



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101980900000130
Data Deposito	30/04/1980
Data Pubblicazione	30/10/1981

Priorità	35.357
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	02-MAY-79
Priorità	69.741
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	27-AUG-79

Titolo

COMPOSTI STEROIDI INIBITORI DI 5ALFA-RIDUTTASI E PROCEDIMENTO DI PREPARAZIONE.

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

DESCRIZIONE

48553A/80

a corredo di una domanda di brevetto per invenzione,

avente per titolo:

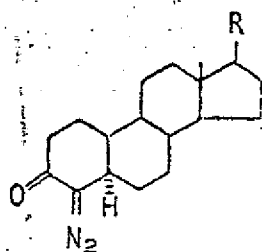
"Composti steroidi inibitori di 5alfa-riduttasi e
procedimento di preparazione".--

a nome della Società: RICHARDSON-MERRELL INC.

- " - " - " - " -

RIASSUNTO

La presente invenzione si riferisce a com-
posti della formula generale più oltre indicata, che
sono inibitori di testosterone 5-alfa-riduttasi, co-
sa che rende i composti stessi utili nella cura del-
l'acne e della pelle untuosa, e della ipertrofia pro-
statica benigna:



in cui R è:

=O, -OH, -OCO-alkylC₁₋₅, -COOH, -CH₂OH,
-COOalkylC₁₋₆, -COCH₃, -CH-COOH, -CH-COOalkylC₁₋₆, 

ed i 20beta-isomeri della formula:

CH₃ CH₃ CH₃
-CH-CH₂OH, -CH-CHO, -CH-COOH
CH₃
-CH-COOalkylC₁₋₆

- " - " - " - " -

48559A/80

No. di Serie: 069741

No. di Serie: 06/069,741

Completa depositata il 27 Agosto 1979

Classe: --

Sottoclasse: --

No. di divisione: 125

Assistente esaminatore: --

Richiedenti: THOMAS R. BLOMM, CINCINNATI, OH.;

BRIAN M. METCALF, MASON, OH.

Dati di continuazione: Verificati

Questa domanda è una continuazione in parte della domanda 06/035,357 del 2 Maggio 1979

Domande estere/PCT: Verificate

Dati di deposito:

Stato o paese:

No. tavole disegni:

Rivendicazioni totali: 13

Rivendicazioni indipendenti: 1

Tassa di deposito ricevuta: \$ 75

No. di riverimento del procuratore: M-903

Indirizzo postale:

L. RUTH HATTAN

PAT. DEPT.

RICHARDSON-MERRELL INC.

2110 E. GALBRAITH ROAD

MINISTERO DEL COMMERCIO DEGLI STATI UNITI D'AMERICA

Ufficio Brevetti e Marchi di Fabbrica degli Stati

Uniti d'America

Data:

3 Aprile, 1980

Con la presente si certifica che quella
allegata è una copia conforme tratta dagli archivi
di questo Ufficio della domanda di Thomas R. Blohm e
Brian W. Metcalf, come originariamente depositata,
il 2 Maggio, 1979, no. di serie: 035.357, avente per
titolo:

"Nuovi inibitori steroidei di 5c-riduttasi"

Per autorizzazione del

COMMISSARIO DEI BREVETTI E MARCHI DI FABBRICA

F.to:

(Illeggibile)

Ufficiale Certificante

(SIGILLO)

CINCINNATI OHIO 45215

Titolo dell'invenzione:

NUOVI INIBITORI STEROIDEI DI 5-ALFA RIDUTTASI

""_"_"_"_"_"_

Si certifica con la presente che l'allegato costituisce copia fedele tratta dai Registri dell'Ufficio Brevetti e Marchi di Fabbrica degli Stati Uniti della domanda come originariamente depositata che è stata qui identificata.

Per autorizzazione del

COMMISSARIO AI BREVETTI E MARCHI DI FABBRICA

F.to:

C. W. Smith

Ufficiale Certificante

(SIGILLO)

Data, 2 Aprile 1980

""_"_"_"_"_"_"_"_

""_"_"_"_

069741

"Nuovi inibitori steroideidi 5-alfa riduttasi

La presente domanda è una continuazione in parte della domanda in corso statunitense No. di Serie 35357 depositata in data 2 Maggio 1979.-

""_"_"_"_"_"_"_"_

CAMPO DELL'INVENZIONE

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce all'impiego di certi composti steroidi per la cura dell'acne e della pelle untuosa, della calvizie e della ipertrofia prostatica, per il tramite dell'inibizione di testosterone 5alfa-riduttasi.

E' noto che la pelle risponde agli androgeni ed è un centro attivo di metabolismo androgeno. Il testosterone androgeno è metabolizzato nella pelle a diidrotestosterone (DHT) che è un androgeno più potente del testosterone. Come stabilito nella rivista Arch., Dermatol. 111, 1496 (1975), esistono prove considerevoli secondo le quali il DHT è coinvolto nella patogenesi dell'acne come anche di altre condizioni associate ad androgeno. Gli studi condotti sull'organo laterale del criceto che è una struttura sebacea che dipende da androgeni, indicano che il DHT stimola la crescita di questa struttura.

E' stato trovato che la pelle su cui ha sede l'acne produce da 2 a 20 volte più DHT rispetto alla pelle normale. Perciò, si ritiene che gli agenti capaci di bloccare la formazione di DHT potrebbero essere efficienti nella cura di uno stato acneico. Inoltre, molti studi indicano che la ipertrofia prostatica può essere curata somministrando un agente che im-



DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce all'impiego di certi composti steroidi per la cura dell'acne e della pelle untuosa, della calvizie e della ipertrofia prostatica, per il tramite dell'inibizione di testosterone 5alfa-riduttasi.

E' noto che la pelle risponde agli androgeni ed è un centro attivo di metabolismo androgeno. Il testosterone androgeno è metabolizzato nella pelle a diidrotestosterone (DHT) che è un androgeno più potente del testosterone. Come stabilito nella rivista Arch., Dermatol. 111, 1496 (1975), esistono prove considerevoli secondo le quali il DHT è coinvolto nella patogenesi dell'acne come anche di altre condizioni associate ad androgeno. Gli studi condotti sull'organo laterale del criceto che è una struttura sebacea che dipende da androgeni, indicano che il DHT stimola la crescita di questa struttura. E' stato trovato che la pelle su cui ha sede l'acne produce da 2 a 20 volte più DHT rispetto alla pelle normale. Perciò, si ritiene che gli agenti capaci di bloccare la formazione di DHT potrebbero essere efficienti nella cura di uno stato acneico. Inoltre, molti studi indicano che la ipertrofia prostatica può essere curata somministrando un agente che im-

3 Maggio, 1979

035357

La presente invenzione si riferisce all'impiego di certi composti steroidi per la cura dell'acne e della pelle untuosa, della calvizie e della ipertrofia prostatica, per il tramite dell'inibizione di testosterone 5alfa-riduttasi.

FONDAMENTO DELLA INVENZIONE

E' noto che la pelle risponde agli androgeni ed è un centro attivo di metabolismo androgeno. Il testosterone androgeno è metabolizzato nella pelle a diidrotestosterone (DHT) che è un androgeno più potente del testosterone. Come stabilito nella rivista Arch., Dermatol. 111, 1496 (1975), esistono prove considerevoli secondo le quali il DHT è coinvolto nella patogenesi dell'acne come anche di altre condizioni associate ad androgeno. Gli studi condotti sull'organo laterale del criceto che è una struttura sebacea che dipende da androgeni, indicano che il DHT stimola la crescita di questa struttura.

E' stato trovato che la pelle su cui ha sede l'acne produce da 2 a 20 volte più DHT rispetto alla pelle normale. Perciò, si ritiene che gli agenti capaci di bloccare la formazione di DHT potrebbero essere efficienti nella cura di uno stato acneico. Inoltre, molti studi indicano che la ipertrofia prostatica può essere curata somministrando un agente che im-

pedisce la formazione di DHT da testosterone, cioè un inibitore di testosterone 5alfa-riduttasi. Il testosterone viene convertito a DHT per l'azione enzimatica di testosterone 5alfa-riduttasi. Un mezzo possibile per bloccare la formazione di DHT è quello di inibire l'attività di testosterone 5alfa-riduttasi. Più desiderabilmente, nella cura dell'acne, l'attività degli enzimi di 5alfa-riduttasi viene inibita localmente, cioè nella regione della pelle su cui si manifesta l'acne.



Molti che lavorano nel ramo relativo hanno ritenuto che i composti steroidei efficienti per propositi di inibizione di testosterone 5alfa-riduttasi, richiedessero una configurazione Δ^4 -3-chetonica e, secondo quanto si poteva ipotizzare la presenza di altri sostituenti sull'anello A potesse aggiungere ben poco di efficienza e anzi potesse addirittura diminuire l'utilità di un composto per propositi di inibizione.

Così, i numerosi composti discussi da Voigt e Hsia nel loro brevetto No. 3.917.820 e da Benson e Blohm nel loro brevetto No. 4.088.760, tutti contengono la struttura dell'anello A Δ^4 -3-one.

Si può notare che gli steroidi Δ^4 -3-chetoni finora suggeriti per la inibizione della

pedisce la formazione di DHT da testosterone, cioè un inibitore di testosterone 5alfa-riduttasi. Il testosterone viene convertito a DHT per l'azione enzimatica di testosterone 5alfa-riduttasi. Un mezzo possibile per bloccare la formazione di DHT è quello di inibire l'attività di testosterone 5alfa-riduttasi. Più desiderabilmente, nella cura dell'acne, l'attività degli enzimi di 5alfa-riduttasi viene inibita localmente, cioè nella regione della pelle su cui si manifesta l'acne.

Molti che lavorano nel ramo relativo hanno ritenuto che i composti steroidei efficienti per propositi di inibizione di testosterone 5alfa-riduttasi, richiedessero una configurazione Δ^4 -3-chetonica e, secondo quanto si poteva ipotizzare la presenza di altri sostituenti sull'anello A potesse aggiungere ben poco di efficienza e anzi potesse addirittura diminuire l'utilità di un composto per propositi di inibizione.

Così, i numerosi composti discussi da Voigt e Hsia nel loro brevetto No. 3.917.820 e da Benson e Blohm nel loro brevetto No. 4.088.760, tutti contengono la struttura dell'anello A Δ^4 -3-one.

Si può notare che gli steroidi Δ^4 -3-chetoni finora suggeriti per la inibizione della

5alfa-riduttasi agiscono per il tramite di una inibizione competitiva e la loro efficienza dipende dal mantenimento di una concentrazione significativa, e eventualmente anche sostanziale, di inibitori nello organo preso di mira, per esempio nella pelle del paziente ovvero nella prostata. Gli inibitori manifestamente competitivi offrono un minor grado di efficienza rispetto ad inibitori reversibili ovvero quasi reversibili.

La teoria della inibizione reversibile di 5alfa-riduttasi e Δ^5 -3-cheto isomerasi, è stata offerta nel brevetto statunitense No. 4.087.461, al quale viene fatto riferimento per i dettagli della teoria stessa. In breve, la teoria indica l'impiego di uno steroide contenente un gruppo potenzialmente reattivo, il quale gruppo diventa reattivo quando l'enzima voluto effettua la sua trasformazione. In quel momento, segue una reazione chimica, per esempio una reazione di alchilazione, direttamente sul centro attivo dell'enzima ovvero in posizione così prossima ad esso da inibire irreversibilmente lo enzima. Il brevetto statunitense No. 4.087.461 suggerisce i seco-steroidi allenici per la inibizione irreversibile di isomerasi Δ^5 -3-cheto-steroidi e di testosterone 5alfa-riduttasi. Il brevetto statuniten-

pedisce la formazione di DHT da testosterone, cioè un inibitore di testosterone 5alfa-riduttasi. Il testosterone viene convertito a DHT per l'azione enzimatica di testosterone 5alfa-riduttasi. Un mezzo possibile per bloccare la formazione di DHT è quello di inibire l'attività di testosterone 5alfa-riduttasi. Più desiderabilmente, nella cura dell'acne, l'attività degli enzimi di 5alfa-riduttasi viene inibita localmente, cioè nella regione della pelle su cui si manifesta l'acne.

Molti che lavorano nel ramo relativo hanno ritenuto che i composti steroidei efficienti per propositi di inibizione di testosterone 5alfa-riduttasi, richiedessero una configurazione Δ^4 -3-chetonica e, secondo quanto si poteva ipotizzare la presenza di altri sostituenti sull'anello A potesse aggiungere ben poco di efficienza e anzi potesse addirittura diminuire l'utilità di un composto per propositi di inibizione.

Così, i numerosi composti discussi da Voigt e Hsia nel loro brevetto No. 3.917.820 e da Benson e Blohm nel loro brevetto No. 4.088.760, tutti contengono la struttura dell'anello A Δ^4 -3-one.

Si può notare che gli steroidi Δ^4 -3-chetoni finora suggeriti per la inibizione della

5alfa-riduttasi agiscono per il tramite di una inibizione competitiva e la loro efficienza dipende dal mantenimento di una concentrazione significativa, e eventualmente anche sostanziale, di inibitori nello organo preso di mira; per esempio nella pelle del paziente ovvero nella prostata. Gli inibitori manifestamente competitivi offrono un minor grado di efficienza rispetto ad inibitori reversibili ovvero quasi reversibili.

La teoria della inibizione reversibile di 5alfa-riduttasi e Δ^5 -3-cheto isomerasi, è stata offerta nel brevetto statunitense No. 4.087.461, al quale viene fatto riferimento per i dettagli della teoria stessa. In breve, la teoria indica l'impiego di uno steroide contenente un gruppo potenzialmente reattivo, il quale gruppo diventa reattivo quando l'enzima voluto effettua la sua trasformazione. In quel momento, segue una reazione chimica, per esempio una reazione di alchilazione, direttamente sul centro attivo dell'enzima ovvero in posizione così prossima ad esso da inibire irreversibilmente lo enzima. Il brevetto statunitense No. 4.087.461 suggerisce i seco-steroidi allenici per la inibizione irreversibile di isomerasi Δ^5 -3-cheto-steroidi e di testosterone 5alfa-riduttasi. Il brevetto statuniten-

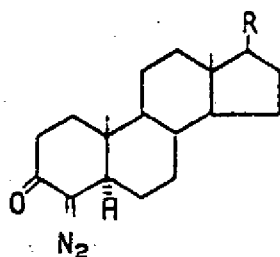
5alfa-riduttasi agiscono per il tramite di una inibizione competitiva e la loro efficienza dipende dal mantenimento di una concentrazione significativa, e eventualmente anche sostanziale, di inibitori nello organo preso di mira, per esempio nella pelle del paziente ovvero nella prostata. Gli inibitori manifestamente competitivi offrono un minor grado di efficienza rispetto ad inibitori reversibili ovvero quasi reversibili.

La teoria della inibizione reversibile di 5alfa-riduttasi e Δ^5 -3-cheto isomerasi, è stata offerta nel brevetto statunitense No. 4.087.461, al quale viene fatto riferimento per i dettagli della teoria stessa. In breve, la teoria indica l'impiego di uno steroide contenente un gruppo potenzialmente reattivo, il quale gruppo diventa reattivo quando l'enzima voluto effettua la sua trasformazione. In quel momento, segue una reazione chimica, per esempio una reazione di alchilazione, direttamente sul centro attivo dell'enzima ovvero in posizione così prossima ad esso da inibire irreversibilmente lo enzima. Il brevetto statunitense No. 4.087.461 suggerisce i seco-steroidi allenici per la inibizione irreversibile di isomerasi Δ^5 -3-cheto-steroidi e di testosterone 5alfa-riduttasi. Il brevetto statuniten-

se No. 4.087.461 descrive la trasformazione catalizzata da enzima, come tale da comprendere la reazione nella posizione C-4.

La presente invenzione si riferisce allo impiego di certi steroidi 4-sostituiti i quali inibiscono l'attività della 5alfa-riduttasi, cosa che rende detti composti utili nella cura dell'acne o della pelle untuosa. Non è noto se l'inibizione sia irreversibile ovvero quasi irreversibile, cioè al punto di essere prossima alla irreversibilità, poichè lo steroide 4-sostituito non si disaccoppia facilmente dall'enzima.

I composti delle formule seguenti sono stati trovati almeno quasi irreversibili come inibitori della 5alfa-riduttasi:



in cui R è:

=O, -OH, -OCO-Alkyl 1-5, -COOH, -CH₂OH, -CHO, -COO alchil

1-6, -COCH₃, -CH-COOH, -CH-COO alchil 1-5, 

ed i 20beta-isomeri di

-CH-CH₂OH, -CH-CHO, -CH-COOH or -CH-COO-
alchil C₁₋₆

Si ritiene che l'inibizione attribuibile alla presenza del sostituito N_2 sull'atomo di carbonio C-4 sia cumulativa dell'inibizione competitiva attribuibile alla presenza del sostituito in posizione 17 preferito. I 17-sostituenti, cioè R, sono largamente descritti nella tecnica precedente, come ad esempio si può vedere nei brevetti statunitensi N.ri 3.917.829 e 4.088.760 per la inibizione della 5alfa-riduttasi.

Un gruppo preferito di sostituenti R è costituito dai seguenti:

$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ 208-CH-CH_2OH, \end{array}$ $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ 208-CH-CHO, \end{array}$ $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ 208-CH-COOH, \end{array}$ e

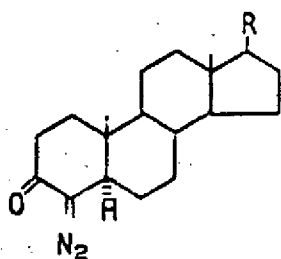


Come qui sopra è stato stabilito, vi è prova che il diidrotestosterone (DHT) che è un metabolito del testosterone possiede un effetto stimolante sulle ghiandole sebacee e perciò è coinvolto nella patogenesi dell'acne, e gli agenti che inibiscono la formazione di DHT potrebbero essere utili nella cura dell'acne. I composti impiegati nella presente invenzione hanno mostrato di essere inibitori di testosterone 5alfa-riduttasi, l'enzima che trasforma il testosterone nell'androgeno più attivo DHT. Quindi, i composti impiegati nella presente invenzione, cioè i composti delle formule sopra stabilite, essen-

se No. 4.087.461 descrive la trasformazione catalizzata da enzima, come tale da comprendere la reazione nella posizione C-4.

La presente invenzione si riferisce allo impiego di certi steroidi 4-sostituiti i quali inibiscono l'attività della 5alfa-riduttasi, cosa che rende detti composti utili nella cura dell'acne o della pelle untuosa. Non è noto se l'inibizione sia irreversibile ovvero quasi irreversibile, cioè al punto di essere prossima alla irreversibilità, poichè lo steroide 4-sostituito non si disaccoppia facilmente dall'enzima.

I composti delle formule seguenti sono stati trovati almeno quasi irreversibili come inibitori della 5alfa-riduttasi:



in cui R è:

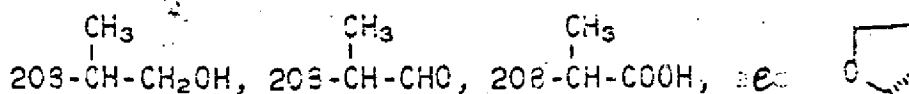
=O, -OH, -OCO-Alkyl 1-5, -COOH, -CH₂OH, -CHO, -COO alchil 1-6, -COCH₃, -CH-COOH, -CH-COO alchil 1-6,

ed i 20beta-isomeri di

-CH-CH₂OH, -CH-CHO, -CH-COOH or -CH-COO-alchil C₁₋₆

Si ritiene che l'inibizione attribuibile alla presenza del sostituyente N_2 sull'atomo di carbonio C-4 sia cumulativa dell'inibizione competitiva attribuibile alla presenza del sostituyente in posizione 17 preferito. I 17-sostituenti, cioè R, sono largamente descritti nella tecnica precedente, come ad esempio si può vedere nei brevetti statunitensi N.ri 3.917.829 e 4.088.760 per la inibizione della 5alfa-riduttasi.

Un gruppo preferito di sostituenti R è costituito dai seguenti:

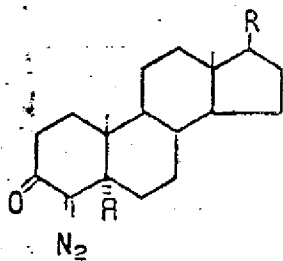


Come qui sopra è stato stabilito, vi è prova che il diidrotestosterone (DHT) che è un metabolito del testosterone possiede un effetto stimolante sulle ghiandole sebacee e perciò è coinvolto nella patogenesi dell'acne, e gli agenti che inibiscono la formazione di DHT potrebbero essere utili nella cura dell'acne. I composti impiegati nella presente invenzione hanno mostrato di essere inibitori di testosterone 5alfa-riduttasi, l'enzima che trasforma il testosterone nell'androgeno più attivo DHT. Quindi, i composti impiegati nella presente invenzione, cioè i composti delle formule sopra stabilite, essen-

se No. 4.087.461 descrive la trasformazione catalizzata da enzima, come tale da comprendere la reazione nella posizione C-4.

La presente invenzione si riferisce allo impiego di certi steroidi 4-sostituiti i quali inibiscono l'attività della 5alfa-riduttasi, cosa che rende detti composti utili nella cura dell'acne o della pelle untuosa. Non è noto se l'inibizione sia irreversibile ovvero quasi irreversibile, cioè al punto di essere prossima alla irreversibilità, poichè lo steroide 4-sostituito non si disaccoppia facilmente dall'enzima.

