	1,61		31,1	<b>18-Me</b>	0,93	s	17,5
<b>9</b>	1,02	m	50,7	<b>19-Me</b>	1,04	s	19,9
<b>10</b>	-	-	37,0	<b>OMe</b>	3,83	s	61,8

El protón en posición 3 es axial (3-beta alcohol).

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	$\delta^1\text{H}$ litt $\Delta\text{E}$	$\delta^{1\text{H}}$ litt $\Delta\text{Z}$	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	$\delta^{13}\text{C}$ litt $\Delta\text{E}$	$\delta^{13}\text{C}$ litt $\Delta\text{Z}$
<b>18-Me</b>	0,93	0,93	1,05	17,5	16,9	13,4
<b>17</b>	-	-	-	170,9	170,0	170,4
<b>16</b>	2,40-2,50	2,53-2,52	2,42-2,32	26,4	25,0	29,2

Obs = observado, litt = según la bibliografía

Espectro de masas: Electro Pulverización Ionización en modo Positivo. MH+= 318

5

17- $\beta$ -amino DHEA

10

Se condensan 50ml de amoniaco a -50°C y se añade a esta temperatura la disolución de 5g de 17-E-metiloxima de DHEA en 50ml de tetrahidrofurano y 7,9 ml de isopropanol (es decir 6,55eq). Se añaden a -50°C, por fracciones y bajo argón, 1,078g de litio en gránulos (es decir 9,86 eq). Se agita 8 horas a -50°C y se deja que la temperatura vuelva a subir a 20°C. El producto cristaliza durante la subida de la temperatura. Se añaden 50ml de agua, se agita la suspensión 2h a 20°C, se filtra con succión y se lava con agua. Se seca el sólido en vacío a 40°C y se obtienen 4,55g de 17-  $\beta$ -amino DHEA, es decir un rendimiento del 100%.

Espectro de R.M.N.: 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  d1

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
<b>1</b>	1,05 1,87	m dt(13,5-3,5)	38,5	<b>11</b>	1,48 1,61	m m	21,8
<b>2</b>	1,48 1,78	m m	32,2	<b>12</b>	1,01 1,83	m dt(13,0-3,5)	37,6
<b>3</b>	3,39	tt (5,5-11,0)	72,2	<b>13</b>	-	-	43,3

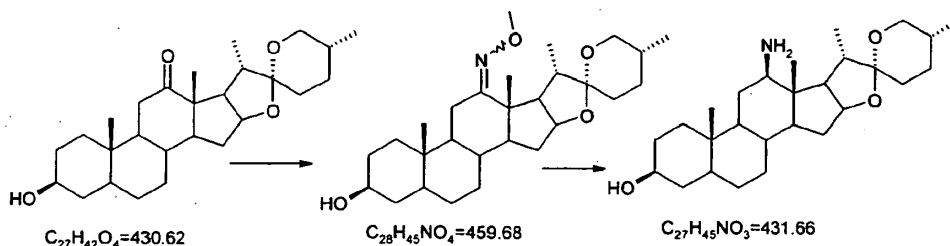


Número	$\delta$ <sup>1</sup> H obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>13</sup> C obs.	Número	$\delta$ <sup>1</sup> H obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>13</sup> C obs.
<b>4</b>	2,17	m	43,0	<b>14</b>	0,98	m	54,6
	2,22	m					
<b>5</b>	-	-	142,1	<b>15</b>	1,21	dq(5,5-12,0)	24,6
					1,64	m	
<b>6</b>	5,34	d (5,0)	122,1	<b>16</b>	1,32	ddt(2,5-9,0-12,0)	31,5
					1,99	m	
<b>7</b>	1,55	m	32,7	<b>17</b>	2,60	t (9,0)	63,4
	1,99	m					
<b>8</b>	1,49	m	33,5	<b>18-Me</b>	0,69	s	11,2
<b>9</b>	0,95	m	51,8	<b>19-Me</b>	1,03	s	19,9
<b>10</b>	-	-	37,6				

El protón en posición 3 es alfa, por lo tanto 3-  $\beta$ -alcohol.

El producto 17- beta amino es puro al 96%.  $\alpha/\beta$  de la amina primaria = 4/96 Espectro de masas : Electro Pulverización Ionización en modo Positivo  $MH^+$  = 290.

Ejemplo 12-  $\beta$ -amino Hecogenina



5

Preparación de la 12-Z,E-metiloxima Hecogenina

Se disuelven a 20°C, 20g de Hecogenina en 40ml de tolueno y 15,8ml de piridina (es decir 8,9 eq). Se añaden, a 20°C, 2,03g de hidrocloreto de metoxilamina (es decir 1,1 eq). Se obtiene una suspensión blanca que se agita 3h a 50°C y 15h a 30°C. Se filtra con succión y se lava con agua. Se seca el producto en vacío a 40°C. Se obtienen 7,05g de 12-Z,E-metiloxima Hecogenina, es decir un rendimiento del 69,5%.

10

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

Espectro de protón :

ES 2 370 537 T3

Número	$\delta$ $^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	Número	$\delta$ $^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)
<b>1</b>	1,07	m	<b>15</b>	1,40	m
	1,76	m		2,07	m
<b>2</b>	1,45	m	<b>16</b>	4,39	m
	1,85	m			
<b>3</b>	3,60	tt (5,0 y 11,0)	<b>17</b>	2,56	dd(6,5-8,5)
<b>4</b>	1,32	m	<b>18-Me</b>	0,95	s
	1,58	m			
<b>5</b>	1,13	m	<b>19-Me</b>	0,88	s
<b>6</b>	1,61	m	<b>20</b>	1,86	m
	1,72	m			
<b>7</b>	0,91	m	<b>21</b>	1,10	d(7,0)
	1,75	m			
<b>8</b>	1,76	m	<b>22</b>	-	-
<b>9</b>	0,87	m	<b>23</b>	1,34	m
<b>10</b>	-	-	<b>24</b>	1,47-1,65	m-m
<b>11</b>	1,65	m	<b>25</b>	1,67	m
	3,16	d(5,0- 1 5,0)			
<b>12</b>	-	-	<b>26</b>	3,38	t(11,0)
				3,50	ddd(1,5-4,0-11,0)
<b>13</b>	-	-	<b>27-Me</b>	0,80	d
<b>14</b>	1,35	m	<b>OMe</b>	3,78	s

Espectro de carbono :

5

ES 2 370 537 T3

Número	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
<b>1</b>	37,0	<b>15</b>	31,3
<b>2</b>	31,8	<b>16</b>	80,2
<b>3</b>	71,3	<b>17</b>	56,3
<b>4</b>	38,5	<b>18-Me</b>	17,4
<b>5</b>	45,2	<b>19-Me</b>	12,3
<b>6</b>	32,1	<b>20</b>	42,7
<b>7</b>	32,4	<b>21</b>	13,6
<b>8</b>	32,7	<b>22</b>	109,6
<b>9</b>	54,0	<b>23</b>	28,8
<b>10</b>	36,4 -	<b>24</b>	29,3
<b>11</b>	21,0	<b>25</b>	30,7
<b>12</b>	163,8	<b>26</b>	67,3
<b>13</b>	47,6	<b>27-Me</b>	17,5
<b>14</b>	56,7	<b>OMe</b>	61,5

19-Me : 12,3 ppm (5 $\alpha$ ). H en 3 : 3,60ppm ;(es axial, por lo tanto  $\alpha$ , porque sale en forma de triplete con J = 5,0 y 11,0 Hz.

- 5 Espectro de masas: realizada Electro Pulverización Ionización en modo Positivo. Presencia de los 2 isómeros Z y E.  $\text{MH}^+ = 460$ .