I composti delle formule seguenti sono stati trovati almeno quasi irreversibili come inibitori della 5alfa-riduttasi:



in cui R è:

=O, -OH, -OCO-Alkyl 1-5, -COOH, -CH₂OH, -CHO, -COO alchil 1-6, -COCH₃, -CH-COOH, -CH-COO alchil 1-5,

ed i 20beta-isomeri di

-CH-CH₂OH, -CH-CHO, -CH-COOH or -CH-COO-alchil C₁₋₆

Si ritiene che l'inibizione attribuibile alla presenza del sostituyente N_2 sull'atomo di carbonio C-4 sia cumulativa dell'inibizione competitiva attribuibile alla presenza del sostituyente in posizione 17 preferito. I 17-sostituenti, cioè R, sono largamente descritti nella tecnica precedente, come ad esempio si può vedere nei brevetti statunitensi N.ri 3.917.829 e 4.088.760 per la inibizione della 5alfa-riduttasi.



Un gruppo preferito di sostituenti R è costituito dai seguenti:

$\begin{array}{ccc} \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\ | & & | \\ 20\beta\text{-CH-CH}_2\text{OH} & , & 20\beta\text{-CH-CHO} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ 20\beta\text{-CH-COOH} \end{array}$, ecc



Come qui sopra è stato stabilito, vi è prova che il diidrotestosterone (DHT) che è un metabolito del testosterone possiede un effetto stimolante sulle ghiandole sebacee e perciò è coinvolto nella patogenesi dell'acne, e gli agenti che inibiscono la formazione di DHT potrebbero essere utili nella cura dell'acne. I composti impiegati nella presente invenzione hanno mostrato di essere inibitori di testosterone 5alfa-riduttasi, l'enzima che trasforma il testosterone nell'androgeno più attivo DHT. Quindi, i composti impiegati nella presente invenzione, cioè i composti delle formule sopra stabilite, essen-

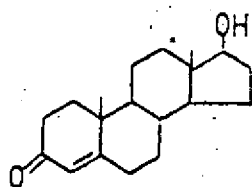
do inibitori di testosterone 5alfa-riduttasi sono utili nella cura dell'acne e degli stati di pelle untuosa. I composti sono anche utili per la cura della ipertrofia prostatica benigna e della calvizie sul modello maschile.

La potenza di un inibitore enzimatico viene spesso espressa in termini della sua costante di inibizione, K_i , che è definita matematicamente in termini di relazioni stabilite di velocità di reazione catalizzate dall'enzima, rispetto alle concentrazioni di inibitore di substrato. La derivazione di queste relazioni e la definizione matematica di K_i si possono trovare nei testi standard di enzimologia. In termini semplici, il valore K_i esprime quantitativamente la potenza di combinazione dell'inibitore per l'enzima; quanto minore è il valore di K_i , tanto maggiore sarà il potere di combinazione (affinità). Nel caso del substrato, il valore corrispondente è noto come K_m , la relazione con il potere di combinazione essendo grossolanamente identica. Il seguente paragone mostra l'aumento nel potere di combinazione per la 5alfa-riduttasi, ottenuta nei composti della presente serie, rispetto a quella del substrato (testosterone) ovvero uno dei più potenti inibitori in precedenza già noti.

do inibitori di testosterone 5alfa-riduttasi sono utili nella cura dell'acne e degli stati di pelle untuosa. I composti sono anche utili per la cura della ipertrofia prostatica benigna e della calvizie sul modello maschile.

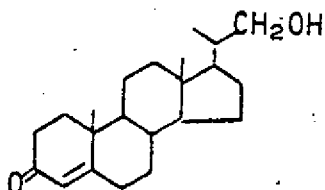
La potenza di un inibitore enzimatico viene spesso espressa in termini della sua costante di inibizione, K_i , che è definita matematicamente in termini di relazioni stabilite di velocità di reazione catalizzate dall'enzima, rispetto alle concentrazioni di inibitore di substrato. La derivazione di queste relazioni e la definizione matematica di K_i si possono trovare nei testi standard di enzimologia. In termini semplici, il valore K_i esprime quantitativamente la potenza di combinazione dell'inibitore per l'enzima; quanto minore è il valore di K_i , tanto maggiore sarà il potere di combinazione (affinità). Nel caso del substrato, il valore corrispondente è noto come K_m , la relazione con il potere di combinazione essendo grossolanamente identica. Il seguente paragone mostra l'aumento nel potere di combinazione per la 5alfa-riduttasi, ottenuta nei composti della presente serie, rispetto a quella del substrato (testosterone) ovvero uno dei più potenti inibitori in precedenza già noti.

Ki

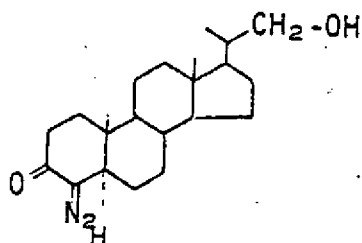


testosterone

$1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ (K_m)



$2.2 \times 10^{-7} \text{M}$



$2.0 \times 10^{-8} \text{M}$

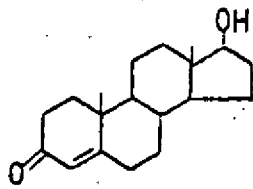
Si può vedere che il composto rappresen-
tativo della presente invenzione possiede una affi-
nità pari a 5 volte quella del substrato per lo en-
zima ed è almeno 10 volte più potente dell'inibitore
precedente

L'utilità, dei composti impiegati nello
ambito della presente invenzione può essere dimostra-
ta dalla capacità dei composti stessi di inibire la
attività di 5alfa-riduttasi isolata dalla glandola
prostatica del ratto. Per esempio, usando microso-
mi prostatici che contengono testosterone 5alfa-ri-
duttasi in quantità equivalente a 180 mg di tessuto
prelevato di fresco e 4-C¹⁴-testosterone ad una con-
centrazione di $2 \times 10^{-6} \text{M}$ a $3 \times 10^{-8} \text{M}$ (5alfa,20beta)-

do inibitori di testosterone 5alfa-riduttasi sono utili nella cura dell'acne e degli stati di pelle untuosa. I composti sono anche utili per la cura della ipertrofia prostatica benigna e della calvizie sul modello maschile.

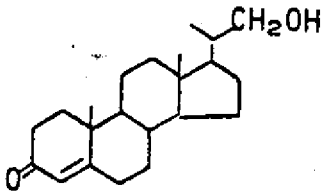
La potenza di un inibitore enzimatico viene spesso espressa in termini della sua costante di inibizione, K_i , che è definita matematicamente in termini di relazioni stabilite di velocità di reazione catalizzate dall'enzima, rispetto alle concentrazioni di inibitore di substrato. La derivazione di queste relazioni e la definizione matematica di K_i si possono trovare nei testi standard di enzimologia. In termini semplici, il valore K_i esprime quantitativamente la potenza di combinazione dell'inibitore per l'enzima; quanto minore è il valore di K_i , tanto maggiore sarà il potere di combinazione (affinità). Nel caso del substrato, il valore corrispondente è noto come K_m , la relazione con il potere di combinazione essendo grossolanamente identica. Il seguente paragone mostra l'aumento nel potere di combinazione per la 5alfa-riduttasi, ottenuta nei composti della presente serie, rispetto a quella del substrato (testosterone) ovvero uno dei più potenti inibitori in precedenza già noti.

Ki

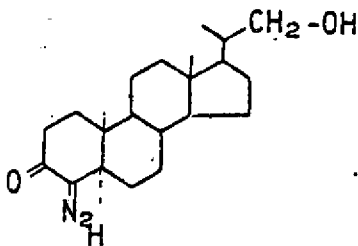


testosterone

$$1.0 \times 10^{-6} \text{M (K}_{\text{m}})$$



$$2.2 \times 10^{-7} \text{M}$$

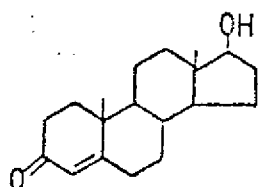


$$2.0 \times 10^{-8} \text{M}$$

Si può vedere che il composto rappresen-
tativo della presente invenzione possiede una affi-
nità pari a 5 volte quella del substrato per lo en-
zima ed è almeno 10 volte più potente dell'inibitore
precedente

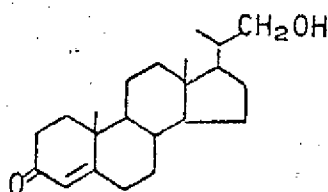
L'utilità, dei composti impiegati nello
ambito della presente invenzione può essere dimostra-
ta dalla capacità dei composti stessi di inibire la
attività di 5alfa-riduttasi isolata dalla glandola
prostatica del ratto. Per esempio, usando microso-
mi prostatici che contengono testosterone 5alfa-ri-
duttasi in quantità equivalente a 180 mg di tessuto
prelevato di fresco e 4-C¹⁴-testosterone ad una con-
centrazione di $2 \times 10^{-6} \text{M}$ a $3 \times 10^{-8} \text{M}$ (5alfa, 20beta)-

Ki

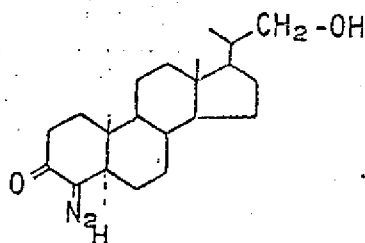


testosterone

$1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ (K_m)



$2.2 \times 10^{-7} \text{M}$



$2.0 \times 10^{-8} \text{M}$

Si può vedere che il composto rappresentativo della presente invenzione possiede una affinità pari a 5 volte quella del substrato per lo enzima ed è almeno 10 volte più potente dell'inibitore precedente

L'utilità, dei composti impiegati nello ambito della presente invenzione può essere dimostrata dalla capacità dei composti stessi di inibire la attività di 5alfa-riduttasi isolata dalla glandola prostatica del ratto. Per esempio, usando microsome prostatici che contengono testosterone 5alfa-riduttasi in quantità equivalente a 180 mg di tessuto prelevato di fresco e 4-C^{14} -testosterone ad una concentrazione di $2 \times 10^{-6} \text{M}$ a $3 \times 10^{-8} \text{M}$ (5alfa, 20beta)-

4-diazo-21-idrossi-20-metilprena-3-one mostrava di inibire la conversione di testosterone a DHT e androstandiolo (ADIOL) globalmente del 49%. Nelle medesime condizioni, una concentrazione di $3 \times 10^{-7} M$ inibiva la conversione del testosterone a prodotti 5alfa-ridotti del 75%.

Per ottenere il desiderato effetto anti-acneico oppure anti-seborreico, i composti impiegati nella presente invenzione possono essere somministrati per via orale, per via parenterale, per esempio per via intramuscolare e per via sottocutanea e localmente ad un paziente nello stato di necessità di tali cure. Si preferisce la somministrazione locale. Come viene qui impiegato, in associazione con la cura dell'acne o della pelle untuosa, il termine "paziente" viene assunto come tale da indicare un mammifero a sangue caldo, per esempio primati, individui umani di sesso maschile o di sesso femminile che hanno uno stato acneico oppure una condizione di pelle untuosa che impone la necessità di una cura. I composti della presente invenzione, possono essere somministrati da soli ovvero miscelati in maniera adatta nella forma di un preparato farmaceutico al paziente che deve essere curato. La quantità di composto somministrato varierà con la severità

dello stato acneico o dello stato di pelle untuosa ed il trattamento ripetitivo può essere desiderato. Per la somministrazione orale e parenterale la quantità di composto somministrata, cioè la quantità effettiva anti-acne o anti-seborreica è da 0,1 a 50 mg/kg di peso corporeo al giorno e preferibilmente da 1 a 30 mg per kg di peso corporeo al giorno. I dosaggi unitari per la somministrazione per via orale o parenterale possono contenere per esempio da 5 a 200 mg dell'ingrediente attivo. Per la somministrazione per via locale la quantità efficiente anti acneica ovvero anti-seborreica dei composti cui si riferisce la presente invenzione su base percentuale può variare da 0,001% al 5% e preferibilmente da 0,005% all'1%. Per la somministrazione locale, l'ingrediente attivo formulato cioè un composto della presente invenzione può essere applicato direttamente al centro che richiede il trattamento ovvero può essere applicato alla mucosa orale o nasale. Bastoncini di applicazione che recano la formulazione possono essere impiegati nel somministrare i composti.

Nella cura della ipertrofia prostatica benigna (bph) i composti i/cui si riferisce la presente invenzione possono essere somministrati in svariati modi al paziente che deve essere così curato per ottenere

4-diazo-21-idrossi-20-metilprena-3-one-mostrava di
inibire la conversione di testosterone a-DHT e andro-
standiolo (ADIOL)- globalmente del 49%. Nelle medesi-
me condizioni, una concentrazione di $3 \times 10^{-7} M$ in-
nibiva la conversione del testosterone a prodotti
5alfa-ridotti del 75%.

Per ottenere il desiderato effetto anti-
acneico oppure anti-seborreico, i composti impiegati
nella presente invenzione possono essere sommini-
strati per via orale, per via parenterale, per
esempio per via intramuscolare e per via sottocu-
tanea e localmente ad un paziente nello stato di
necessità di tali cure. Si preferisce la somministra-
zione locale. Come viene qui impiegato, in associa-
zione con la cura dell'acne o della pelle untuosa,
il termine "paziente" viene assunto come tale da in-
dicare un mammifero a sangue caldo, per esempio pri-
mati, individui umani di sesso maschile o di sesso
femminile che hanno uno stato acneico oppure una con-
dizione di pelle untuosa che impone la necessità di
una cura. I composti della presente invenzione, pos-
sono essere somministrati da soli ovvero miscelati in
maniera adatta nella forma di un preparato farmaceuti-
co al paziente che deve essere curato. La quantità
di composto somministrato varierà con la severità.



4-diazo-21-idrossi-20-metilprena-3-one mostrava di inibire la conversione di testosterone a DHT e androstandiolo (ADIOL) globalmente del 49%. Nelle medesime condizioni, una concentrazione di 3×10^{-7} M inibiva la conversione del testosterone a prodotti 5alfa-ridotti del 75%.

Per ottenere il desiderato effetto antiacneico oppure anti-seborreico, i composti impiegati nella presente invenzione possono essere somministrati per via orale, per via parenterale, per esempio per via intramuscolare e per via sottocutanea e localmente ad un paziente nello stato di necessità di tali cure. Si preferisce la somministrazione locale. Come viene qui impiegato, in associazione con la cura dell'acne o della pelle untuosa, il termine "paziente" viene assunto come tale da indicare un mammifero a sangue caldo, per esempio primati, individui umani di sesso maschile o di sesso femminile che hanno uno stato acneico oppure una condizione di pelle untuosa che impone la necessità di una cura. I composti della presente invenzione, possono essere somministrati da soli ovvero miscelati in maniera adatta nella forma di un preparato farmaceutico al paziente che deve essere curato. La quantità di composto somministrato varierà con la severità

dello stato acneico o dello stato di pelle untuosa ed il trattamento ripetitivo può essere desiderato. Per la somministrazione orale e parenterale la quantità di composto somministrata, cioè la quantità effettiva anti-acne o anti-seborreica è da 0,1 a 50 mg/kg di peso corporeo al giorno e preferibilmente da 1 a 30 mg per kg di peso corporeo al giorno. I dosaggi unitari per la somministrazione per via orale o parenterale possono contenere per esempio da 5 a 200 mg dell'ingrediente attivo. Per la somministrazione per via locale la quantità efficiente anti acneica ovvero anti-seborreica dei composti cui si riferisce la presente invenzione su base percentuale può variare da 0,001% al 5% e preferibilmente da 0,005% all'1%. Per la somministrazione locale, l'ingrediente attivo formulato cioè un composto della presente invenzione può essere applicato direttamente al centro che richiede il trattamento ovvero può essere applicato alla mucosa orale o nasale. Bastoncini di applicazione che recano la formulazione possono essere impiegati nel somministrare i composti.

Nella cura della ipertrofia prostatica benigna (bph) i/cui si riferisce la presente invenzione possono essere somministrati in svariati modi al paziente che deve essere così curato per ottenere

dello stato acneico o dello stato di pelle untuosa

ed il trattamento ripetitivo può essere desiderato.

Per la somministrazione orale e parenterale la quan-

tità di composto somministrata, cioè la quantità ef-

fettiva anti-acne o anti-seborreica è da 0,1 a 50

mg/kg di peso corporeo al giorno e preferibilmente

da 1 a 30 mg per kg di peso corporeo al giorno. I

dosaggi unitari per la somministrazione per via ora-

le o parenterale possono contenere per esempio da

5 a 200 mg dell'ingrediente attivo. Per la sommini-

strazione per via locale la quantità efficiente anti

acneica ovvero anti-seborreica dei composti cui si

riferisce la presente invenzione su base percentua-

le può variare da 0,001% al 5% e preferibilmente da

0,005% all'1%. Per la somministrazione locale, lo

ingrediente attivo formulato cioè un composto della

presente invenzione può essere applicato direttamen-

te al centro che richiede il trattamento ovvero può

essere applicato alla mucosa orale o nasale. Baston-

cini di applicazione che recano la formulazione pos-

sono essere impiegati nel somministrare i composti.

Nella cura della ipertrofia prostatica be-
composti

nigna (bph) i/cui si riferisce la presente inven-

zione possono essere somministrati in svariati modi

al paziente che deve essere così curato per ottenere

l'effetto desiderato. Come viene impiegato in questo contesto, nella cura di BPH, il termine di "paziente" viene assunto come tale da indicare animali a sangue caldo, di sesso maschile, come ad esempio ratti di sesso maschile, cani di sesso maschile ed individui umani di sesso maschile. I composti possono essere somministrati da soli ovvero anche in combinazione l'uno con l'altro. Inoltre, i composti possono essere somministrati nella forma di un preparato farmaceutico. I composti possono essere somministrati oralmente per via parenterale, per esempio per via intravenosa, per via intraperitoneale, intramuscolare ovvero per via sottocutanea, con la inclusione dell'iniezione dell'ingrediente attivo direttamente nella prostata. La quantità di composto somministrata varierà in un ampio campo e può essere una qualunque quantità efficiente. In dipendenza dal paziente che deve essere sottoposto alla cura, lo stato che deve essere curato e la modalità di somministrazione, la quantità efficiente di composto somministrata varierà da circa 0,1 a 50 mg/kg di peso corporeo al giorno e preferibilmente da 1 a 30 mg/kg di peso corporeo al giorno. L'unità di dosaggio per la somministrazione per via orale e parenterale potranno contenere per esempio da 5 a

l'effetto desiderato. Come viene impiegato in questo contesto, nella cura di BPH, il termine di "paziente" viene assunto come tale da indicare animali a sangue caldo, di sesso maschile, come ad esempio ratti di sesso maschile, sani di sesso maschile ed individui umani di sesso maschile. I composti possono essere somministrati da soli ovvero anche in combinazione l'uno con l'altro. Inoltre, i composti possono essere somministrati nella forma di un preparato farmaceutico. I composti possono essere somministrati oralmente per via parenterale, per esempio per via intravenosa, per via intraperitoneale, intramuscolare ovvero per via sottocutanea, con la inclusione dell'iniezione dell'ingrediente attivo direttamente nella prostata. La quantità di composto somministrata varierà in un ampio campo e può essere una qualunque quantità efficiente. In dipendenza dal paziente che deve essere sottoposto alla cura, lo stato che deve essere curato e la modalità di somministrazione, la quantità efficiente di composto somministrata varierà da circa 0,1 a 50 mg/kg di peso corporeo al giorno e preferibilmente da 1 a 30 mg/kg di peso corporeo al giorno. L'unità di dosaggio per la somministrazione per via orale e parenterale potranno contenere per esempio da 5 a

200 mg del composto cui si riferisce la presente invenzione.

Questi intervalli di dosaggio rappresentano la quantità di composto che potrà efficientemente ridurre le dimensioni della prostata, cioè la quantità di composto efficiente nella cura di bph.

I composti possono essere somministrati dall'insorgere dell'ipertrofia della prostata fino anche alla regressione dei sintomi, e possono essere usati come misura preventiva.

La formulazione locale può essere per esempio costituita da una soluzione, sospensione, emulsione, gel ovvero crema, del tipo di olio-in-acqua oppure del tipo acqua-in-olio oppure unguento, pasta, gelatina, soluzione per pennellazioni o polvere. Adatte basi per i preparati per uso locale, possono essere di un qualunque tipo di carattere convenzionale come ad esempio le basi oleose, per esempio l'olio di oliva, l'olio di semi di cotone, la vasellina, la vasellina bianca, gli oli minerali, i siliconi, come ad esempio il dimetilpolisilossano, oppure metilfenilpolisilossano, le lanoline, polietilene glicole, glicerile monostearato, metilcellulosa ed idrossimetilcellulosa. La formulazione per uso locale può contenere tensioattivi farmaceutica-

l'effetto desiderato. Come viene impiegato in questo contesto, nella cura di BPH, il termine di "paziente" viene assunto come tale da indicare animali a sangue caldo, di sesso maschile, come ad esempio ratti di sesso maschile, cani di sesso maschile ed individui umani di sesso maschile. I composti possono essere somministrati da soli ovvero anche in combinazione l'uno con l'altro. Inoltre, i composti possono essere somministrati nella forma di un preparato farmaceutico. I composti possono essere somministrati oralmente per via parenterale, per esempio per via intravenosa, per via intraperitoneale, intramuscolare ovvero per via sottocutanea, con la inclusione dell'iniezione dell'ingrediente attivo direttamente nella prostata. La quantità di composto somministrata varierà in un ampio campo e può essere una qualunque quantità efficiente. In dipendenza dal paziente che deve essere sottoposto alla cura, lo stato che deve essere curato e la modalità di somministrazione, la quantità efficiente di composto somministrata varierà da circa 0,1 a 50 mg/kg di peso corporeo al giorno e preferibilmente da 1 a 30 mg/kg di peso corporeo al giorno. L'unità di dosaggio per la somministrazione per via orale e parenterale potranno contenere per esempio da 5 a

200 mg del composto cui si riferisce la presente invenzione.

Questi intervalli di dosaggio rappresentano la quantità di composto che potrà efficientemente ridurre le dimensioni della prostata, cioè la quantità di composto efficiente nella cura di bph. I composti possono essere somministrati dall'insorgere dell'ipertrofia della prostata fino anche alla regressione dei sintomi, e possono essere usati come misura preventiva.