12-  $\beta$ -amino Hecogenina

- 10 Se condensan 50ml de amoniaco a  $-50^\circ\text{C}$  y se añade a esta temperatura la disolución de 5g de 17-Z,E-metiloxima Hecogenina en 50ml de tetrahidrofurano y 5,45 ml de isopropanol (es decir 6,5eq). Se añaden con agitación y bajo gas inerte a  $-50^\circ\text{C}$ , por fracciones y en 3 horas, 0,393g de litio en gránulos (es decir 5,21 eq). Se mantiene con agitación durante ... horas y se deja que la temperatura suba a  $20^\circ\text{C}$ . Se añaden 50ml de agua y se destila el tetrahidrofurano en vacío. Se añaden 100ml de agua y se agita 24h a  $20^\circ\text{C}$ . Se filtra con succión y se lava con agua. Se seca el sólido en vacío a  $40^\circ\text{C}$ .

Se obtienen 4,65g de 12-beta-amino Hecogenina, es decir un rendimiento del 99%.

- 15 Espectro de R.M.N.: 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  d1.

## ES 2 370 537 T3

Espectro de protones :

Número	$\delta$ <sup>1</sup> H obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>13</sup> C obs.	Número	$\delta$ <sup>1</sup> H obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ <sup>13</sup> C obs.
<b>1</b>	0,98	dt(4,0-13,0)	37,3	<b>15</b>	1,37	m	31,8
	1,72	m			2,02	ddd(6,0-7,0-12,0)	
<b>2</b>	1,40	m	32,0	<b>16</b>	4,43	q(7,0)	81,0
	1,80	m					
<b>3</b>	3,59	tt (4,5 11,0)	71,5	<b>17</b>	1,88	m	61,8
<b>4</b>	1,29	m	38,5	<b>18-Me</b>	0,78	s	10,9
	1,59	m					
<b>5</b>	1,10	m	45,2	<b>19-Me</b>	0,83	s	12,9
<b>6*</b>	1,30	m	<b>29,0</b>	<b>20</b>	1,88	m	42,4
	1,30	m					
<b>7</b>	0,88	m	<b>32,5</b>	<b>21</b>	1,08	d(7,0)	14,9
	1,69	m					
<b>8</b>	1,50	m	<b>34,7</b>	<b>22</b>	-	-	109,6
<b>9</b>	0,78	m	<b>54,0</b>	<b>23*</b>	1,63	m	32,4
					1,68	m	
<b>10</b>	-	-	<b>35,9</b>	<b>24</b>	1,45	m-m	29,3
					1,63		
<b>11</b>	1,22	m-	<b>30,4</b>	<b>25</b>	1,63	m	30,6
	1,74	m					
<b>12</b>	2,58	d1(10,0)	<b>61,1</b>	<b>26</b>	3,36	t(11,0)	67,2
					3,47	ddd(2,0-4,0-11,0)	
<b>13</b>	-	-	<b>45,3</b>	<b>27-Me</b>	0,80	d (6,0)	17,6
<b>14</b>	1,09	m	<b>56,2</b>				

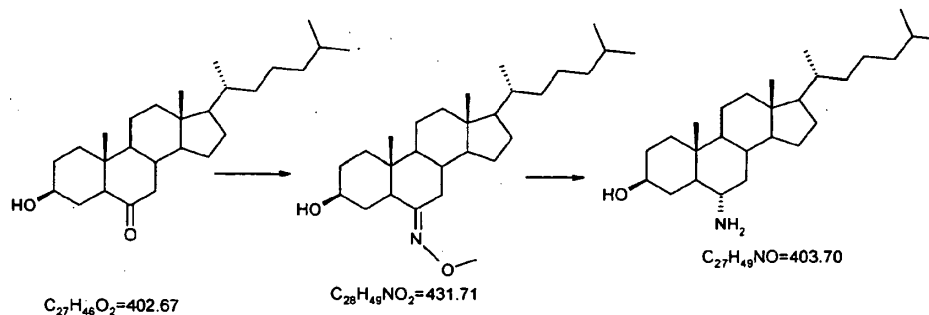
\* : atribuciones que pueden invertirse.

19-Me : 12,9 ppm, que es característico de la serie 5 $\alpha$ . H en 3 : 3,59ppm ; es axial por lo tanto  $\alpha$ , porque sale en forma de triplete, con J = 4,5 y 11,0 Hz.