La formulazione locale può essere per esempio costituita da una soluzione, sospensione, emulsione, gel ovvero crema, del tipo di olio-in-acqua oppure del tipo acqua-in-olio oppure unguento, pasta, gelatina, soluzione per pennellazioni o polvere. Adatte basi per i preparati per uso locale, possono essere di un qualunque tipo di carattere convenzionale come ad esempio le basi oleose, per esempio l'olio di oliva, l'olio di semi di cotone, la vasellina, la vasellina bianca, gli oli minerali, i siliconi, come ad esempio il dimetilpolisilossano, oppure metilfenilpolisilossano, le lanoline, polietilene glicole, glicerile monostearato, metilcellulosa ed idrossimetilcellulosa. La formulazione per uso locale può contenere tensioattivi farmaceutica-

200 mg del composto cui si riferisce la presente invenzione.

Questi intervalli di dosaggio rappresentano la quantità di composto che potrà efficientemente ridurre le dimensioni della prostata, cioè la quantità di composto efficiente nella cura di bph.

I composti possono essere somministrati dall'insorgere dell'ipertrofia della prostata fino anche alla regressione dei sintomi, e possono essere usati come misura preventiva.

La formulazione locale può essere per esempio costituita da una soluzione, sospensione, emulsione, gel ovvero crema, del tipo di olio-in-acqua oppure del tipo acqua-in-olio oppure unguento, pasta, gelatina, soluzione per pennellazioni o polvere. Adatte basi per i preparati per uso locale, possono essere di un qualunque tipo di carattere convenzionale come ad esempio le basi oleose, per esempio l'olio di oliva, l'olio di semi di cotone, la vasellina, la vasellina bianca, gli oli minerali, i siliconi, come ad esempio il dimetilpolisilossano, oppure metilfenilpolisilossano, le lanoline, polietilene glicole, glicerile monostearato, metilcellulosa ed idrossimetilcellulosa. La formulazione per uso locale può contenere tensioattivi farmaceutica-

mente accettabili, agenti bagnanti, agenti disperdenti, emulsionanti, agenti di penetrazione, emollienti, detergenti, indurenti, preservanti, agenti di carica, agenti antiossidanti, profumi, agenti refrigeranti come ad esempio mentolo, agenti calmanti come ad esempio la canfora oppure agenti coloranti come ad esempio l'ossido di zinco. I preparati in forma di aerosol di una soluzione, sospensione o emulsione contenente l'ingrediente attivo nella forma di una polvere finemente macinata, possono anche essere impiegati per la somministrazione locale. Lo aerosol può essere confezionato in un contenitore per aerosol pressurizzato, insieme con un propellente gassoso o liquefatto, per esempio il diclorodifluorometano, diclorodifluorometano con diclorodifluoroetano, anidride carbonica, azoto oppure propano con l'ausiliare usuale come co-solvente e agenti bagnanti, secondo quanto può essere necessario o desiderabile. I composti possono anche essere somministrati in forma non pressurizzata come ad esempio in un nebulizzatore o atomizzatore.

Qui di seguito vi sono formulazioni farmaceutiche per uso locale che possono essere impiegate nel porre in pratica la presente invenzione:

SOLUZIONE

(5alfa-20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-

metil-pregna-3-one 0,85 grammi

alcool 78,9 ml

Isopropil miristato 5,0 grammi

Glicol polietilenico 400 10,02

Acqua purificata quanto basta al volume di 100 ml

Si combinano l'alcool, l'isopropil miristato ed il glicole polietilenico 400 e si discioglie in essi la sostanza medicamentosa. Poi si aggiunge una sufficiente quantità di acqua purificata per dare un volume di 100 ml.

COMPOSIZIONE IN FORMA DI GEL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 0,85 grammi

(b) alcool 78,9 ml

(c) Isopropil miristato 5,0 grammi

(d) Glicole polietilenico 400 10,0 grammi

(e) Carbopol 940 (carbrossipolimetilene) 0,75 grammi

(f) Trietilammina quanto basta

(g) Acqua purificata quanto basta a peso di 85 grammi

Si disperde il Carbopol 940 nel miristato di isopropile. Ad un volume di 38 ml di alcool vengono aggiunti 7 ml di acqua purificata e poi il glicole polietilenico 400 e quindi si miscela. Si combinano le due fasi e si miscela bene fino a che si

mente accettabili, agenti bagnanti, agenti disperdenti, emulsionanti, agenti di penetrazione, emollienti, detergenti, indurenti, preservanti, agenti di carica, agenti antiossidanti, profumi, agenti refrigeranti come ad esempio mentolo, agenti calmanti come ad esempio la canfora oppure agenti coloranti come ad esempio l'ossido di zinco. I preparati in forma di aerosol di una soluzione, sospensione o emulsione contenente l'ingrediente attivo nella forma di una polvere finemente macinata, possono anche essere impiegati per la somministrazione locale. Lo aerosol può essere confezionato in un contenitore per aerosol pressurizzato, insieme con un propellente gassoso o liquefatto, per esempio il diclorodifluorometano, diclorodifluorometano con diclorodifluoroetano, anidride carbonica, azoto oppure propano con l'ausiliare usuale come co-solvente e agenti bagnanti, secondo quanto può essere necessario o desiderabile. I composti possono anche essere somministrati in forma non pressurizzata come ad esempio in un nebulizzatore o atomizzatore.

Qui di seguito vi sono formulazioni farmaceutiche per uso locale che possono essere impiegate nel porre in pratica la presente invenzione:

SOLUZIONE

mente accettabili, agenti bagnanti, agenti disperdenti, emulsionanti, agenti di penetrazione, emollienti, detergenti, indurenti, preservanti, agenti di carica, agenti antiossidanti, profumi, agenti refrigeranti come ad esempio mentolo, agenti calmanti come ad esempio la canfora oppure agenti coloranti come ad esempio l'ossido di zinco. I preparati in forma di aerosol di una soluzione, sospensione o emulsione contenente l'ingrediente attivo nella forma di una polvere finemente macinata, possono anche essere impiegati per la somministrazione locale. Lo aerosol può essere confezionato in un contenitore per aerosol pressurizzato, insieme con un propellente gassoso o liquefatto, per esempio il diclorodifluorometano, diclorodifluorometano con diclorodifluoroetano, anidride carbonica, azoto oppure propano con l'ausiliare usuale come co-solvente e agenti bagnanti, secondo quanto può essere necessario o desiderabile. I composti possono anche essere somministrati in forma non pressurizzata come ad esempio in un nebulizzatore o atomizzatore.

Qui di seguito vi sono formulazioni farmaceutiche per uso locale che possono essere impiegate nel porre in pratica la presente invenzione:

SOLUZIONE

(5alfa-20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-

metil-pregna3-one	0,85 grammi
alcool	78,9 ml
Isopropil miristato	5,0 grammi
Glicol polietilenico 400	10,02
Acqua purificata quanto basta al volume di	100 ml

Si combinano l'alcool, l'isopropil pirista-
to ed il glicole polietilenico 400 e si discioglie
in essi la sostanza medicamentosa. Poi si aggiunge
una sufficiente quantità di acqua purificata per da-
re un volume di 100 ml.

COMPOSIZIONE IN FORMA DI GEL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 0,85 grammi

(b) alcool 78,9 ml

(c) Isopropil miristato 5,0 grammi

(d) Glicole polietilenico 400 10,0 grammi

(e) Carbopol 940 (carbrossipolimetilene) 0,75 grammi

(f) Trietilammina quanto basta

(g) Acqua purificata quanto basta a peso di 85 grammi

Si disperde il Carbopol 940 nel miristato
di isopropile. Ad un volume di 38 ml di alcool ven-
gono aggiunti 7 ml di acqua purificata e poi il gli-
cole polietilenico 400 e quindi si miscela. Si com-
binano le due fasi e si miscela bene fino a che si

(5alfa-20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-

metil-pregna-3-one 0,85 grammi

alcool 78,9 ml

Isopropil miristato 5,0 grammi

Glicol polietilenico 400 10,02

Acqua purificata quanto basta al volume di 100 ml

Si combinano l'alcool, l'isopropil pirista-
to ed il glicole polietilenico 400 e si discioglie
in essi la sostanza medicamentosa. Poi si aggiunge
una sufficiente quantità di acqua purificata per da-
re un volume di 100 ml.

COMPOSIZIONE IN FORMA DI GEL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 0,85 grammi

(b) alcool 78,9 ml

(c) Isopropil miristato 5,0 grammi

(d) Glicole polietilenico 400 10,0 grammi

(e) Carbopol 940 (carbossipolimetilene) 0,75 grammi

(f) Trietilammina quanto basta

(g) Acqua purificata quanto basta a peso di 85 grammi

Si disperde il Carbopol 940 nel miristato
di isopropile. Ad un volume di 38 ml di alcool ven-
gono aggiunti 7 ml di acqua purificata e poi il gli-
cole polietilenico 400 e quindi si miscela. Si com-
binano le due fasi e si miscela bene fino a che si

ottiene una buona dispersione. Si aggiunge una sufficiente quantità di trietilammina per dare un pH neutro. Si discioglie la sostanza medicamentosa nella quantità di bilancio dell'alcool e si miscela bene nella massa. Si aggiunge e si miscela acqua sufficientemente purificata, così da dare una quantità di 85 grammi del prodotto finito.

BASTONCINO APPLICATORE

(a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	0,85 grammi
(b) Alcool assoluto	75 ml
(c) Glicole polietilenico 400	10,0 grammi
(d) Isopropil miristato	5,0 grammi
(e) Acido stearico	4,3 grammi
(f) Idrossido sodico	0,55 grammi
(g) Acqua purificata quanto basta al peso di 85 grammi	

Si combinano l'alcool assoluto, il glicole polietilenico 400 e il miristato di isopropile.

Si aggiunge acido stearico e si riscalda la miscela fino a circa 65°C. Si discioglie l'idrossido sodico ed una piccola quantità di acqua, si aggiunge e si miscela. Si aggiunge una sufficiente quantità di acqua per fornire 85 grammi di prodotto finito.

Dopo formazione della base costituita da bastoncino applicatore, la sostanza medicamentosa viene so-

ottiene una buona dispersione. Si aggiunge una sufficiente quantità di trietilammina per dare un pH neutro. Si discioglie la sostanza medicamentosa nella quantità di bilancio dell'alcool e si miscela bene nella massa. Si aggiunge e si miscela acqua sufficientemente purificata, così da dare una quantità di 85 grammi del prodotto finito.

BASTONCINO APPLICATORE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	0,85 grammi
(b) Alcool assoluto	75 ml
(c) Glicole polietilenico 400	10,0 grammi
(d) Isopropil miristato	5,0 grammi
(e) Acido stearico	4,3 grammi
(f) Idrossido sodico	0,55 grammi
(g) Acqua purificata quanto basta al peso di 85 grammi	

Si combinano l'alcool assoluto, il glicole polietilenico 400 e il miristato di isopropile.

Si aggiunge acido stearico e si riscalda la miscela fino a circa 65°C. Si discioglie l'idrossido sodico ed una piccola quantità di acqua, si aggiunge e si miscela. Si aggiunge una sufficiente quantità di acqua per fornire 85 grammi di prodotto finito.

Dopo formazione della base costituita da bastoncino applicatore, la sostanza medicamentosa viene so-

spesa immediatamente prima della deposizione e della solidificazione della formulazione.

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	1,0 grammi
(b) Glicole propilenico	96,0 grammi
(c) Cera emulsionante NF XIV	3,0 grammi
(d) Diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80)	6,9 grammi

Si discioglie la sostanza medicamentosa nel glicole propilenico. Si aggiunge la cera emulsionante e si riscalda fino a circa 70°C. Si agita mentre si raffredda fino alla temperatura ambiente. Si carica una unità adatta di aerosolizzazione con questo concentrato e 6,9 grammi di diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80).

CREMA PER USO LOCALE A SCOMPARSA % IN PESO/PESO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	1
(b) Alcool stearilico	15
(c) Sorbitano monostearato	2
(d) Poliossietilene sorbitano monostearato	2,3
(e) Glicole propilenico	5
(f) Metilparabene	0,025%
(g) Propilparabene	0,015%

ottiene una buona dispersione. Si aggiunge una sufficiente quantità di trietilammina per dare un pH neutro. Si discioglie la sostanza medicamentosa nella quantità di bilancio dell'alcool e si miscela bene nella massa. Si aggiunge e si miscela acqua sufficientemente purificata, così da dare una quantità di 85 grammi del prodotto finito.

BASTONCINO APPLICATORE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 0,85 grammi

(b) Alcool assoluto 75 ml

(c) Glicole polietilenico 400 10,0 grammi

(d) Isopropil miristato 5,0 grammi

(e) Acido stearico 4,3 grammi

(f) Idrossido sodico 0,55 grammi

(g) Acqua purificata quanto basta al peso di 85 grammi

Si combinano l'alcool assoluto, il glicole polietilenico 400 e il miristato di isopropile.

Si aggiunge acido stearico e si riscalda la miscela fino a circa 65°C. Si discioglie l'idrossido sodico ed una piccola quantità di acqua, si aggiunge e si miscela. Si aggiunge una sufficiente quantità di acqua per fornire 85 grammi di prodotto finito.

Dopo formazione della base costituita da bastoncino applicatore, la sostanza medicamentosa viene so-

spesa immediatamente prima della deposizione e della solidificazione della formulazione.

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	1,0 grammi
(b) Glicole propilenico	96,0 grammi
(c) Cera emulsionante NF XIV	3,0 grammi
(d) Diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80)	6,9 grammi

Si discioglie la sostanza medicamentosa nel glicole propilenico. Si aggiunge la cera emulsionante e si riscalda fino a circa 70°C. Si agita mentre si raffredda fino alla temperatura ambiente. Si carica una unità adatta di aerosolizzazione con questo concentrato e 6,9 grammi di diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80).

CREMA PER USO LOCALE A SCOMPARSA % IN PESO/PESO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	1
(b) Alcool stearilico	15
(c) Sorbitano monostearato	2
(d) Poliossietilene sorbitano monostearato	2,3
(e) Glicole propilenico	5
(f) Metilparabene	0,025%
(g) Propilparabene	0,015%

spesa immediatamente prima della deposizione e della solidificazione della formulazione.

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	1,0 grammi
(b) Glicole propilenico	96,0 grammi
(c) Cera emulsionante NF XIV	3,0 grammi
(d) Diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80)	6,9 grammi

Si discioglie la sostanza medicamentosa nel glicole propilenico. Si aggiunge la cera emulsionante e si riscalda fino a circa 70°C. Si agita mentre si raffredda fino alla temperatura ambiente. Si carica una unità adatta di aerosolizzazione con questo concentrato e 6,9 grammi di diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80).

CREMA PER USO LOCALE A SCOMPARSA % IN PESO/PESO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one	1
(b) Alcool stearilico	15
(c) Sorbitano monostearato	2
(d) Poliossietilene sorbitano monostearato	2,3
(e) Glicole propilenico	5
(f) Metilparabene	0,025%
(g) Propilparabene	0,015%



(h) Acqua purificata quanto basta

POLVERE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Biossido di silicio anidro 0,5

(c) Amido di granturco,lattosio, in

polvere fine quanto basta

UNGUENTO OLEOSO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Cera bianca 5

(c) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100

BASI PER UNGUENTI AD ASSORBIMENTO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Colesterolo 3

(c) Alcool stearilico 3

(d) Cera bianca 8

(e) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100

DOSE PER UNGUENTO SOLUBILE NELL'ACQUA

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Glicole polietilenico 400 40

(c) Glicole polietilenico 0 quanto basta

al peso di 100

PASTA

(a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	1
(b) Amido	25
(c) Ossido di zinco	25
(d) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100	

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	1
(b) Cera emulsionante	3
(c) Alcool stearilico	2
(d) Diglicole stearato	2
(e) Glicole propilenico	92

I composti per la cura dell'acne e dello stato patologico di pelle untuosa possono essere usati nella combinazione con altri preparati anti-acneici, antisettici, agenti anti-infettivi, agenti cheratolitici, per esempio resorcinolo, agenti comedolitici, ovvero agenti che hanno una azione simile a quella dell'acido retinoico, corticoidi ovvero altri agenti anti-infiammatori, tioglicolati, etillattato oppure benzoil perossido. Le seguenti formulazioni sono illustrative di preparati farmaceutici per l'applicazione locale, che comprende un composto in combinazione con un agente cheratolitico.

(h) Acqua purificata quanto basta

POLVERE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-
20-metilpregnan-3-one 1

(b) Biossido di silicio anidro 0,5

(c) Amido di granturco, lattosio, in
polvere fine quanto basta

UNGUENTO OLEOSO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-
20-metilpregnan-3-one 1

(b) Cera bianca 5

(c) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100

BASI PER UNGUENTI AD ASSORBIMENTO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-
20-metilpregnan-3-one 1

(b) Colesterolo 3

(c) Alcool stearilico 3

(d) Cera bianca 8

(e) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100

DOSE PER UNGUENTO SOLUBILE NELL'ACQUA

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-
20-metilpregnan-3-one 1

(b) Glicole polietilenico 400 40

(c) Glicole polietilenico 0 quanto basta
al peso di 100

(h) Acqua purificata quanto basta

POLVERE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Biossido di silicio anidro 0,5

(c) Amido di granturco, lattosio, in

polvere fine quanto basta

UNGuento OLEOSO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Cera bianca 5

(c) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100

BASI PER UNGuenti AD ASSORBIMENTO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Colesterolo 3

(c) Alcool stearilico 3

(d) Cera bianca 8

(e) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100

DOSE PER UNGuento SOLUBILE NELL'ACQUA

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 1

(b) Glicole polietilenico 400 40

(c) Glicole polietilenico 0 quanto basta

al peso di 100

PASTA

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	1
(b) Amido	25
(c) Ossido di zinco	25
(d) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100	

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	1
(b) Cera emulsionante	3
(c) Alcool stearilico	2
(d) Diglicole stearato	2
(e) Glicole propilenico	92

I composti per la cura dell'acne e dello stato patologico di pelle untuosa possono essere usati nella combinazione con altri preparati anti-acneici, antisettici, agenti anti-infettivi, agenti cheratolitici, per esempio resorcinolo, agenti comedolitici, ovvero agenti che hanno una azione simile a quella dell'acido retinoico, corticoidi ovvero altri agenti anti-infiammatori, tioglicolati, etillattato oppure benzoil perossido. Le seguenti formulazioni sono illustrative di preparati farmaceutici per l'applicazione locale, che comprende un composto in combinazione con un agente cheratolitico.

PASTA

(a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one

1

(b) Amido

25

(c) Ossido di zinco

25

(d) Vasellina bianca quanto basta al peso di 100

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one

1

(b) Cera emulsionante

3

(c) Alcool stearilico

2

(d) Diglicole stearato

2

(e) Glicole propilenico

92

I composti per la cura dell'acne e dello stato patologico di pelle untuosa possono essere usati nella combinazione con altri preparati anti-acneici, antisettici, agenti anti-infettivi, agenti cheratolitici, per esempio resorcinolo, agenti comedolitici, ovvero agenti che hanno una azione simile a quella dell'acido retinoico, corticoidi ovvero altri agenti anti-infiammatori, tioglicolati, etillattato oppure benzoil perossido. Le seguenti formulazioni sono illustrative di preparati farmaceutici per l'applicazione locale, che comprende un composto in combinazione con un agente cheratolitico.

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	1
(b) Resorcinolo monoacetato	1
(c) Cera emulsionante NF	3
(d) Alcool stearilico	2
(e) Diglicole stearato	2
(f) Glicole propilenico	91

Si discioglie la sostanza medicamentosa nel glicol propilenico. Si aggiunge poi la cera emulsionante e si riscalda fino a circa 70°C. Si agita mentre si raffredda fino alla temperatura ambiente. Si carica una adatta unità di aerosolizzazione, con il materiale concentrato e 6,9 grammi di diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80).

UNA COMPOSIZIONE DI GEL

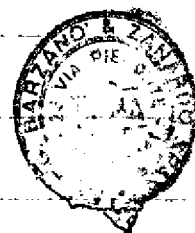
(a) (5alfa-20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	0,85 grammi
(b) Resorcinolo	0,85 grammi
(c) Alcool	78,9 ml
(d) Isopropil miristato	5,0 grammi
(e) Glicole polietilnico 400	10,0 grammi
(f) Carbopol 940 (carbrossipolimetilene)	0,75 grammi
(g) Trietilammina quanto basta	
(g) Acqua purificata quanto basta al peso di	85 grammi

Si disperde il Carbopol 940 nel miristato di isopropile. Ad un volume di 38 ml di alcool vengono aggiunti 7 ml di acqua purificata e poi il glicole polietilenico 400 e quindi si miscela. Si combinano le due fasi e si miscela affinché esse risultano ben disperse. Si aggiunge una sufficiente quantità di trietilammina per dare un pH neutro. Si discioglie la sostanza medicamentosa ed il resorcinolo nella quantità di bilancio dell'alcool e si miscela bene così da formare una massa. Si aggiunge e si miscela una sufficiente quantità di acqua purificata per fornire 85 grammi del prodotto finito.

Per la somministrazione per via orale i composti possono essere formulati così da ottenerne preparati solidi o liquidi come ad esempio capsule, pillole, pasticche, cialde, polveri, soluzioni, sospensioni o emulsioni. I composti possono essere applicati nella forma di un aerosol contenente particelle finemente suddivise dell'ingrediente attivo oppure una soluzione, sospensione o emulsione dello ingrediente attivo. Le forme di dosaggio unitario solide possono essere costituite da una capsula che può essere del tipo della gelatina ordinaria contenente il composto attivo ed un veicolo, per esempio lubrificanti ed agenti di carica inerti come ad esempio lattosio, saccarosio ed amido di granturco. In

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	1
(b) Resorcinolo monoacetato	1
(c) Cera emulsionante NF	3
(d) Alcool stearilico	2
(e) Diglicole stearato	2
(f) Glicole propilenico	91



Si discioglie la sostanza medicamentosa nel glicol propilenico. Si aggiunge poi la cera emulsionante e si riscalda fino a circa 70°C. Si agita mentre si raffredda fino alla temperatura ambiente. Si carica una adatta unità di aerosolizzazione, con il materiale concentrato e 6,9 grammi di diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80).

UNA COMPOSIZIONE DI GEL

(a) (5alfa-20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	0,85 grammi
(b) Resorcinolo	0,85 grammi
(c) Alcool	78,9 ml
(d) Isopropil miristato	5,0 grammi
(e) Glicole polietilnico 400	10,0 grammi
(f) Carbopol 940 (carbossilimetilene)	0,75 grammi
(g) Trietilammina quanto basta	
(g) Acqua purificata quanto basta al peso di	85 grammi

SCHIUMA DI AEROSOL

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	1
(b) Resorcinolo monoacetato	1
(c) Cera emulsionante NF	3
(d) Alcool stearilico	2
(e) Diglicole stearato	2
(f) Glicole propilenico	91

Si discioglie la sostanza medicamentosa nel glicol propilenico. Si aggiunge poi la cera emulsionante e si riscalda fino a circa 70°C. Si agita mentre si raffredda fino alla temperatura ambiente. Si carica una adatta unità di aerosolizzazione, con il materiale concentrato e 6,9 grammi di diclorodifluorometano/cryofluorane (20/80).

UNA COMPOSIZIONE DI GEL

(a) (5alfa-20beta)-4-diazo-21-idrossi- 20-metilpregnan-3-one	0,85 grammi
(b) Resorcinolo	0,85 grammi
(c) Alcool	78,9 ml
(d) Isopropil miristato	5,0 grammi
(e) Glicole polietilnico 400	10,0 grammi
(f) Carbopol 940 (carbrossipolimetilene)	0,75 grammi
(g) Trietilammina quanto basta	
(g) Acqua purificata quanto basta al peso di	85 grammi

Si disperde il Carbopol 940 nel miristato di isopropile. Ad un volume di 38 ml di alcool vengono aggiunti 7 ml di acqua purificata e poi il glicole polietilenico 400 e quindi si miscela. Si combinano le due fasi e si miscela affinché esse risultano ben disperse. Si aggiunge una sufficiente quantità di trietilammina per dare un pH neutro. Si discioglie la sostanza medicamentosa ed il resorcinolo nella quantità di bilancio dell'alcool e si miscela bene così da formare una massa. Si aggiunge e si miscela una sufficiente quantità di acqua purificata per fornire 85 grammi del prodotto finito.

Per la somministrazione per via orale i composti possono essere formulati così da ottenerne preparati solidi o liquidi come ad esempio capsule, pillole, pasticche, cialde, polveri, soluzioni, sospensioni o emulsioni. I composti possono essere applicati nella forma di un aerosol contenente particelle finemente suddivise dell'ingrediente attivo oppure una soluzione, sospensione o emulsione dello ingrediente attivo. Le forme di dosaggio unitario solide possono essere costituite da una capsula che può essere del tipo della gelatina ordinaria contenente il composto attivo ed un veicolo, per esempio lubrificanti ed agenti di carica inerti come ad esempio lattosio, saccarosio ed amido di granturco. In

Si disperde il Carbopol 940 nel miristato di isopropile. Ad un volume di 38 ml di alcool vengono aggiunti 7 ml di acqua purificata e poi il glicole polietilenico 400 e quindi si miscela. Si combinano le due fasi e si miscela affinché esse risultano ben disperse. Si aggiunge una sufficiente quantità di trietilammina per dare un pH neutro. Si discioglie la sostanza medicamentosa ed il resorcinolo nella quantità di bilancio dell'alcool e si miscela bene così da formare una massa. Si aggiunge e si miscela una sufficiente quantità di acqua purificata per fornire 85 grammi del prodotto finito.

Per la somministrazione per via orale i composti possono essere formulati così da ottenerne preparati solidi o liquidi come ad esempio capsule, pillole, pasticche, cialde, polveri, soluzioni, sospensioni o emulsioni. I composti possono essere applicati nella forma di un aerosol contenente particelle finemente suddivise dell'ingrediente attivo oppure una soluzione, sospensione o emulsione dello ingrediente attivo. Le forme di dosaggio unitario solide possono essere costituite da una capsula che può essere del tipo della gelatina ordinaria contenente il composto attivo ed un veicolo, per esempio lubrificanti ed agenti di carica inerti come ad esempio lattosio, saccarosio ed amido di granturco. In

un'altra realizzazione, il composto attivo della presente invenzione può essere ridotto in pasticche con le convenzionali basi per pasticche come ad esempio lattosio, saccarosio ed amido di granturco in combinazione con mezzi leganti come ad esempio acacia, amido di granturco o gelatina, agenti disintegranti come amido di patate oppure acidi alginici ed un agente lubrificante come acido stearico come lo stearato di magnesio.

Per la somministrazione per via parenterale i composti possono essere somministrati come dosi iniettabili di una soluzione o sospensione del composto in un diluente fisiologicamente accettabile con un veicolo farmaceutico, che può essere un liquido sterile come ad esempio acqua-in-olio con o senza l'aggiunta di un tensioattivo ovvero di altri agenti ausiliari farmaceuticamente accettabili. Esempi illustrativi di oli che possono essere impiegati in questi preparati sono quelli di petrolio o di origine animale, vegetale o sintetica come ad esempio olio di arachidi, olio di semi di soia e olio minerale. In linea generale, acqua, soluzioni saline, destrosio in soluzione acquosa, e soluzioni di zucchero in relazione con questi, etanoli e glicoli, come ad esempio il glicole propilenico op-

pure il glicole etilenico sono veicoli liquidi preferiti in particolare per le soluzioni iniettabili.

I composti possono essere somministrati nella forma di una iniezione che costituisce poi un deposito o un preparato per impianti, che possono essere formulati in maniera tale da permettere una cessione sostenuta dell'ingrediente attivo. L'ingrediente attivo può essere compresso così da formarne pezzetti oppure piccoli cilindri ed impiantato in posizione sottocutanea ovvero in posizione intramuscolare come iniezioni che formano un deposito oppure come impianti. Gli impianti possono fare uso di materiali inerti come ad esempio polimeri biodegradabili e siliconi sintetici come ad esempio il Silastic, gomma di silicone prodotta dalla società Dow-Corning Corporation.

Le seguenti sono formulazioni farmaceutiche illustrative che sono adatte per la somministrazione per via orale o parenterale, che possono essere impiegate nel porre in pratica la presente invenzione.

COMPOSIZIONE DI PASTICCA

- | | |
|---|-----------|
| (a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one | 75 grammi |
| (b) Lattosio | 1,216 kg |
| (c) Amido di granturco | 0,3 kg |

Si miscelano l'ingrediente attivo, il latte-

un'altra realizzazione, il composto attivo della presente invenzione può essere ridotto in pasticche con le convenzionali basi per pasticche come ad esempio lattosio, saccarosio ed amido di granturco in combinazione con mezzi leganti come ad esempio acacia, amido di granturco o gelatina, agenti disintegranti come amido di patate oppure acidi alginici ed un agente lubrificante come acido stearico come lo stearato di magnesio.

Per la somministrazione per via parenterale i composti possono essere somministrati come dosi iniettabili di una soluzione o sospensione del composto in un diluente fisiologicamente accettabile con un veicolo farmaceutico, che può essere un liquido sterile come ad esempio acqua-in-olio con o senza l'aggiunta di un tensioattivo ovvero di altri agenti ausiliari farmaceuticamente accettabili. Esempi illustrativi di oli che possono essere impiegati in questi preparati sono quelli di petrolio o di origine animale, vegetale o sintetica come ad esempio olio di arachidi, olio di semi di soia e olio minerale. In linea generale, acqua, soluzioni saline, destrosio in soluzione acquosa, e soluzioni di zucchero in relazione con questi, etanoli e glicoli, come ad esempio il glicole propilenico op-

un'altra realizzazione, il composto attivo della presente invenzione può essere ridotto in pasticche con le convenzionali basi per pasticche come ad esempio lattosio, saccarosio ed amido di granturco in combinazione con mezzi leganti come ad esempio acacia, amido di granturco o gelatina, agenti disintegranti come amido di patate oppure acidi alginici ed un agente lubrificante come acido stearico come lo stearato di magnesio.

Per la somministrazione per via parenterale i composti possono essere somministrati come dosi iniettabili di una soluzione o sospensione del composto in un diluente fisiologicamente accettabile con un veicolo farmaceutico, che può essere un liquido sterile come ad esempio acqua-in-olio con o senza l'aggiunta di un tensioattivo ovvero di altri agenti ausiliari farmaceuticamente accettabili. Esempi illustrativi di oli che possono essere impiegati in questi preparati sono quelli di petrolio o di origine animale, vegetale o sintetica come ad esempio olio di arachidi, olio di semi di soia e olio minerale. In linea generale, acqua, soluzioni saline, destrosio in soluzione acquosa, e soluzioni di zucchero in relazione con questi, etanoli e glicoli, come ad esempio il glicole propilenico op-

pure il glicole etilenico sono veicoli liquidi preferiti in particolare per le soluzioni iniettabili.

I composti possono essere somministrati nella forma di una iniezione che costituisce poi un deposito o un preparato per impianti, che possono essere formulati in maniera tale da permettere una cessione sostenuta dell'ingrediente attivo. L'ingrediente attivo può essere compresso così da formarne pezzetti oppure piccoli cilindri ed impiantato in posizione sottocutanea ovvero in posizione intramuscolare come iniezioni che formano un deposito oppure come impianti. Gli impianti possono fare uso di materiali inerti come ad esempio polimeri biodegradabili e siliconi sintetici come ad esempio il Silastic, gomma di silicone prodotta dalla società Dow-Corning Corporation.

Le seguenti sono formulazioni farmaceutiche illustrative che sono adatte per la somministrazione per via orale o parenterale, che possono essere impiegate nel porre in pratica la presente invenzione.

COMPOSIZIONE DI PASTICCA

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one

75 grammi

(b) Lattosio

1,216 kg

(c) Amido di granturco

0,3 kg

Si miscelano l'ingrediente attivo, il latte-

pure il glicole etilenico sono veicoli liquidi preferiti in particolare per le soluzioni iniettabili.

I composti possono essere somministrati nella forma di una iniezione che costituisce poi un deposito o un preparato per impianti, che possono essere formulati in maniera tale da permettere una cessione sostenuta dell'ingrediente attivo. L'ingrediente attivo può essere compresso così da formarne pezzetti oppure piccoli cilindri ed impiantato in posizione sottocutanea ovvero in posizione intramuscolare come iniezioni che formano un deposito oppure come impianti. Gli impianti possono fare uso di materiali inerti come ad esempio polimeri biodegradabili e siliconi sintetici come ad esempio il Silastic, gomma di silicone prodotta dalla società Dow-Corning Corporation.



Le seguenti sono formulazioni farmaceutiche illustrative che sono adatte per la somministrazione per via orale o parenterale, che possono essere impiegate nel porre in pratica la presente invenzione.

COMPOSIZIONE DI PASTICCA

- | | |
|--|-----------|
| (a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one | 75 grammi |
| (b) Lattosio | 1,216 kg |
| (c) Amido di granturco | 0,3 kg |

Si miscelano l'ingrediente attivo, il latte-

sio e l'amido di granturco in maniera uniforme. Si effettua poi la granulazione con una pasta di amido al 10%. Si essicca fino ad avere un contenuto di umidità di circa 2,5%. Si setaccia attraverso uno staccio di 12 mesh. Si aggiungono e si miscelano i seguenti ingredienti:

(a) Stearato di magnesio 0,015 kg

(b) Amido di granturco quanto basta al peso di 1,725 kg

Si comprime su di una adatta macchina per la produzione di pasticche fino ad avere un peso di 0,115 grammi per pasticca.

CAPSULA DI GELATINA MORBIDA

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one 0,25 kg

(b) Polysorbate 80 0,25 kg

(c) Olio di granturco quanto basta al peso di 25,0 kg

Si miscela il tutto e lo si introduce in capsule di gelatina morbida, in numero di 50.000.

INIEZIONE PER DEPOSITO INTRA-MUSCOLARE

Per ogni ml sono contenuti i seguenti ingredienti:

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one 5,0 mg

(b) Clorobutanolo anidro 5,0 mg

(c) Alluminio monostearato 50,0 mg

(d) Olio di arachidi quanto basta al volume di 1,0 ml

Si disciolgono o disperdono gli ingredienti nell'olio di arachidi.

DEPOSITO-IMPIANTO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 5 mg

(b) Dimetilsilossano 240 mg

(c) Catalizzatore quanto basta

Si disperde la sostanza medicamentosa nel dimetilsilossano fluido. Poi si aggiunge il catalizzatore e lo si versa in una adatta struttura monolitica.

Come alternativa, la sostanza medicamentosa può essere racchiusa da un involucro preventivamente ottenuto mediante colata di polidimetilsilossano.

Come alternativa, la sostanza medicamentosa può essere dispersa in una adatta quantità di idrossietilacrilato, poi polimerizzata e reticolata mediante l'aggiunta di etilendimetacrilato, e di un agente ossidante, così da rendere un gel adatto ad essere stampato, tridimensionale, di etilene glicolmetacrilato (Hydron).

INIEZIONI INTRA-MUSCOLARI

A. Tipo oleoso

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

sio e l'amido di granturco in maniera uniforme. Si effettua poi la granulazione con una pasta di amido al 10%. Si essicca fino ad avere un contenuto di umidità di circa 2,5%. Si setaccia attraverso uno staccio di 12 mesh. Si aggiungono e si miscelano i seguenti ingredienti:

- | | |
|--|----------|
| (a) Stearato di magnesio | 0,015 kg |
| (b) Amido di granturco quanto basta al peso di | 1,725 kg |

Si comprime su di una adatta macchina per la produzione di pasticche fino ad avere un peso di 0,115 grammi per pasticca.

CAPSULA DI GELATINA MORBIDA

- | | |
|--|---------|
| (a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one | 0,25 kg |
| (b) Polysorbate 80 | 0,25 kg |
| (c) Olio di granturco quanto basta al peso di | 25,0 kg |

Si miscela il tutto e lo si introduce in capsule di gelatina morbida, in numero di 50.000.

INIEZIONE PER DEPOSITO INTRA-MUSCOLARE

Per ogni ml sono contenuti i seguenti ingredienti:

- | | |
|--|--------|
| (a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one | 5,0 mg |
| (b) Clorobutanolo anidro | 5,0 mg |

sio e l'amido di granturco in maniera uniforme. Si effettua poi la granulazione con una pasta di amido al 10%. Si essicca fino ad avere un contenuto di umidità di circa 2,5%. Si setaccia attraverso uno staccio di 12 mesh. Si aggiungono e si miscelano i seguenti ingredienti:

- | | |
|--|----------|
| (a) Stearato di magnesio | 0,015 kg |
| (b) Amido di granturco quanto basta al peso di | 1,725 kg |

Si comprime su di una adatta macchina per la produzione di pasticche fino ad avere un peso di 0,115 grammi per pasticca.

CAPSULA DI GELATINA MORBIDA

- | | |
|--|---------|
| (a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one | 0,25 kg |
| (b) Polysorbata 80 | 0,25 kg |
| (c) Olio di granturco quanto basta al peso di | 25,0 kg |

Si miscela il tutto e lo si introduce in capsule di gelatina morbida, in numero di 50.000.

INIEZIONE PER DEPOSITO INTRA-MUSCOLARE

Per ogni ml sono contenuti i seguenti ingredienti:

- | | |
|--|--------|
| (a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one | 5,0 mg |
| (b) Clorobutanolo anidro | 5,0 mg |

(c) Alluminio monostearato 50,0 mg

(d) Olio di arachidi quanto basta al volume di 1,0 ml

Si disciolgono o disperdono gli ingredienti nell'olio di arachidi.

DEPOSITO-IMPIANTO

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 5 mg

(b) Dimetilsilossano 240 mg

(c) Catalizzatore quanto basta

Si disperde la sostanza medicamentosa nel dimetilsilossano fluido. Poi si aggiunge il catalizzatore e lo si versa in una adatta struttura monolitica.

Come alternativa, la sostanza medicamentosa può essere racchiusa da un involucro preventivamente ottenuto mediante colata di polidimetilsilossano.

Come alternativa, la sostanza medicamentosa può essere dispersa in una adatta quantità di idrossietilacrilato, poi polimerizzata e reticolata mediante l'aggiunta di etilendimetacrilato, e di un agente ossidante, così da rendere un gel adatto ad essere stampato, tridimensionale, di etilene glicolmetacrilato (Hydron).

INIEZIONI INTRA-MUSCOLARI

A. Tipo oleoso

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-

(c) Alluminio monostearato 50,0 mg

(d) Olio di arachidi quanto basta al volume di 1,0 ml

Si disciolgono o disperdono gli ingredienti nell'olio di arachidi.

DEPOSITO-IMPIANTO

(a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 5 mg

(b) Dimetilsilossano 240 mg

(c) Catalizzatore quanto basta

Si disperde la sostanza medicamentosa nel dimetilsilossano fluido. Poi si aggiunge il catalizzatore e lo si versa in una adatta struttura monolitica.

Come alternativa, la sostanza medicamentosa può essere racchiusa da un involucro preventivamente ottenuto mediante colata di polidimetilsilossano.

Come alternativa, la sostanza medicamentosa può essere dispersa in una adatta quantità di idrossietilacrilato, poi polimerizzata e reticolata mediante l'aggiunta di etilendimetacrilato, e di un agente ossidante, così da rendere un gel adatto ad essere stampato, tridimensionale, di etilene glicolmetacrilato (Hydron).

INIEZIONI INTRA-MUSCOLARI

A. Tipo oleoso

(a) (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-

20-metilpregnan-3-one 25 mg
(b) BHA ,BHT aa 0,01% in peso/volume
(c) Olio di arachidi oppure
olio di sesamo quanto basta al
volume di 1,0 ml

B. Tipo in sospensione

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-
idrossi-20-metilpregnan-3-one 25 mg
(b) Sodio carbossimetil cellu-
losa 0,5% in peso/volume
(c) Sodio bisolfito 0,02% in peso/volume
(d) Acqua per iniezione quan-
to basta a volume di 1,0 ml

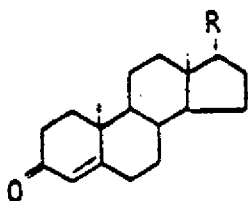
PASTICCA PER USO ORALE O SUB-LINGUALE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-
idrossi-20-metilpregnan-3-one 1%
(b) Stearato di calcio 1%
(c) calcio saccarina 0,02%
(d) Mannitola granulare quanto basta

Si miscela e si comprime su di una adatta
macchina per pasticche fino ad ottenere un peso di
0,115 grammi per pasticca.

I composti qui descritti possono essere pre-
parati dal precursore Δ^4 -3-chetonico

(segue formula)



in cui R è come già sopra è stato descritto, ma possono essere bloccati per esempio formando un etere silossilico, oppure un chetale come è appropriato e desiderabile durante la successione di reazioni. Per esempio la successione di reazioni stabilita sotto e seguita dall'esempio 1 fa impiego di un gruppo bloccante di dimetil terz.-butil silossi-etere sul sostituito in posizione 17 così da proteggere il sostituito in posizione 17 durante la sequenza di reazioni, usata per aggiungere un gruppo 4-benzoilico. Poi R può essere sbloccato e quindi trasformato nel sostituito finale per esempio ossidato ad aldeide oppure ad un livello di ossidazione acido, poi esterificato, ecc., prima che venga realizzata la reazione di trasferimento diazoica.

quando R contiene un alcool, il materiale di partenza sarà l'alcool stesso. Se R contiene un aldeide, un acido oppure un estere, l'alcool corrispondente viene utilizzato come materiale di partenza e più tardi il gruppo alcolico viene trasformato nell'aldeide, ecc.

La funzione alcolica viene protetta per il

20-metilpregnan-3-one 25 mg
(b) BHA ,BHT aa 0,01% in peso/volume
(c) Olio di arachidi oppure
olio di sesamo quanto basta al
volume di 1,0 ml

B. Tipo in sospensione

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-
idrossi-20-metilpregnan-3-one 25 mg
(b) Sodio carbossimetil cellu-
losa 0,5% in peso/volume
(c) Sodio bisolfito 0,02% in peso/volume
(d) Acqua per iniezione quan-
to basta al volume di 1,0 ml

PASTICCA PER USO ORALE O SUB-LINGUALE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-
idrossi-20-metilpregnan-3-one 1%
(b) Stearato di calcio 1%
(c) calcio saccarina 0,02%
(d) Mannitola granulare quanto basta

Si miscela e si comprime su di una adatta
macchina per pasticche fino ad ottenere un peso di
0,115 grammi per-pasticca.

I composti qui descritti possono essere pre-
parati dal precursore Δ^4 -3-chetonico

(segue formula)

20-metilpregnan-3-one 25 mg
(b) BHA ,BHT aa 0,01% in peso/volume
(c) Olio di arachidi oppure
olio di sesamo quanto basta al
volume di 1,0 ml

B. Tipo in sospensione

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-
idrossi-20-metilpregnan-3-one 25 mg
(b) Sodio carbossimetil cellu-
losa 0,5% in peso/volume
(c) Sodio bisolfito 0,02% in peso/volume
(d) Acqua per iniezione quan-
to basta al volume di 1,0 ml

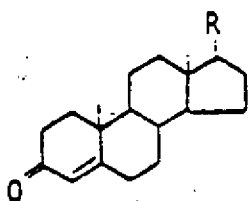
PASTICCA PER USO ORALE O SUB-LINGUALE

(a) (5alfa,20beta)-4-diazo-21-
idrossi-20-metilpregnan-3-one 1%
(b) Stearato di calcio 1%
(c) calcio saccarina 0,02%
(d) Mannitola granulare quanto basta

Si miscela e si comprime su di una adatta
macchina per pasticche fino ad ottenere un peso di
0,115 grammi per pasticca.