5  $\alpha/\beta$  de la amina primaria = 5/95

Espectro de masas: Electro Pulverización Ionización en modo Positivo  $MH^+ = 432$ .

Ejemplo 4 : 6- $\alpha$ -amino colestanol



5 Preparación del 6-E-metiloxima colestanol

Se disuelven a 20°C, 10g de 6-oxo colestanol (pureza 99%) en 40ml de tolueno y 17,63 ml de piridina (es decir 8,9 eq). Se añaden, a 20°C, 2,30g de hidrocloreuro de metoxilamina (es decir 1,1 eq). Se obtiene una suspensión blanca que se agita 6h a 50°C y 30h a 25°C. Se añaden 40ml de agua, se decanta y se elimina la fase acuosa. La fase orgánica se recoge y se lava con agua. Se destila la disolución a sequedad. El sólido se pone en suspensión en 40ml de n-heptano, se filtra con succión y se lava con 10ml de n-heptano. Se seca el producto en vacío.

Se obtienen 10,14g de 6-E-metiloxima colestanol, es decir un rendimiento del 95,5%.

Espectro de RMN :  $CDCl_3$  : isómero  $\Delta E$  (OMe cis con relación al  $CH_2$  en 7) ; H en 3 axial, OH en 3 es por tanto  $\beta$  (serie 5 $\alpha$ ).

Número	$\delta$ $^1H$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ $^{13}C$ obs.	Número	$\delta$ $^1H$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta$ $^{13}C$ obs.
<b>1</b>	1,14	m	36,5	<b>18-Me</b>	0,66	s	12,5
	1,78	dt(13,0-3,5)					
<b>2</b>	1,41	m-	31,3	<b>19-Me</b>	0,76	s	13,0
	1,86	m					
<b>3</b>	3,57	tt(4,5-11,0)	71,6	<b>20</b>	1,40	m	36,0
<b>4</b>	1,54	m	32,2	<b>21</b>	0,91	d(6,5)	19,0
	2,00	m					
<b>5</b>	1,93	dd(2,5-12,0)	50,2	<b>22</b>	1,04	m	36,7
					1,36	m	
<b>6</b>	-	-	159,4	<b>23</b>	1,14	m	24,2
					1,34	m	
<b>7</b>	1,20	m	30,7	<b>24</b>	1,14	m	40,0
	3,22	dd(4,5-13,5)					

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
<b>8</b>	1,51	m	36,3	<b>25</b>	1,54	m	28,2
<b>9</b>	1,13	m	57,0 ó 56,8	<b>26 y 27</b>	0,86 0,87	d(6,5)	22,9
<b>10</b>	-	-	43,2	<b>OMe</b>	3,82	s	61,7
<b>11</b>	1,32 1,57	m m	21,8				
<b>12</b>	1,14 2,02	m m	40,0				
<b>13</b>	-	-	49,7				
<b>14</b>	0,92	m	54,9				
<b>15</b>	1,14 1,62	m m	24,4				
<b>16</b>	1,25 1,85	m m	28,6				
<b>17</b>	1,13	m	56,8 ó 57,0				

Espectro de masas: Electro Pulverización Ionización en modo Positivo  $\text{MH}^+ = 432$ .

#### **6- $\alpha$ -amino colestanol**

5 Se condensan 50ml de amoniaco a  $-50^\circ\text{C}$  y se añade a esta temperatura una suspensión de 5g de 6-E-metiloxima colestanol en 50ml de tetrahidrofurano y 5,80 ml de isopropanol (es decir 6,5eq). Se enfría a  $-65^\circ\text{C}$  y se añaden con agitación, por fracciones, en 5 horas, bajo argón, 0,490g de litio en gránulos (es decir 6,1 eq). Se mantiene con agitación durante 1 hora y se deja que la temperatura suba a  $20^\circ\text{C}$ .

Se añaden 50ml de agua y se destila el tetrahidrofurano en vacío. Se filtra con succión y se lava con agua. Se seca el sólido en vacío a  $40^\circ\text{C}$  y se obtiene un rendimiento del 80,2% en 6- $\alpha$ -amino colestanol.