I composti qui descritti possono essere pre-
parati dal precursore Δ^4 -3-chetonico

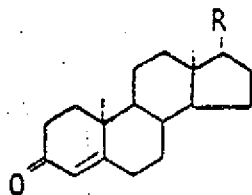
(segue formula)



in cui R è come già sopra è stato descritto, ma possono essere bloccati per esempio formando un etere silossilico, oppure un chetale come è appropriato e desiderabile durante la successione di reazioni. Per esempio la successione di reazioni stabilita sotto e seguita dall'esempio 1 fa impiego di un gruppo bloccante di dimetil terz.-butil silossi-etere sul sostituito in posizione 17 così da proteggere il sostituito in posizione 17 durante la sequenza di reazioni, usata per aggiungere un gruppo 4-benzoilico. Poi R può essere sbloccato e quindi trasformato nel sostituito finale per esempio ossidato ad aldeide oppure ad un livello di ossidazione acido, poi esterificato, ecc., prima che venga realizzata la reazione di trasferimento diazoica.

Quando R contiene un alcool, il materiale di partenza sarà l'alcool stesso. Se R contiene un aldeide, un acido oppure un estere, l'alcool corrispondente viene utilizzato come materiale di partenza e più tardi il gruppo alcolico viene trasformato nell'aldeide, ecc.

La funzione alcolica viene protetta per il



in cui R è come già sopra è stato descritto, ma possono essere bloccati per esempio formando un etere silossilico, oppure un chetale come è appropriato e desiderabile durante la successione di reazioni. Per esempio la successione di reazioni stabilita sotto e seguita dall'esempio 1 fa impiego di un gruppo bloccante di dimetil terz.-butil silossi-etere sul sostituito in posizione 17 così da proteggere il sostituito in posizione 17 durante la sequenza di reazioni, usata per aggiungere un gruppo 4-benzoilico. Poi R può essere sbloccato e quindi trasformato nel sostituito finale per esempio ossidato ad aldeide oppure ad un livello di ossidazione acido, poi esterificato, ecc., prima che venga realizzata la reazione di trasferimento diazoica.

Quando R contiene un alcool, il materiale di partenza sarà l'alcool stesso. Se R contiene un aldeide, un acido oppure un estere, l'alcool corrispondente viene utilizzato come materiale di partenza e più tardi il gruppo alcolico viene trasformato nell'aldeide, ecc.

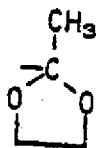
La funzione alcolica viene protetta per il

tramite della formazione dell'etere dimetil-terz.-

butilsililico con la tecnica descritta da E. J.

Corey, ed altri, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972).

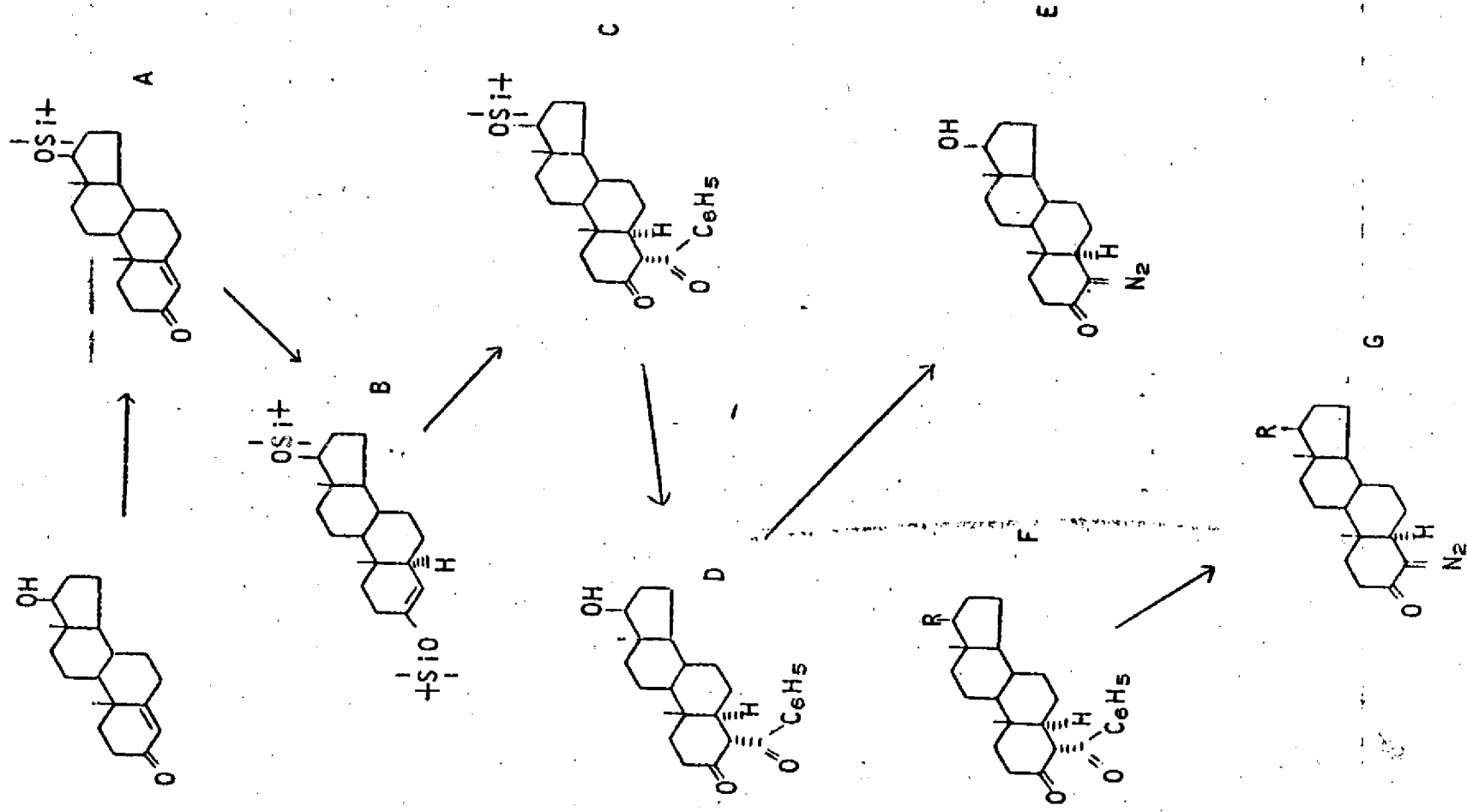
Quando R è un gr'uppo COCH_3 (cioè il materiale di partenza è il progesterone), la catena laterale viene protetta dapprima formando il composto chetaleico:



Il 3-cheto Δ^4 steroide (protetto) per esempio il composto A, della sequenza di reazione nello schema che segue, viene sottoposto alla riduzione con metallo, con dissoluzione, usando Li in ammoniaca, in anilina oppure alcool butilico terziario, per il donatore di protoni a temperatura da -78 a -33°C per un tempo da 1 a 60 minuti come in generale descritto da G. Storck ed altri, J. Am. Chem. Soc. 96, 7114, (1974). Poi l'ione enolato viene intrappolato con cloruro di trimetilsilile e quindi il risultante etere enolico, per esempio il composto B, viene isolato.

(seguono formule)

-28-

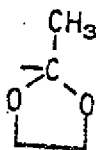


tramite della formazione dell'etere dimetil-terz.

butilsililico con la tecnica descritta da E. J.

Corey, ed altri, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972).

quando R è un gr'uppo COCH_3 (cioè il materiale di partenza è il progesterone), la catena laterale viene protetta dapprima formando il composto chetaleico:



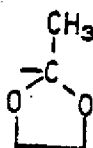
Il 3-cheto Δ^4 steroide (protetto) per esempio il composto A, della sequenza di reazione nello schema che segue, viene sottoposto alla riduzione con metallo, con dissoluzione, usando Li in ammoniaca, in anilina oppure alcool butilico terziario, per il donatore di protoni a temperatura da -78 a -33°C per un tempo da 1 a 60 minuti come in generale descritto da G. Storck ed altri, J. Am. Chem. Soc. 96, 7114, (1974). Poi l'ione enolato viene intrappolato con cloruro di trimetilsilile e quindi il risultante etere enolico, per esempio il composto B, viene isolato.

(seguono formule)

tramite della formazione dell'etere dimetil-terz.-
butilsililico con la tecnica descritta da E. J.

Corey, ed altri, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972).

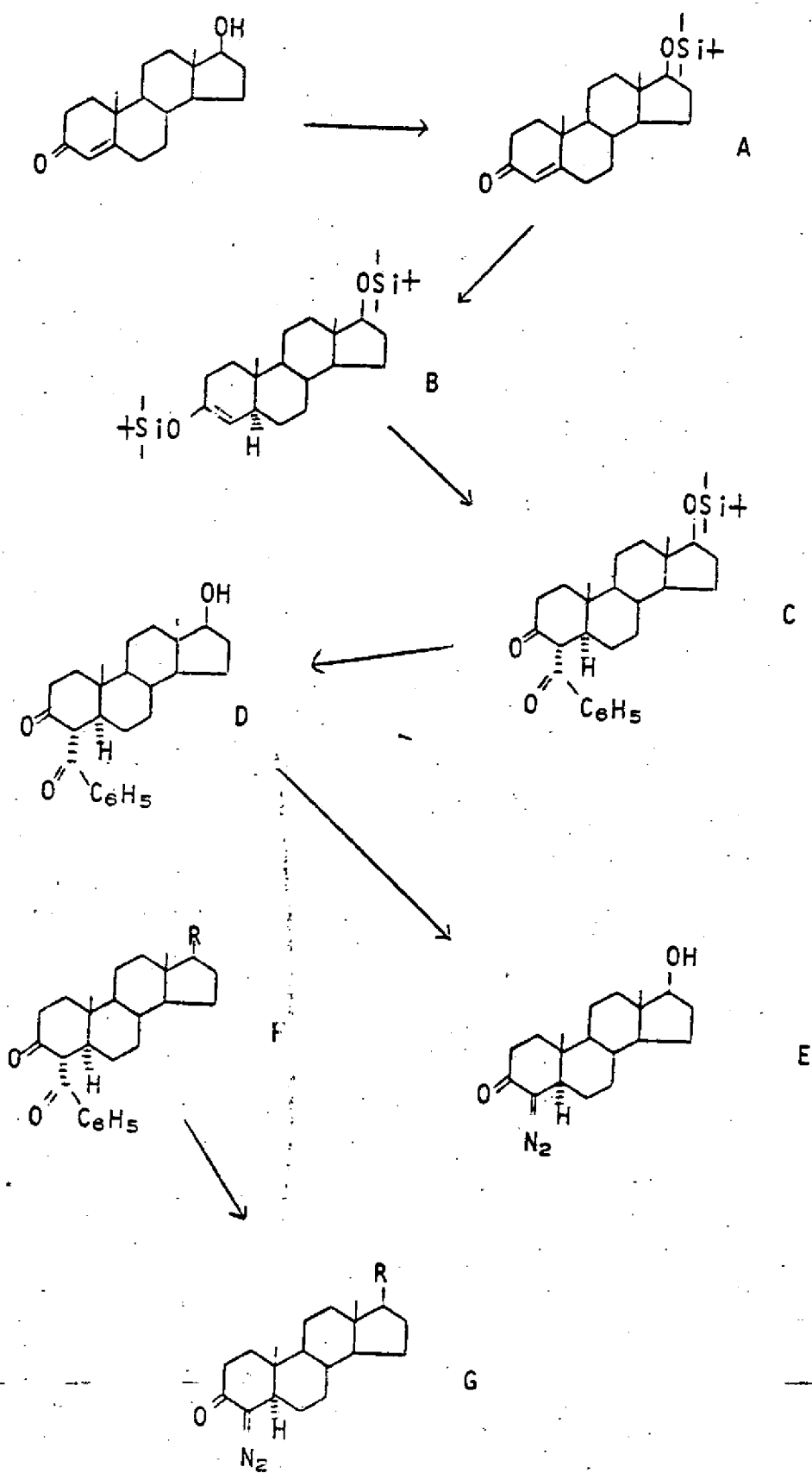
Quando R è un gr'uppo COCH_3 (cioè il mate-
riale di partenza è il progesterone), la catena late-
rale viene protetta dapprima formando il composto che-
talico:



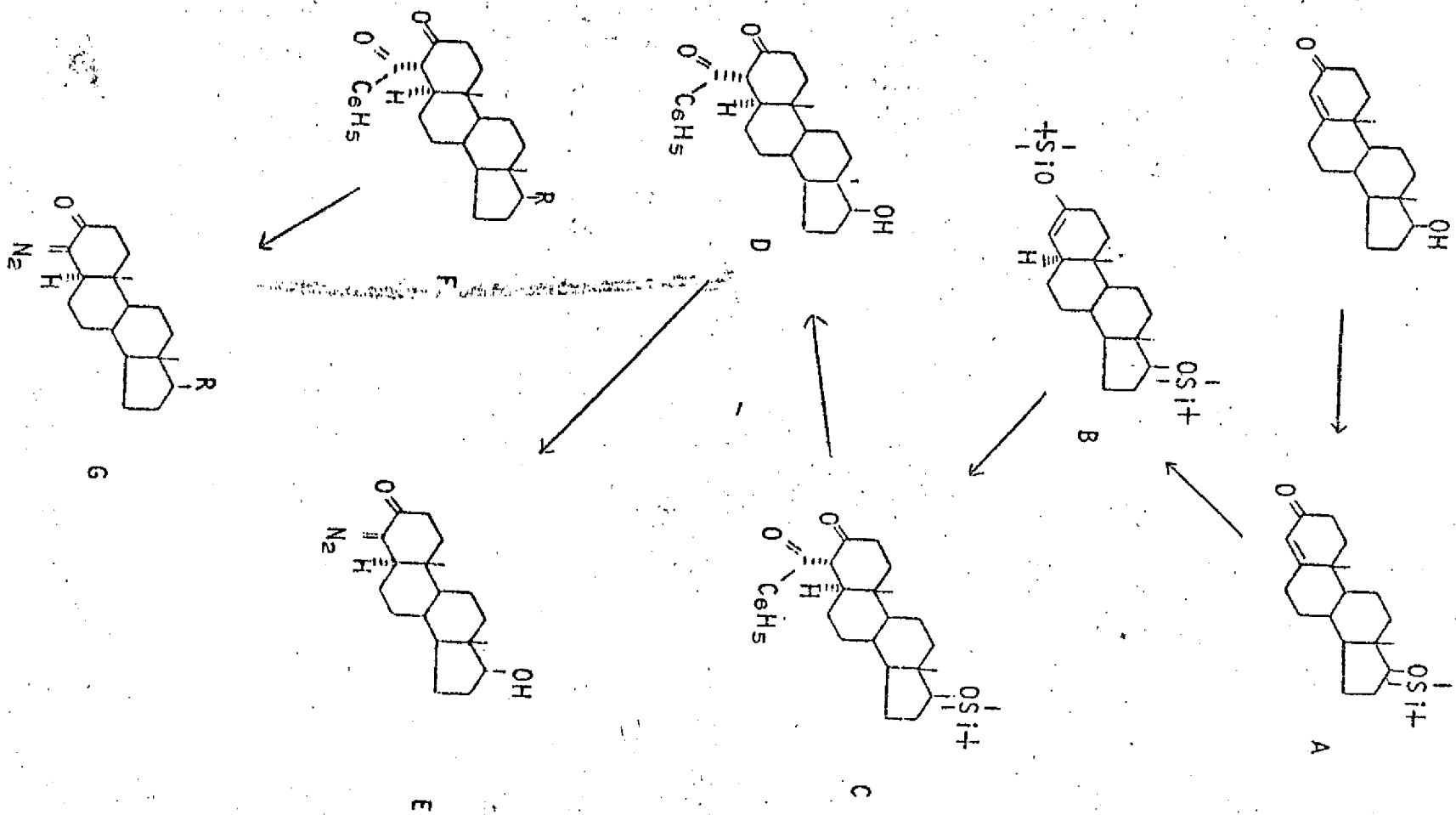
Il 3-cheto Δ^4 steroide (protetto) per esem-
pio il composto A, della sequenza di reazione nello
schema che segue, viene sottoposto alla riduzione
con metallo, con dissoluzione, usando Li in ammonia-
ca, in anilina oppure alcool butilico terziario, per
il donatore di protoni a temperatura da -78 a -33°C
per un tempo da 1 a 60 minuti come in generale descrit-
to da G. Storck ed altri, J. Am. Chem. Soc. 96, 7114,
(1974). Poi lo ione enolato viene intrappolato con
cloruro di trimetilsilile e quindi il risultante ete-
re enolico, per esempio il composto B, viene isola-
to.

(seguono formule)

-28-



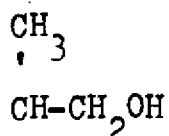
-28-



L'anione enolato viene poi rigenerato dallo etere enolico usando composti di alchil litio, per esempio metil litio oppure butil litio in eteri come ad esempio tetraidrofurano o etere dietilico a temperatura da 0, a 25°C per un tempo da 1 a 60 minuti e viene quindi fatto reagire con cloruro di acido benzoico, oppure cloruro di acido alchile inferiore- C_{1-4} , alternativamente, per un tempo da 1 a 20 minuti a temperatura da -100°C a -70°C per esempio in etere dietilico oppure in tetraidrofurano (composto C).

Poi la funzione alcolica viene sbloccata con F^- oppure con acido come descritto da E. J. Corey ed altri, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) o altrimenti mediante reazione con un sale di tetrafluoborato come ad esempio litio, sodio, zinco, stagno, magnesio, argento, potassio, trifenilcarbenio, trialchilossonio (per esempio metile, etile, propil, butil) tetrafluoborato in solventi aprotici, acetone, nitrile, dimetilformammide, dimetilacetammide, eteri, cloruro di metilene, cloroformio o loro combinazioni a temperature da circa 0°C a 100°C per un tempo da 1 a 72 ore. La tecnica può effettuare la scissione dell'etere terz?-butildimetilsililico nei corrispondenti alcoli, primari e secondari, (composto D):

quando R è il gruppo OH, CH₂OH oppure



ovvero altri alcoli come è stato definito da R, la reazione di trasferimento diazoica (a composto E) può seguire direttamente mediante trattamento di quantità equivalenti del composto D e trialchilammine, ad esempio la trietilammina con idruro di sodio così da generare lo enolato, poi si aggiunge la para-toluensolfonilazide in modo da introdurre la funzione diazoica come descritto da J. B. Hendrickson ed altri, J. Org. Chem. 33, 3610 (1968) di solito effettuata in etere o tetraidrofurano a temperatura da 0 a 25°C in un tempo da 1 a 24 ore.

quando R è diverso dalla configurazione



oppure uno dei gruppi contenenti alcool, la conversione nella posizione 17 così da ottenere il desiderato 17-sostituente viene condotta immediatamente prima della reazione di trasferimento diazoica, come nei composti da D a F e poi il composto G).

Il gruppo alcolico può essere ossidato così da ottenerne la aldeide oppure il chetone mediante tecniche standardizzate per esempio usando cloro-

L'anione enolato viene poi rigenerato dallo etere enolico usando composti di alchil litio, per esempio metil litio oppure butil litio in eteri come ad esempio tetraidrofurano o etere dietilico a temperatura da 0, a 25°C per un tempo da 1 a 60 minuti e viene quindi fatto reagire con cloruro di acido benzoico, oppure cloruro di acido alchile inferiore- C_{1-4} , alternativamente, per un tempo da 1 a 20 minuti a temperatura da -100°C a -70°C per esempio in etere dietilico oppure in tetraidrofurano (composto C).

Poi la funzione alcolica viene sbloccata con F^- oppure con acido come descritto da E. J. Corey ed altri, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) o altrimenti mediante reazione con un sale di tetrafluoborato come ad esempio litio, sodio, zinco, stagno, magnesio, argento, potassio, trifenilcarbenio, trialchilossonio (per esempio metile, etile, propil, butil) tetrafluoborato in solventi aprotici, acetone, nitrile, dimetilformammide, dimetilacetammide, eteri, cloruro di metilene, cloroformio o loro combinazioni a temperature da circa 0°C a 100°C per un tempo da 1 a 72 ore. La tecnica può effettuare la scissione dell'etere terz?-butildimetilsililico nei corrispondenti alcoli, primari e secondari, (composto D);

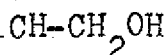
L'anione enolato viene poi rigenerato dallo etere enolico usando composti di alchil litio, per esempio metil litio oppure butil litio in eteri come ad esempio tetraidrofurano o etere dietilico a temperatura da 0 a 25°C per un tempo da 1 a 60 minuti e viene quindi fatto reagire con cloruro di acido benzoico, oppure cloruro di acido alchile inferiore- C_{1-4} , alternativamente, per un tempo da 1 a 20 minuti a temperatura da -100°C a 70°C per esempio in etere dietilico oppure in tetraidrofurano (composto C).

Poi, la funzione alcolica viene sbloccata con $F^{\ominus}$ oppure con un acido come descritto da E. J. Corey ed altri, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) oppure altrimenti mediante la reazione con trifenil carbenio tetrafluoroborato in diclorometano o cloroformio per 1/2-2 ore a temperatura da 0°C a 25°C (composto D).

Quando $R=OH$, CH_2OH oppure $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH-CH_2OH \end{array}$

oppure altri alcoli come definito da R, la reazione di trasferimento diazolico (al composto E) può seguire direttamente, mediante il trattamento di quantità equivalenti del composto D, e trialchilammine, come ad esempio la trietilammina, con idruro di sodio per generare l'enolato, e poi si aggiunge para-toluensolfonil azide per introdurre la funzione diazolica come descritto

quando R è il gruppo OH, CH₂OH oppure



ovvero altri alcoli come è stato definito da R, la reazione di trasferimento diazoica (a composto E) può seguire direttamente mediante trattamento di quantità equivalenti del composto D e trialchilammine, ad esempio la trietilammina con idruro di sodio così da generare lo enolato, poi si aggiunge la para-toluensolfonilazide in modo da introdurre la funzione diazoica come descritto da J. B. Hendrickson ed altri, J. Org. Chem. 33, 3610 (1968) di solito effettuata in etere o tetraidrofurano a temperatura da 0 a 25°C in un tempo da 1 a 24 ore.

quando R è diverso dalla configurazione



oppure uno dei gruppi contenenti alcool, la conversione nella posizione 17 così da ottenere il desiderato 17-sostituente viene condotta immediatamente prima della reazione di trasferimento diazoica, come nei composti da D a F e poi il composto G).

Il gruppo alcolico può essere ossidato così da ottenerne la aldeide oppure il chetone mediante tecniche standardizzate per esempio usando cloro-



da J. B. Hendrickson ed altri, J. Org. Chem. 33, 3610 (1968), di solito effettuata in etere oppure in tetra-idrofurano a temperatura da 0 a 25°C per 1 fino a 24 ore.

Quando R è diverso dal gruppo  oppure uno degli alcoli contenenti gruppi, si realizza la conversione nella posizione 17 così da ottenere il desiderato 17-sostituente immediatamente prima della reazione di trasferimento diazolico (come composto D a F e poi al composto G).

Il gruppo alcolico può essere ossidato così da ottenere l'aldeide o il chetone mediante tecniche standardizzate come ad esempio impiegando clorocromato di piridinio come descritto da E. J. Corey ed altri, Tet. Letts. 2647 (1975), oppure usando triossido di cromo/piridina (R. W. Ratcliffe, Org. Sym. 1973) oppure nell'acido usando il cosiddetto reattivo di Jones (R. Bowden ed altri, J. Chem. Soc. 39 (1966)). L'acido può essere convertito negli esteri alchilici, usando il diazometano per l'estere metilico e l'alcool saturato con HCl gassoso, per gli esteri etilici superiori, oppure tramite il cloruro dell'acido e l'alcool.

Quando R è OCO-alchile, questi sono ottenuti dall'alcool mediante reazione con un cloruro di un acido di radicale alchilico di 1 fino a 6 atomi di

cromato di piridinio come descritto da E. J. Corey ed altri, Tet. Letts. 2647 (1975), oppure usando triossido di cromo-piridina (R. W. Ratcliffe, Org. Syn. 1973) oppure ad acido usando il così detto reattivo di Jones (R. Bowden ed altri, J. Chem. Soc., 39, (1966).

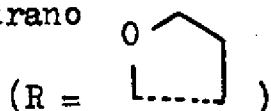
L'acido può essere poi convertito in esteri alchilici usando il diazometano per l'estere metilico, e alcool saturo di HCl gassoso per gli esteri etilici superiori oppure tramite il cloruro acido e lo alcool.

quando R è OCO-alchile, questi sono ottenuti dall'alcool mediante reazione con un cloruro di un acido di radicale alchilico di 1 fino a 6 atomi di carbonio, oppure l'anidride, in piridina come mezzo solvente (da 0 a 25°C, per un tempo da 1 a 24 ore).

La reazione di trasferimento diazoica può poi essere condotta sulle aldeidi, i chetoni, gli acidi (usando due equivalenti di NaH), e gli esteri.

Nel caso in cui R sia il gruppo $-\text{COCH}_3$, il materiale reale di partenza per la sequenza di reazioni è il 20-chetale, il gruppo protettivo chetalico essendo rimosso prima della reazione di trasferimento diazoico mediante scambio in acetone o propanone usando acido para-toluen solfonico come catalizzatore a temperatura da 25 a 60°C per un tempo da 1 a 24 ore.

Il furano



può essere utilizzato direttamente senza necessità di alcun gruppo bloccante e la sequenza di reazioni procede direttamente dal composto di partenza fino al composto diazoico finale.

I seguenti esempi descrivono la preparazione dei composti 4-diazoici della presente invenzione.

ESEMPIO 1

Testosterone dimetil terz.-butilsililetere (composto A)

Una miscela di testosterone (1,0 grammi, pari a 3,5 millimoli), cloruro di terz.-butil dimetilsilile (627 mg) pari a 4,2 millimoli) e imidazolo (287 mg, pari a 4,2 millimoli) in dimetilformammide (4 ml) viene agitata per una notte a 40°C.; La miscela quindi viene versata in acqua raffreddata con ghiaccio e poi il risultante precipitato viene separato a mezzo di filtrazione e quindi ricristallizzato da metanolo così da produrre una quantità di 1,35 grammi.

3-trimetilsililossi 5-alfa-diidro-17beta(dimetil-terzz-butil)-silossi androsta-3-ene (composto B)

Etere testosteron dimetil-tez.-butilsililico (12,0 grammi, pari a 29,8 millimoli) in 70 ml

cromato di piridinio come descritto da E. J. Corey ed altri, Tet. Letts. 2647 (1975), oppure usando triossido di cromo-piridina (R. W. Ratcliffe, Org. Syn. 1973) oppure ad acido usando il così detto reattivo di Jones (R. Bowden ed altri, J. Chem. Soc., 39, (1966)).

L'acido può essere poi convertito in esteri alchilici usando il diazometano per l'estere metilico, e alcool saturo di HCl gassoso per gli esteri etilici superiori oppure tramite il cloruro acido e lo alcool.

Quando R è OCO-alchile, questi sono ottenuti dall'alcool mediante reazione con un cloruro di un acido di radicale alchilico di 1 fino a 6 atomi di carbonio, oppure l'anidride, in piridina come mezzo solvente (da 0 a 25°C, per un tempo da 1 a 24 ore).

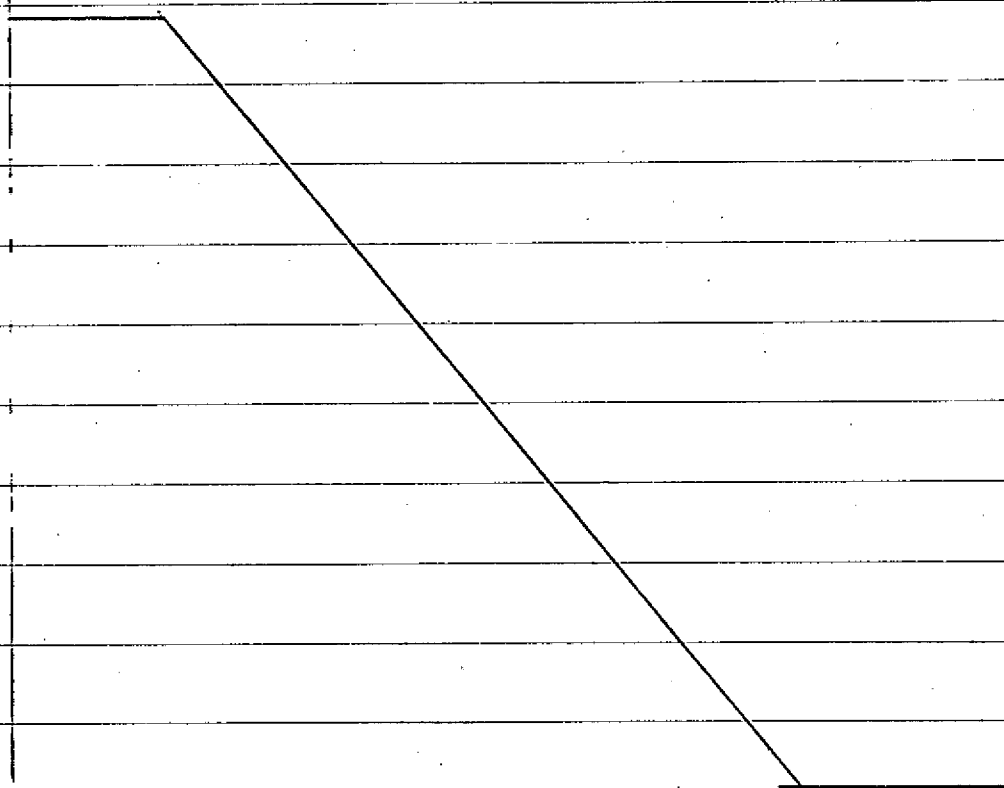
La reazione di trasferimento diazoica può poi essere condotta sulle aldeidi, i chetoni, gli acidi (usando due equivalenti di NaH), e gli esteri.

Nel caso in cui R sia il gruppo $-\text{COCH}_3$, il materiale reale di partenza per la sequenza di reazioni è il 20-chetale, il gruppo protettivo chetalico essendo rimosso prima della reazione di trasferimento diazoico mediante scambio in acetone o propanone usando acido para-toluen solfonico come catalizzatore a temperatura da 25 a 60°C per un tempo da 1 a 24 ore.

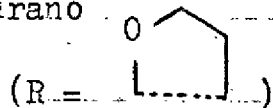
carbonio, oppure l'anidride, in piridina come mezzo solvente (da 0 a 25°C, per un tempo da 1 a 24 ore).

La reazione di trasferimento diazoica può poi essere condotta sulle aldeidi, i chetoni, gli acidi (usando due equivalenti di NaH), e gli esteri.

Nel caso in cui R sia il gruppo $-\text{COCH}_3$, il materiale reale di partenza per la sequenza di reazioni è il 20-chetale, il gruppo protettivo chetale essendo rimosso prima della reazione di trasferimento diazoico mediante scambio in acetone o propanone usando acido para-toluen solfonico come catalizzatore a temperatura da 25 a 60°C per un tempo da 1 a 24 ore.



Il furano



può essere utilizzato direttamente senza necessità di alcun gruppo bloccante e la sequenza di reazioni procede direttamente dal composto di partenza fino al composto diazoico finale.

I seguenti esempi descrivono la preparazione dei composti 4-diazoici della presente invenzione.

ESEMPIO 1

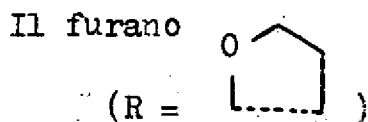
Testosterone dimetil terz.-butilsililetere (composto A)

Una miscela di testosterone (1,0 grammi, pari a 3,5 millimoli), cloruro di terz.-butil dimetilsilile (627 mg) pari a 4,2 millimoli) e imidazolo (287 mg, pari a 4,2 millimoli) in dimetilformammide (4 ml) viene agitata per una notte a 40°C.; La miscela quindi viene versata in acqua raffreddata con ghiaccio e poi il risultante precipitato viene separato a mezzo di filtrazione e quindi ricristallizzato da metanolo così da produrre una quantità di 1,35 grammi.

3-trimetilsililossi 5-alfa-diidro-17beta(dimetil-terzz-butil)-silossi androsta-3-ene (composto B)

Etere testosteron dimetil-tez.-butilsililico (12,0 grammi, pari a 29,8 millimoli) in 70 ml

Il furano



può essere utilizzato direttamente senza necessità di alcun gruppo bloccante e la sequenza di reazioni procede direttamente dal composto di partenza fino al composto diazoico finale.

I seguenti esempi descrivono la preparazione dei composti 4-diazoici della presente invenzione.

ESEMPIO 1

Testosterone dimetil terz.-butilsililetere (composto A)

Una miscela di testosterone (1,0 grammi, pari a 3,5 millimoli), cloruro di terz.-butil dimetilsilile (627 mg) pari a 4,2 millimoli e imidazolo (287 mg, pari a 4,2 millimoli) in dimetilformammide (4 ml) viene agitata per una notte a 40°C.; La miscela quindi viene versata in acqua raffreddata con ghiaccio e poi il risultante precipitato viene separato a mezzo di filtrazione e quindi ricristallizzato da metanolo così da produrre una quantità di 1,35 grammi. 3-trimetilsililossi 5-alfa-diidro-17beta(dimetil-terzz-butil)-silossi androsta-3-ene (composto B)

Etere testosteron dimetil-tez.-butilsililico (12,0 grammi, pari a 29,8 millimoli) in 70 ml

di tetraidrofurano viene aggiunta ad ammoniacca contenente anilina (2,7 grammi, 29,8 millimoli) e litio (625 mg, pari ad 89 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene, finchè la colorazione blu resta dissipata. L'ammoniacca quindi viene lasciata evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si aggiungono poi 50 millilitri di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C e quindi trattata con una soluzione di 12 ml di cloruro di trimetilsilile e 12 ml di trietilammina, che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con HCl 0,5 M raffreddato, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su solfato di magnesio e infine concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile così da produrre 6,6 grammi (le soluzioni madri sono sottoposte a cromatografia su gel di silice). La eluizione con 10% di etere/pentano produce una frazione che* viene ricristallizzata da acetato di etile (2,2 grammi). Il punto di fusione è di 126°C.

4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-(dimetil-terz.-butil)-sililossi androstan-3-one (composto C).

All'etere enolico (4,89 grammi, pari a 10,27 millimoli) in 20 ml di etere vengono aggiunti 5,5 ml

di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli di metil litio. Dopo un'ora a 25°C, la soluzione viene ripresa in una siringa ed aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, pari a 10,3 millimoli) in 30 ml di etere a temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti si aggiunge cloruro di ammonio in soluzione acquosa ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio così da produrre 2,0 grammi.

4-benzoil-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one
(composto D)

L'etere sililico (1,64 grammi, 3,2 millimoli) in 50 ml di diclorometano viene trattato con tritilfluoborato (1,27 grammi, pari a 3,84 millimoli) per un'ora a 25°C. Questa soluzione poi viene lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essicata e quindi evaporata. Il residuo viene poi sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con soluzione all'1% di metanoloeccloroformio produceva una frazione che veniva ricristallizzata da acetato di etile/pentano (1,0 grammi).

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one (composto E);

Il dichetone (3,5 mg, pari a 0,8 millimo-

di tetraidrofurano viene aggiunta ad ammoniaca contenente anilina (2,7 grammi, 29,8 millimoli) e litio (625 mg, pari ad 89 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene, finchè la colorazione blu resta dissipata. L'ammoniaca quindi viene lasciata evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si aggiungono poi 50 millilitri di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C e quindi trattata con una soluzione di 12 ml di cloruro di trimetilsilile e 12 ml di trietilammina, che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con HCl 0,5 M raffreddato, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su solfato di magnesio e infine concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile così da produrre 6,6 grammi (le soluzioni madri sono sottoposte a cromatografia su gel di silice). La eluizione con 10% di etere/pentano produce una frazione che* viene ricristallizzata da acetato di etile (2,2 grammi). Il punto di fusione è di 126°C.

4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-(dimetil-terz.-butil)-sililossi androstan-3-one (composto C).

All'etere enolico (4,89 grammi, pari a 10,27 millimoli) in 20 ml di etere vengono aggiunti 5,5 ml

di tetraidrofurano viene aggiunta ad ammoniacca contenente anilina (2,7 grammi, 29,8 millimoli) e litio (625 mg, pari ad 89 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene, finchè la colorazione blu resta dissipata. L'ammoniaca quindi viene lasciata evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si aggiungono poi 50 millilitri di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C e quindi trattata con una soluzione di 12 ml di cloruro di trimetilsilile e 12 ml di trietilammina, che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con HCl 0,5 M raffreddato, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su solfato di magnesio e infine concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile così da produrre 6,6 grammi (le soluzioni madri sono sottoposte a cromatografia su gel di silice). La eluizione con 10% di etere/pentano produce una frazione che* viene ricristallizzata da acetato di etile (2,2 grammi). Il punto di fusione è di 126°C.

4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-(dimetil-terz.-butil)-sililossi androstan-3-one (composto C).

All'etere enolico (4,89 grammi, pari a 10,27 millimoli) in 20 ml di etere vengono aggiunti 5,5 ml

di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli di metil litio. Dopo un'ora a 25°C, la soluzione viene ripresa in una siringa ed aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi), pari a 10,3 millimoli) in 30 ml di etere a temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti si aggiunge cloruro di ammonio in soluzione acquosa ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio così da produrre 2,0 grammi.

4-benzoil-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one
(composto D)

L'etere sililico (1,64 grammi, 3,2 millimoli) in 50 ml di diclorometano viene trattato con tritilfluoborato (1,27 grammi, pari a 3,84 millimoli) per un'ora a 25°C. Questa soluzione poi viene lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essicata e quindi evaporata. Il residuo viene poi sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con soluzione all'1% di metanoloeccloroformio produceva una frazione che veniva ricristallizzata da acetato di etile/pentano (1,0 grammi).

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one (composto E);

Il dichetone (3,5 mg, pari a 0,8 millimo-

di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli di metil litio. Dopo un'ora a 25°C, la soluzione viene ripresa in una siringa ed aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi), pari a 10,3 millimoli) in 30 ml di etere a temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti si aggiunge cloruro di ammonio in soluzione acquosa ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio così da produrre 2,0 grammi.

4-benzoil-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one
(composto D)

L'etere sililico (1,64 grammi, 3,2 millimoli) in 50 ml di diclorometano viene trattato con tritilfluoborato (1,27 grammi, pari a 3,84 millimoli) per un'ora a 25°C. Questa soluzione poi viene lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene poi sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con soluzione all'1% di metanoloeccloroformio produceva una frazione che veniva ricristallizzata da acetato di etile/pentano (1,0 grammi).

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one (composto E);

Il dichetone (3,5 mg, pari a 0,8 millimo-

li) in 2,0 millilitri di tetraidrofurano viene aggiunta ad idruro di sodio (48 mg, di una dispersione al 50%) in 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiungono 157 mg, pari a 0,8 millimoli) di tosilazide in tetraidrofurano e poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, poi lavata con acqua, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la miscela di reazione viene quindi eluita con miscela di etere al 70%/benzina, e questa frazione viene raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo in quantità di 26 mg, con punto di fusione 171°C.

ESEMPIO 2

4-benzoil-5alfa-diidro-androstan-3,17-dione

4-benzoil-5alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one prodotto come detto nell'esempio 1 (788 mg, pari a 2 millimoli) in 2 ml di CH_2Cl_2 , viene aggiunto a clorocromato di piridinio (650 mg, pari a 3 millimoli) sospeso in 2 ml di CH_2Cl_2 alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore, si aggiunge etere ed il solvente viene separato per decantazione. Questo viene poi filtrato attraverso florisil, il materiale eluito viene evaporato e poi il residuo viene ricristalliz-

zato da miscela di cloroformio/eptano.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-3,17-dione

Il trichetone (350 mg, pari a 0,8 millimoli)

in 2,0 ml di tetraidrofurano viene aggiunto a 48 mg

di una dispersione al 50% di idruro sodico in tetrai-

drofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge toсила-

zide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e poi

la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Poi

si aggiunge etere, la miscela viene filtrata quindi

lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il resi-

duo viene sottoposto a cromatografia, la miscela di

reazione viene eluita con miscela al 70% di etere-ben-

zina e questa viene raccolta. La ricristallizzazione

da cloroformio/esano produceva cristalli di color

giallo in quantità di 35 mg.

ESEMPIO 3

La sequenza di reazioni impiegata in que-

sto esempio è illustrata nel seguente schema:

(seguono formule)

li) in 2,0 millilitri di tetraidrofurano viene aggiunta ad idruro di sodio (48 mg, di una dispersione al 50%) in 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiungono 157 mg, pari a 0,8 millimoli) di tosilazide in tetraidrofurano è poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, poi lavata con acqua, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la miscela di reazione viene quindi eluita con miscela di etere al 70%/benzina, e questa frazione viene raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo in quantità di 26 mg, con punto di fusione 171°C.

ESEMPIO 2

4-benzoil-5alfa-diidro-androstan-3,17-dione

4-benzoil-5alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one prodotto come detto nell'esempio 1 (788 mg, pari a 2 millimoli) in 2 ml di CH_2Cl_2 , viene aggiunto a clorocromato di piridinio (650 mg, pari a 3 millimoli) sospeso in 2 ml di CH_2Cl_2 alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore, si aggiunge etere ed il solvente viene separato per decantazione. Questo viene poi filtrato attraverso florisil, il materiale eluito viene evaporato e poi il residuo viene ricristalliz-

li) in 2,0 millilitri di tetraidrofurano viene aggiunta ad idruro di sodio (48 mg, di una dispersione al 50%) in 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiungono 157 mg, pari a 0,8 millimoli) di tosilazide in tetraidrofurano e poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, poi lavata con acqua, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la miscela di reazione viene quindi eluita con miscela di etere al 70%/benzina, e questa frazione viene raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo in quantità di 26 mg, con punto di fusione 171°C.

ESEMPIO 2

4-benzoil-5alfa-diidro-androstan-3,17-dione

4-benzoil-5alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one prodotto come detto nell'esempio 1 (788 mg, pari a 2 millimoli) in 2 ml di CH_2Cl_2 , viene aggiunto a clorocromato di piridinio (650 mg, pari a 3 millimoli) sospeso in 2 ml di CH_2Cl_2 alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore, si aggiunge etere ed il solvente viene separato per decantazione. Questo viene poi filtrato attraverso florisil, il materiale eluito viene evaporato e poi il residuo viene ricristalliz-

zato da miscela di cloroformio/eptano.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-3,17-dione

Il trichetone (350 mg, pari a 0,8 millimoli) in 2,0 ml di tetraidrofurano viene aggiunto a 48 mg di una dispersione al 50% di idruro sodico in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosila-zide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Poi si aggiunge etere, la miscela viene filtrata quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la miscela di reazione viene eluita con miscela al 70% di etere-benzina e questa viene raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produceva cristalli di color giallo in quantità di 35 mg.

ESEMPIO 3

La sequenza di reazioni impiegata in questo esempio è illustrata nel seguente schema:

(seguono formule)

zato da miscela di cloroformio/eptano.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-3,17-dione

Il trichetone (350 mg, pari a 0,8 millimoli) in 2,0 ml di tetraidrofurano viene aggiunto a 48 mg di una dispersione al 50% di idruro sodico in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosila-zide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Poi si aggiunge etere, la miscela viene filtrata quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la miscela di reazione viene eluita con miscela al 70% di etere-benzina e questa viene raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produceva cristalli di color giallo in quantità di 35 mg.