Espectro de RMN : 400MHz, metanol deuterado.

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
<b>1</b>	1,00 1,72	m- m	38,3	<b>14</b>	1,06	m	57,3
<b>2</b>	1,41 1,75	m- m	31,6	<b>15</b>	1,19 1,40	m m	24,9

ES 2 370 537 T3

Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Número	$\delta^1\text{H}$ obs.	Multiplicidad J (en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ obs.
<b>3(axial)</b>	3,48	tt(4,5-11,0)	71,7	<b>16</b>	1,30 1,85	m m	29,5
<b>4</b>	1,16 1,98	m dt (12,0-3,5)	33,2	<b>17</b>	1,13	m	57,5
<b>5</b>	0,91	m	52,7	<b>18-Me</b>	0,69	s	12,4
<b>6(axial)</b>	2,55	dt(3,5-11,0)	49,9	<b>19-Me</b>	0,84	s	13,7
<b>7</b>	0,77 1,87	ql(12,0) dt(12,0-3,5)	42,0	<b>20</b>	1,39	m	36,8
<b>8</b>	1,49	m	35,7	<b>21</b>	0,93	d(7,0)	19,0
<b>9</b>	0,70	m	55,3	<b>22</b>	1,03 1,38	m m	37,1
<b>10</b>	-	-	36,7	<b>23</b>	1,13 1,64	m m	25,0
<b>11</b>	1,33 1,53	m- m	22,1	<b>24</b>	1,16	m	40,7
<b>12</b>	1,15 2,02	m dt (12,0-3,5)	41,1	<b>25</b>	1,53	m	29,0
<b>13</b>	-	-	43,5	<b>26 y 27</b>	0,87 0,88	d(7,0) d(7,0)	23,0 23,0

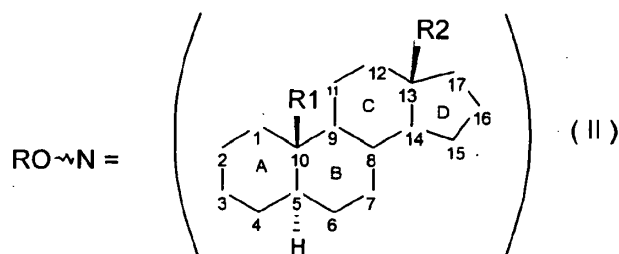
H en 3 axial, OH en 3 es  $\beta$  (serie 5 $\alpha$ ).

$\alpha/\beta$  de la amina primaria = 100/0

Espectro de masas:  $\text{MH}^+ = 404$ .

REIVINDICACIONES

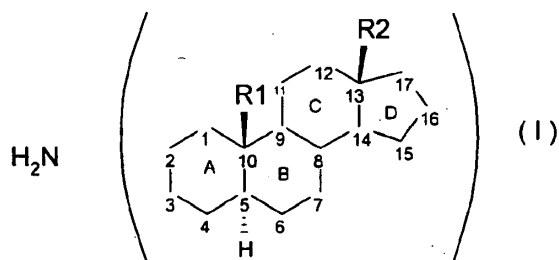
1. Procedimiento de preparación estereoselectivo de aminas primarias esteroides de configuración  $\alpha$  o  $\beta$ , en posición 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ó 17 sobre el esqueleto esteroide, caracterizado porque se trata una oxima de fórmula (II) :



5

en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o un radical arilo o aralquilo que contiene hasta 12 átomos de carbono, R1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, R2 representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, la función oxima está situada en posición 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 o 17 sobre el esqueleto, que puede estar sustituido además con uno o varios grupos no sensibles a las condiciones de la reacción definidas a continuación en la presente memoria, con litio metal en amoniaco líquido, a una