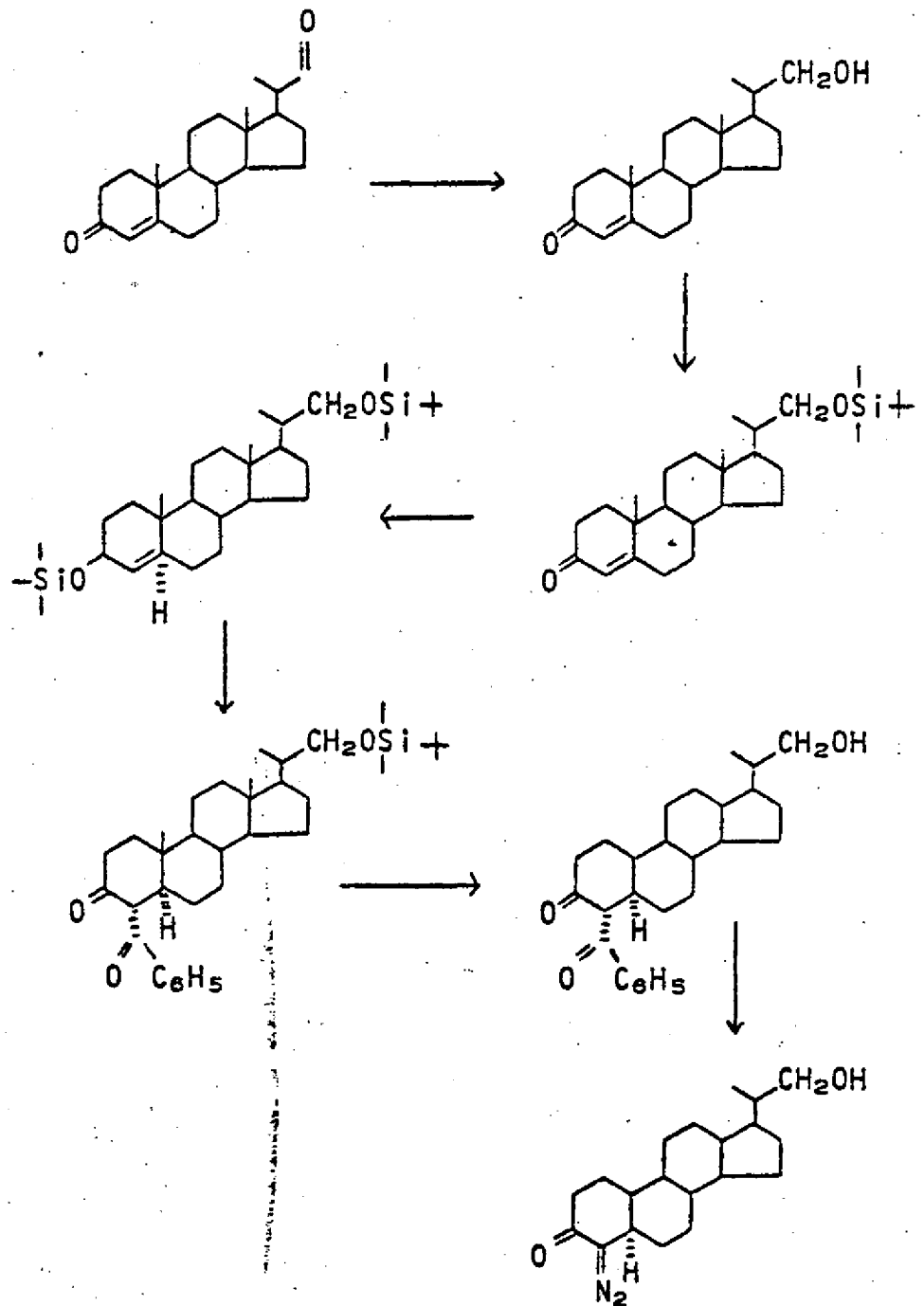


ESEMPIO 3

La sequenza di reazioni impiegata in questo esempio è illustrata nel seguente schema:

(seguono formule)

-37-

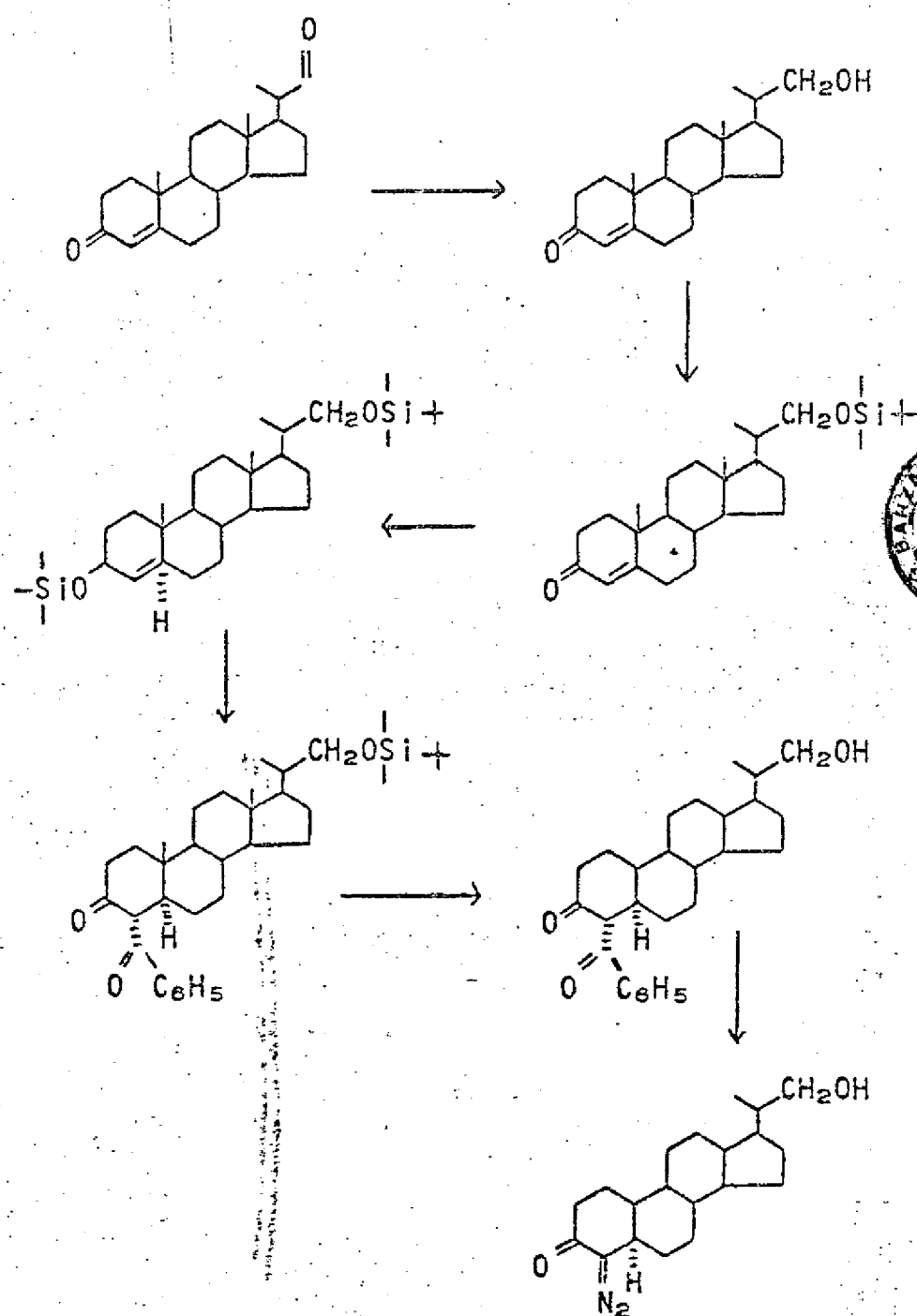


Al materiale aldeidico di partenza (16,4 grammi, 50 millimoli) in etanolo (250 ml) e THF (50 ml) alla temperatura di 0°C si aggiunge una soluzione di NaBH_4 (675 mg, 12,5 millimoli) in etanolo (125 ml) goccia a goccia. La miscela viene agitata a 25°C per una notte, poi viene neutralizzata mediante l'aggiunta di acido acetico glaciale, quindi concentrata sull'evaporatore rotante. Il residuo viene ripreso in cloroformio e lavato con soluzione acquosa saturata di NaHCO_3 , poi con salamoia, quindi essiccato e concentrato. Il residuo viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/pentano così da dare un solido senza colorazione (12,6 grammi, 77%). Il punto di fusione è di 132,5°C.

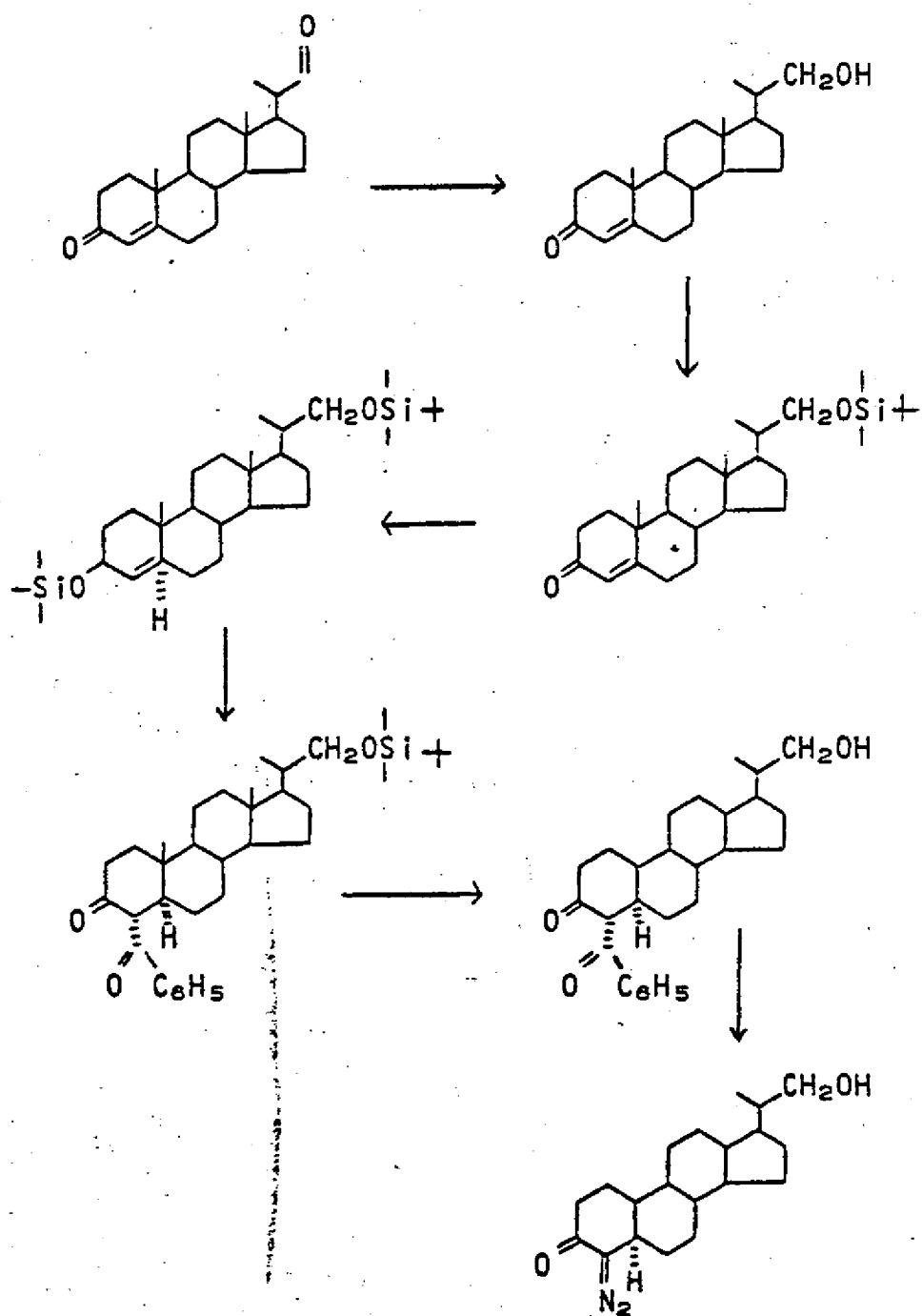
Una miscela di (20-beta)-21-idrossi-20-metilpregn-4-en-3-one, cloruro di terz-butildimetilsilile (10 grammi, 30,3 millimoli) e imidazolo in dimetilformammide (50 ml) viene agitata per una notte a 40°C. La miscela quindi viene versata in acqua raffreddata con ghiaccio e poi il risultante precipitato viene separato per filtrazione e quindi ricristallizzato da metanolo così da dare 8,6 grammi.

(20-beta)-21-dimetil-terz-butilsililossi-20-metilpregn-4-en-3-one (2,0 grammi, pari a 4,5 millimoli) in tetraidrofurano (20 ml) viene aggiunta ad ammoniacca contenente anilina (420 mg, 4,5 millimoli)

-37-



-37-



Al materiale aldeidico di partenza (16,4 grammi, 50 millimoli) in etanolo (250 ml) e THF (50 ml) alla temperatura di 0°C si aggiunge una soluzione di NaBH_4 (675 mg, 12,5 millimoli) in etanolo (125 ml) goccia a goccia. La miscela viene agitata a 25°C per una notte, poi viene neutralizzata mediante l'aggiunta di acido acetico glaciale, quindi concentrata sull'evaporatore rotante. Il residuo viene ripreso in cloroformio e lavato con soluzione acquosa saturata di NaHCO_3 , poi con salamoia, quindi essiccato e concentrato. Il residuo viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/pentano così da dare un solido senza colorazione (12,6 grammi, 77%). Il punto di fusione è di 132,5°C.

Una miscela di (20-beta)-21-idrossi-20-metilpregn-4-en-3-one, cloruro di terz-butildimetilsilile (10 grammi, 30,3 millimoli) e imidazolo in dimetilformammide (50 ml) viene agitata per una notte a 40°C. La miscela quindi viene versata in acqua raffreddata con ghiaccio e poi il risultante precipitato viene separato per filtrazione e quindi ricristallizzato da metanolo così da dare 8,6 grammi.

(20-beta)-21-dimetil-terz-butilsililossi-20-metilpregn-4-en-3-one (2,0 grammi, pari a 4,5 millimoli) in tetraidrofurano (20 ml) viene aggiunta ad ammoniacca contenente anilina (420 mg, 4,5 millimoli)

Al materiale aldeidico di partenza (16,4 grammi, 50 millimoli) in etanolo (250 ml) e THF (50 ml) alla temperatura di 0°C si aggiunge una soluzione di NaBH_4 (675 mg, 12,5 millimoli) in etanolo (125 ml) goccia a goccia. La miscela viene agitata a 25°C per una notte, poi viene neutralizzata mediante l'aggiunta di acido acetico glaciale, quindi concentrata sull'evaporatore rotante. Il residuo viene ripreso in cloroformio e lavato con soluzione acquosa saturata di NaHCO_3 , poi con salamoia, quindi essiccato e concentrato. Il residuo viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/pentano così da dare un solido senza colorazione (12,6 grammi, 77%). Il punto di fusione è di 132,5°C.

Una miscela di (20-beta)-21-idrossi-20-metilpregn-4-en-3-one, cloruro di terz-butildimetilsilile (10 grammi, 30,3 millimoli) e imidazolo in dimetilformammide (50 ml) viene agitata per una notte a 40°C. La miscela quindi viene versata in acqua raffreddata con ghiaccio e poi il risultante precipitato viene separato per filtrazione e quindi ricristallizzato da metanolo così da dare 8,6 grammi.

(20-beta)-21-dimetil-terz-butilsililossi-20-metilpregn-4-en-3-one (2,0 grammi, pari a 4,5 millimoli) in tetraidrofurano (20 ml) viene aggiunta ad ammoniacca contenente anilina (420 mg, 4,5 millimoli)

e litio (100 mg, 15 millimoli). Dopo 1 ora, la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. L'ammoniacca viene fatta evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si aggiungono poi 20 ml di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C, e quindi trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (4 ml) e trietilammina (4 ml) che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con soluzione 0,5M di HCl raffreddata, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su $MgSO_4$ e quindi concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da produrre 1,6 grammi. Il punto di fusione è di 113°C.

All'etere enolico (20beta,5alfa)-3-trimethylsililossi-21-dimetil-terz-butilsilossi-20-metilpreg-3-ene (5,08 grammi, 9,8 millimoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil litio (5,5 ml di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli). Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,54 grammi, 1,27 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti la solu-

zione acquosa di cloruro di ammonio viene aggiunta ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/eptano in modo da produrre 450 mg di un prodotto con punto di fusione 169°C.

L'etere sililico (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-dimetil-terz-butilsililossi-20-metilpregnan-3-one (1,06 grammi, 2,0 millimoli) in diclorometano (50 ml) viene trattato con tritilfluoborato (660 mg, 2 millimoli) per 1 ora alla temperatura di 25°C. Questa soluzione viene poi lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con miscela di 1% di metanolo/cloroformio produce una frazione la quale viene ricristallizzata da miscela di acetato di etile/pentano (500 mg). Il punto di fusione è di 236-238°C.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one (436 mg, 1,0 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 millilitri) viene aggiunto ad idrura di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, la tosilaide (196 mg, 1,0 millimoli) in tetraidrofurano viene aggiunta e la miscela viene agitata per una notte a 25°C.

e litio (100 mg, 15 millimoli). Dopo 1 ora, la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. L'ammoniaca viene fatta evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si aggiungono poi 20 ml di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C, e quindi trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (4 ml) e trietilammina (4 ml) che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con soluzione 0,5M di HCl raffreddata, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su $MgSO_4$ e quindi concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da produrre 1,6 grammi. Il punto di fusione è di 113°C.

All'etere enolico (20beta, 5alfa)-3-trimethylsililossi-21-dimetil-terz-butilsilossi-20-metilpregn-3-ene (5,08 grammi, 9,8 millimoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil litio (5,5 ml di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli). Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,54 grammi, 1,27 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti la solu-



e litio (100 mg, 15 millimoli). Dopo 1 ora, la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. L'ammoniacca viene fatta evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si aggiungono poi 20 ml di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C, e quindi trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (4 ml) e trietilammina (4 ml) che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con soluzione 0,5M di HCl raffreddata, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su $MgSO_4$ e quindi concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da produrre 1,6 grammi. Il punto di fusione è di 113°C.

All'etere enolico (20beta,5alfa)-3-trimethylsililossi-21-dimetil-terz-butilsilossi-20-metilpreg-3-ene (5,08 grammi, 9,8 millimoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil-litio (5,5 ml di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli). Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,54 grammi, 1,27 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti la solu-

zione acquosa di cloruro di ammonio viene aggiunta ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/eptano in modo da produrre 450 mg di un prodotto con punto di fusione 169°C.

L'etere sililico-(20beta,5alfa)-4-benzoil-21-dimetil-terz-butilsililossi-20-metilpregnan-3-one (1,06 grammi, 2,0 millimoli) in diclorometano (50 ml) viene trattato con tritilfluoborato (660 mg, 2 millimoli) per 1 ora alla temperatura di 25°C. Questa soluzione viene poi lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con miscela di 1% di metanolo/cloroformio produce una frazione la quale viene ricristallizzata da miscela di acetato di etile/pentano (500 mg). Il punto di fusione è di 236-238°C.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one (436 mg, 1,0 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 millilitri) viene aggiunto ad idrura di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, la tosilazide (196 mg, 1,0 millimoli) in tetraidrofurano viene aggiunta e la miscela viene agitata per una notte a 25°C.

zione acquosa di cloruro di ammonio viene aggiunta ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/eptano in modo da produrre 450 mg di un prodotto con punto di fusione 169°C.

L'etere sililico (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-dimetil-terz-butilsililossi-20-metilpregnan-3-one (1,06 grammi, 2,0 millimoli) in diclorometano (50 ml) viene trattato con tritilfluoborato (660 mg, 2 millimoli) per 1 ora alla temperatura di 25°C. Questa soluzione viene poi lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con miscela di 1% di metanolo/cloroformio produce una frazione la quale viene ricristallizzata da miscela di acetato di etile/pentano (500 mg). Il punto di fusione è di 236-238°C.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one (436 mg, 1,0 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 millilitri) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, la tosilazide (196 mg, 1,0 millimoli) in tetraidrofurano viene aggiunta e la miscela viene agitata per una notte a 25°C.

Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata.

Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg); con punto di fusione (210°C) con decomposizione), caratteristico del composto (20beta,5alfa)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one.

ESEMPIO 4

Usando (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-osso-20-metilpregnan-3-one; esteri 20-metilici dell'acido (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-carbossilico; 4-benzoil-5alfa-diidroandrost-3,17-dione; 4-benzoil-5alfa-H progesterone ecc., si possono preparare i corrispondenti 4-diazosteroidi mediante la reazione di trasferimento diazoica citata nell'esempio 2.

ESEMPIO 4A

(20beta,5alfa)-4-benzoil-(20beta,5alfa)-21-osso-20-metilpregnan-3-one.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-beta-idrossi-alfa-20-metilico dell'esempio 3 (872 mg, 2 millimoli) in diclorometano (2 ml) viene aggiunto a clorocromato di piridinio (650 mg, 3 millimoli) so-

speso in diclorometano (2 ml) alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore si aggiungono 20 ml di etere ed il solvente viene separato per decantazione. Questo poi viene filtrato attraverso Florisil, il materiale eluito viene evaporato e quindi il residuo viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/eptano. (20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idraro sodico (48 mg di una dispersione al 50%), in un volume di 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (15 mg).

ESEMPIO 4B

Pregnan-3-one di acido 4-benzoil-5-alfa-H-20-beta-carbossilico.