10



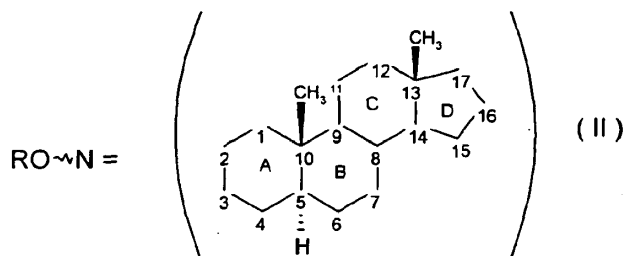
15

temperatura comprendida entre  $-33^{\circ}C$  y  $-90^{\circ}C$ , en una mezcla de un disolvente de tipo éter y un alcohol alifático, y se obtiene el compuesto esperado de fórmula (I) :

en la que la amina de configuración  $\alpha$  o  $\beta$  está en la posición correspondiente a la de la oxima sobre el compuesto de fórmula (II).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, de preparación estereoselectivo de aminas primarias esteroides de configuración  $\alpha$  o  $\beta$ , en posición 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ó 17 sobre el esqueleto esteroide, caracterizado porque se trata una oxima de fórmula (II) :

20

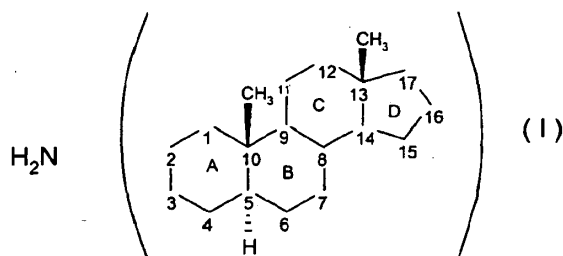


25

en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 1 a 12 átomos de carbono o un radical arilo o aralquilo que contiene hasta 12 átomos de carbono, la función oxima está situada en posición 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 ó 17 sobre el esqueleto, el cual puede estar sustituido por otra parte con uno o varios grupos no sensibles a las condiciones de la reacción definidas más adelante, con litio metal



en amoniaco líquido, a una temperatura comprendida entre  $-33^{\circ}\text{C}$  y  $-90^{\circ}\text{C}$ , en una mezcla de un disolvente de tipo éter y de un alcohol alifático, y se obtiene el compuesto esperado de fórmula (I) :



5 en la que la amina de configuración  $\alpha$  o  $\beta$  está en la posición correspondiente a la de la oxima sobre el compuesto de fórmula (II).

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se opera a una temperatura comprendida entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $-80^{\circ}\text{C}$ .

10 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el alcohol utilizado es un alcohol que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, lineal, ramificado o cíclico, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el alcohol utilizado es un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor.

15 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el disolvente de tipo éter utilizado es tetrahidrofurano o metiltetrahidrofurano.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R representa un radical metilo, etilo o bencilo.

20 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el esqueleto del esteroide de fórmula (II) utilizado está sustituido con uno o varios elementos elegidos del grupo constituido por halógeno, cetona libre o protegida, hidroxilo libre o en forma eterificada, amino, carboxi, carboxi esterificado, imida, una cadena carbonada mono o divalente saturada o insaturada, lineal, ramificada o cíclica, que contiene hasta 15 átomos de carbono, llegado el caso interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, y sustituida opcionalmente con hidroxilo o cetona libre o protegida, halógeno, carboxi, carboxi esterificado y que incluye, llegado el caso, uno o varios enlaces dobles en los ciclos A y/o B y/o C y/o D, conjugados o no.

25 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque cuando el esteroide está sustituido con una cadena alcoiloeno, ésta no es metileno en 17.

30 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el esqueleto del esteroide utilizado está sustituido con uno o varios elementos elegidos del grupo constituido por flúor, cetona libre o protegida, hidroxilo libre o protegido, amino, éter, amida, imida, las cadenas alcoilo, alqueno, alquino y alcoiloeno tales como se han definido más arriba, y que incluye, llegado el caso, uno o varios enlaces dobles en los ciclos A y/o B y/o C y/o D, conjugados o no.

35 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el esqueleto del esteroide utilizado está sustituido con uno o varios elementos elegidos del grupo constituido por cetona libre o protegida, hidroxilo libre o protegido y una cadena alcoilo lineal o ramificada, que contiene hasta 12 átomos de carbono, y que incluye, llegado el caso, uno o varios enlaces dobles en los ciclos A y/o B y/o C y/o D.