L'alcool dell'esempio 3 (872 mg, pari a 2 millimoli) in acetone (5 ml) viene trattato con reat-

Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg); con punto di fusione (210°C) con decomposizione, caratteristico del composto (20beta,5alfa)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one.

ESEMPIO 4

Usando (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-osso-20-metilpregnan-3-one; esteri 20-metilici dell'acido (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-carbossilico; 4-benzoil-5alfa-diidroandrost-3,17-dione; 4-benzoil-5alfa-H progesterone ecc., si possono preparare i corrispondenti 4-diazosteroidi mediante la reazione di trasferimento diazoica citata nell'esempio 2.

ESEMPIO 4A

(20beta,5alfa)-4-benzoil-(20beta,5alfa)-21-osso-20-metilpregnan-3-one.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-beta-idrossi-alfa-20-metilico dell'esempio 3 (872 mg, 2 millimoli) in diclorometano (2-ml) viene aggiunto a clorocromato di piridinio (650 mg, 3 millimoli) so-

Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata.

Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg); con punto di fusione (210°C) con decomposizione), caratteristico del composto (20beta,5alfa)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one.

ESEMPIO 4

Usando (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-osso-20-metilpregnan-3-one; esteri 20-metilici dell'acido (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-carbossilico; 4-benzoil-5alfa-diidroandrost-3,17-dione; 4-benzoil-5alfa-H progesterone ecc., si possono preparare i corrispondenti 4-diazosteroidi mediante la reazione di trasferimento diazoica citata nell'esempio 2.

ESEMPIO 4A

(20beta,5alfa)-4-benzoil-(20beta,5alfa)-21-osso-20-metilpregnan-3-one.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-beta-idrossi-alfa-20-metilico dell'esempio 3 (872 mg, 2 millimoli) in diclorometano (2 ml) viene aggiunto a clorocromato di piridinio (650 mg, 3 millimoli) so-

speso in diclorometano (2 ml) alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore si aggiungono 20 ml di etere ed il solvente viene separato per decantazione. Questo poi viene filtrato attraverso Florisil, il materiale eluito viene evaporato e quindi il residuo viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/eptano.

(20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idraro sodico (48 mg di una dispersione al 50%), in un volume di 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (15 mg).

ESEMPIO 4B

Pregnan-3-one di acido 4-benzoil-5-alfa-H-20-beta-carbossilico.

L'alcool dell'esempio 3 (872 mg, pari a 2 millimoli) in acetone (5 ml) viene trattato con reat-

speso in diclorometano (2 ml) alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore si aggiungono 20 ml di etere ed il solvente viene separato per decantazione. Questo poi viene filtrato attraverso Florisil, il materiale eluito viene evaporato e quindi il residuo viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/eptano.

(20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro sodico (48 mg di una dispersione al 50%), in un volume di 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e poi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (15 mg).

ESEMPIO 4B

Pregnan-3-one di acido 4-benzoil-5-alfa-H-20-beta-carbossilico.

L'alcool dell'esempio 3 (872-mg, pari a 2 millimoli) in acetone (5 ml) viene trattato con reat-



tivo di Jones in eccesso alla temperatura di 25°C per 4 ore. Cloruro di sodio saturo viene poi aggiunto e la miscela viene estratta con cloroformio. La fase organica viene lavata bene con soluzione acquosa di cloruro di sodio, poi essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene ricristallizzato da metanolo.

Il trattamento con diazometano in soluzione eterea in eccesso per una notte, seguito dall'evaporazione del solvente, conduce all'estere metilico.

Il trattamento di 300 mg di acido con una soluzione satura di isobutilene in 30 ml di cloruro di metilene per una notte a 25°C, contenente H_2SO_4 (due gocce) come catalizzatore, produce l'estere butilico terziario. La realizzazione della reazione di trasferimento diazoico sul 20beta-carbossilato viene esemplificata più sotto dalla trasformazione dell'estere butilico terziario.

4-diazo-5-alfa-H-20-beta-terz-butilcarbossipregnan-3-one.

Il dichetone dell'estere butilico terziario (400 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8

millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (40 mg).

Esempio 5

La sequenza di reazioni impiegata in questo esempio viene illustrata nella seguente sequenza di formule:

(seguono formule)

tivo di Jones in eccesso alla temperatura di 25°C per 4 ore. Cloruro di sodio saturo viene poi aggiunto e la miscela viene estratta con cloroformio. La fase organica viene lavata bene con soluzione acquosa di cloruro di sodio, poi essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene ricristallizzato da metanolo.

Il trattamento con diazometano in soluzione eterea in eccesso per una notte, seguito dall'evaporazione del solvente, conduce all'estere metilico.

Il trattamento di 300 mg di acido con una soluzione satura di isobutilene in 30 ml di cloruro di metilene per una notte a 25°C, contenente H_2SO_4 (due gocce) come catalizzatore, produce l'estere butilico terziario. La realizzazione della reazione di trasferimento diazoico sul 20beta-carbossilato viene esemplificata più sotto dalla trasformazione dell'estere butilico terziario.

4-diazo-5-alfa-H-20-beta-terz-butylcarbossipregnan-3-one.

Il dichetone dell'estere butilico terziario (400 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8

tivo di Jones in eccesso alla temperatura di 25°C per 4 ore. Cloruro di sodio saturo viene poi aggiunto e la miscela viene estratta con cloroformio. La fase organica viene lavata bene con soluzione acquosa di cloruro di sodio, poi essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene ricristallizzato da metanolo.

Il trattamento con diazometano in soluzione eterea in eccesso per una notte, seguito dall'evaporazione del solvente, conduce all'estere metilico.

Il trattamento di 300 mg di acido con una soluzione satura di isobutilene in 30 ml di cloruro di metilene per una notte a 25°C, contenente H_2SO_4 (due gocce) come catalizzatore, produce l'estere butilico terziario. La realizzazione della reazione di trasferimento diazoico sul 20beta-carbossilato viene esemplificata più sotto dalla trasformazione dell'estere butilico terziario.

4-diazo-5-alfa-H-20-beta-terz-butilcarbossipregnan-3-one.

Il dichetone dell'estere butilico terziario (400 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8

millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (40 mg).

Esempio 5

La sequenza di reazioni impiegata in questo esempio viene illustrata nella seguente sequenza di formule:

(seguono formule)

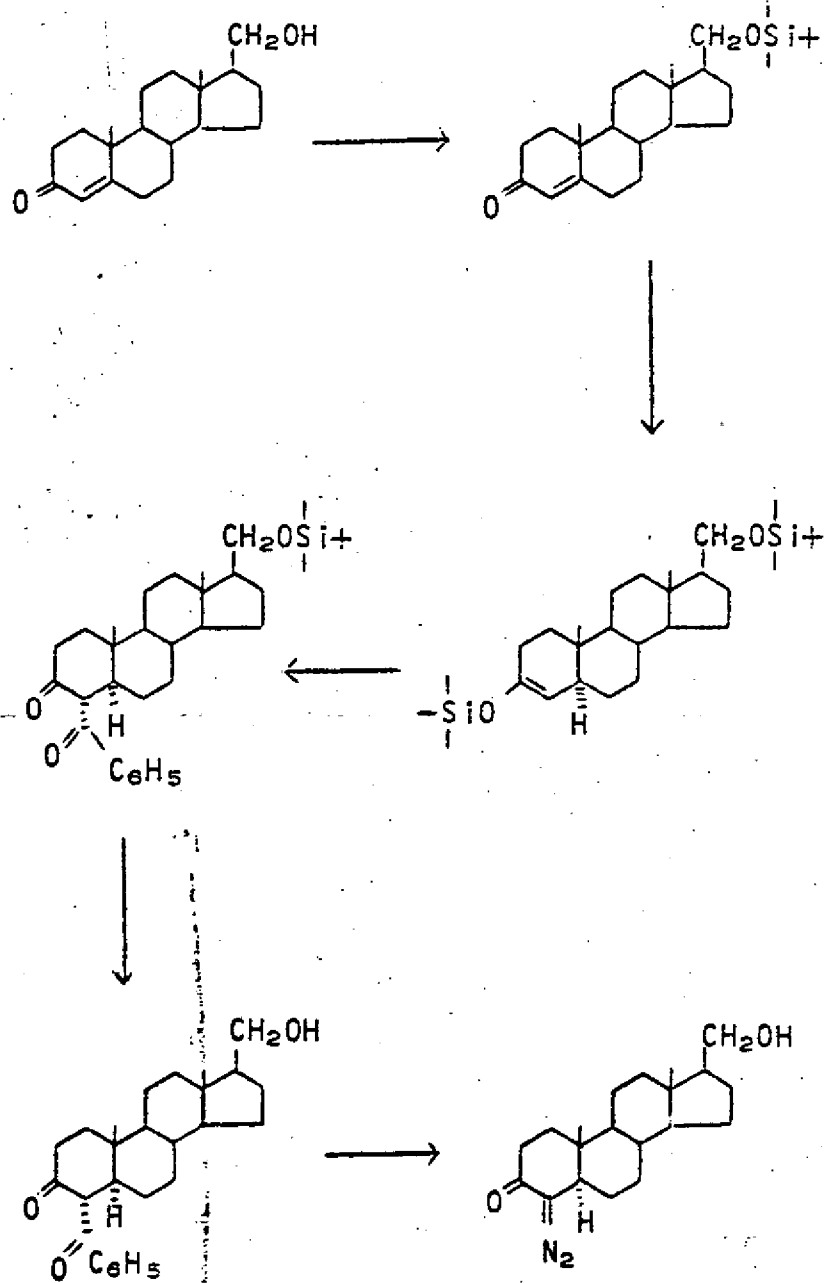
millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (40 mg).

Esempio 5

La sequenza di reazioni impiegata in questo esempio viene illustrata nella seguente sequenza di formule:

(seguono formule)

-45-



17-beta-dimetil-terz-butilsililossimetil androst-4-en-4-one.

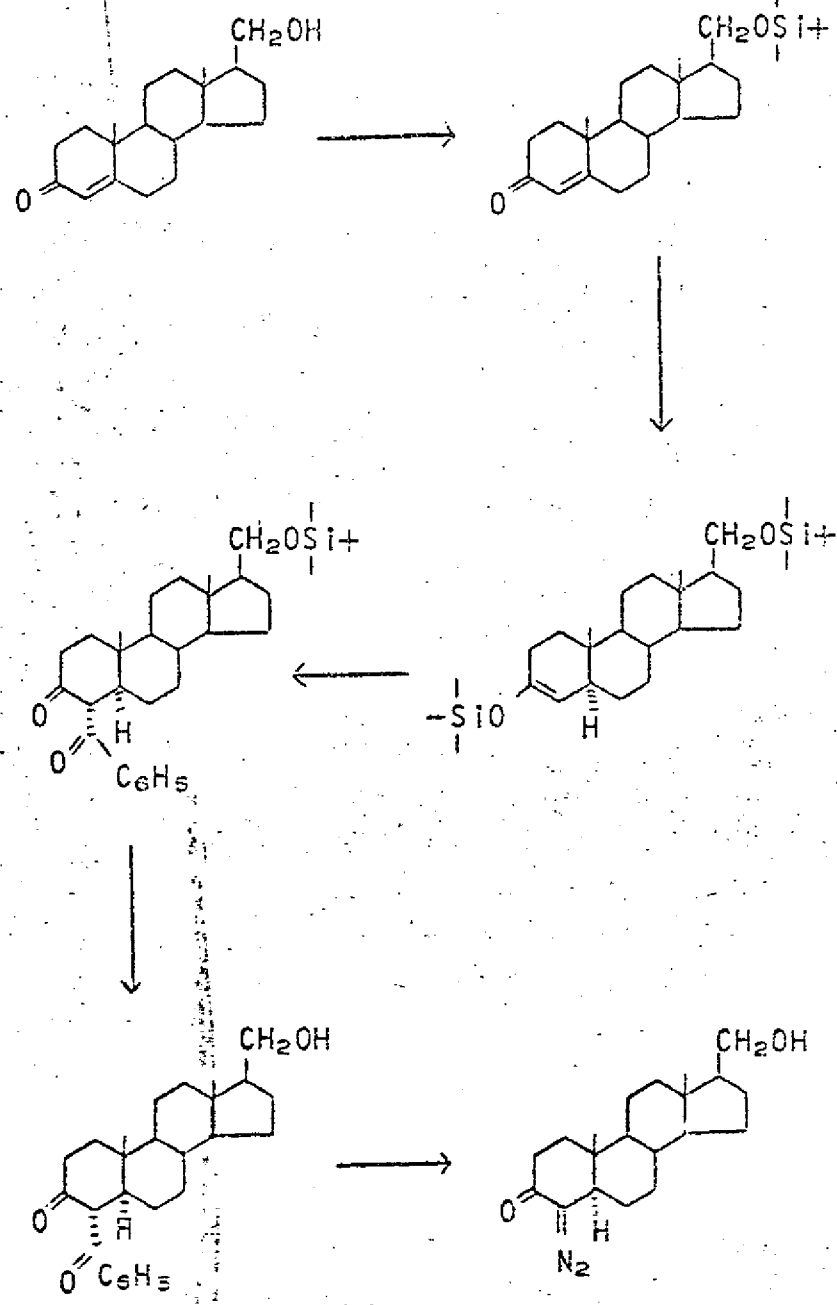
Una miscela di 17beta-idrossimetilandro-4-en-3-one (1,0 grammi, pari a 3,5 millimoli), cloruro di terz-butildimetilsilile (627 mg, 4,2 millimoli) ed imidazolo (287 mg, 4,2 millimoli) in 4 ml di dimetilformammide viene agitata per una notte a 40°C.

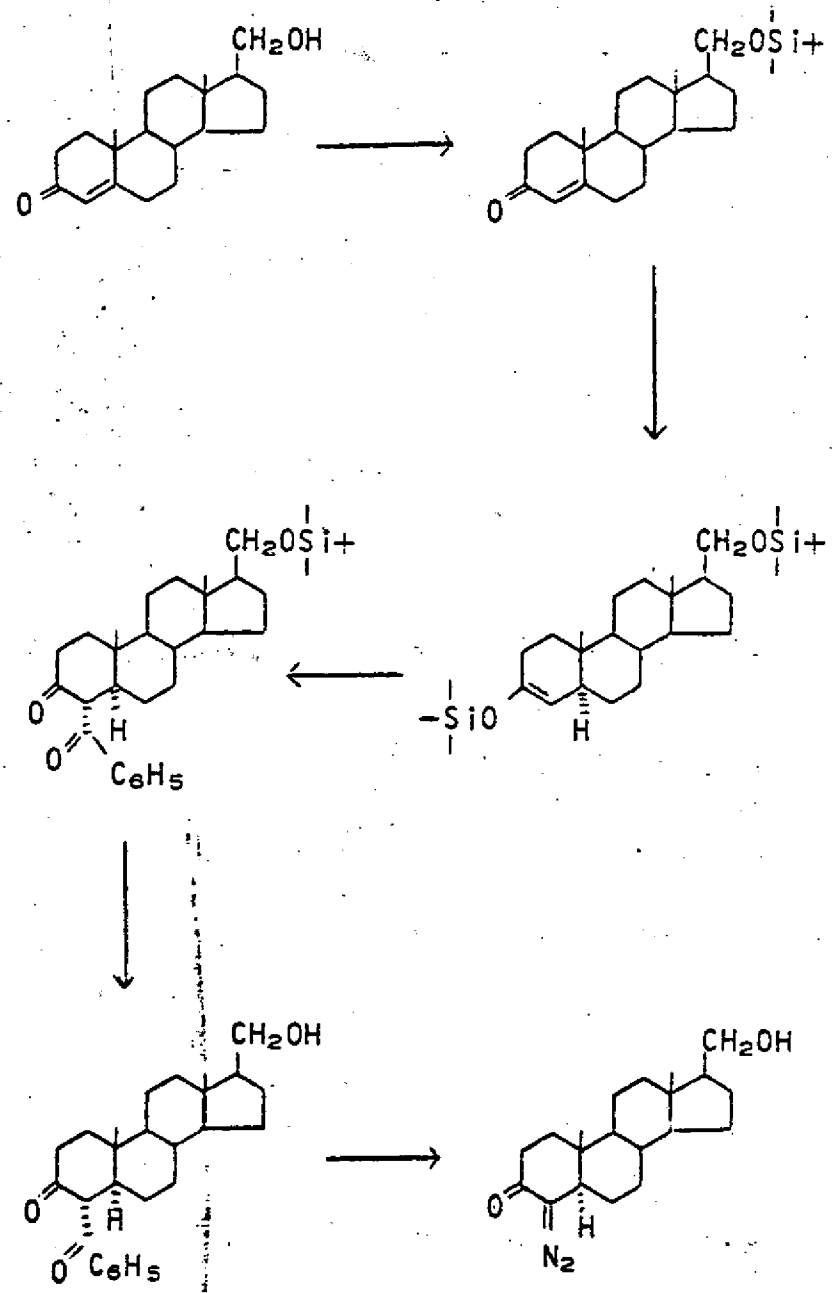
Poi la miscela viene versata in acqua e ghiaccio ed il risultante precipitato viene separato per filtrazione e ricristallizzato da metanolo così da dare 1,35 grammi.

3-trimetilsilossi 5-alfa-diidro-17beta-dimetil-terz-butilsilossimetil androsta-3-en

17beta-dimetil-terz-butilsililossimetil-androst-4-en-3-one (12,0 grammi, 29,8 millimoli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunto ad ammoniaca contenente anilina (2,7 grammi, 29,8 millimoli) in litio (625 ml, 89 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè il colore blu scompare. L'ammoniaca viene lasciata evaporare ed il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Il tetraidrofurano (50 ml) viene poi aggiunto, la soluzione viene raffreddata a 0°C e trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (12 ml) e trietilammia (12 ml) che era

-45-





17-beta-dimetil-terz-butilsililossimetil androst-4-en-4-one.

Una miscela di 17beta-idrossimetilandro-4-en-3-one (1,0 grammi, pari a 3,5 millimoli), cloruro di terz-butildimetilsilile (627 mg, 4,2 millimoli) ed imidazolo (287 mg, 4,2 millimoli) in 4 ml di dimetilformammide viene agitata per una notte a 40°C. Poi la miscela viene versata in acqua e ghiaccio ed il risultante precipitato viene separato per filtrazione e ricristallizzato da metanolo così da dare 1,35 grammi.

3-trimetilsilossi 5-alfa-diidro-17beta-dimetil-terz-butilsilossimetil androsta-3-en

17beta-dimetil-terz-butilsililossimetil-androst-4-en-3-one (12,0 grammi, 29,8 millimoli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunto ad ammoniacale contenente anilina (2,7 grammi, 29,8 millimoli) in litio (625 ml, 89 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè il colore blu scompare. L'ammoniaca viene lasciata evaporare ed il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Il tetraidrofurano (50 ml) viene poi aggiunto, la soluzione viene raffreddata a 0°C e trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (12 ml) e trietilammia (12 ml) che era

17-beta-dimetil-terz-butilsililossimetil androst-4-en-4-one.

Una miscela di 17beta-idrossimetilandro-4-en-3-one (1,0 grammi, pari a 3,5 millimoli), cloruro di terz-butildimetilsilile (627 mg, 4,2 millimoli) ed imidazolo (287 mg, 4,2 millimoli) in 4 ml di dimetilformammide viene agitata per una notte a 40°C.

Poi la miscela viene versata in acqua e ghiaccio ed il risultante precipitato viene separato per filtrazione e ricristallizzato da metanolo così da dare 1,35 grammi.

3-trimetilsilossi-5-alfa-diidro-17beta-dimetil-terz-butilsilossimetil androsta-3-en

17beta-dimetil-terz-butilsililossimetil-

androst-4-en-3-one (12,0 grammi, 29,8 millimoli) in

tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunto ad ammoniaca

contenente anilina (2,7 grammi, 29,8 millimoli) in

litio (625 ml, 89 millimoli). Dopo 1 ora la soluzio-

ne di colore blu viene trattata goccia a goccia con

isoprene finchè il colore blu scompare. L'ammoniaca

viene lasciata evaporare ed il residuo viene essicca-

to sotto vuoto (0,5 mm). Il tetraidrofurano (50 ml)

viene poi aggiunto, la soluzione viene raffreddata a

0°C e trattata con una soluzione di cloruro di tri-

metilsilile (12 ml) e trietilammina (12 ml) che era



stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e lavata con HCl in soluzione 0,5 molare raffreddata, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, quindi essiccata, su MgSO_4) e concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da dare 6,6 grammi. Le soluzioni madri sono poi sottoposte a cromatografia su gel di silice. La eluizione con miscela al 10% di etere/pentano produce una frazione che viene ricristallizzata da acetato di etile (2,4 grammi).

4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-dimetil-terz-butilsililossimetilandrostan-3-one.

All'etere enolico (4,89 grammi, 10,27 millimoli) in etere (20 ml) si aggiungono 5,5 ml di una soluzione 2,05 molare, pari a 11,3 millimoli, di metil-litio. Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, 10,3 millimoli) in etere (30 ml) a 70°C . Dopo 5 minuti si aggiunge la soluzione acquosa di cloruro di ammonio e poi i prodotti sono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da dare 2,2 grammi.

4-benzoil-5alfa-diidro-17beta-idrossimetilandrostan-
3-one.

L'etere sililico (1,64 grammi, pari a 3,2 millimoli) in diclorometano (50 ml) viene trattato con tritilfluoborato (1,27 grammi, 3,84 millimoli) per 1 ora a 25°C. Questa soluzione viene poi lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con soluzione all'1% di metanolo/cloroformio produce una frazione la quale viene ricristallizzata da acetato di etile/pentano (800 mg).

4-diazo-5-alfa-diidro-17-beta-idrossimetilandrostan-
3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e quindi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata ed evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di

stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e lavata con HCl in soluzione 0,5 molare raffreddata, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, quindi essiccata, su MgSO_4) e concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da dare 6,6 grammi. Le soluzioni madri sono poi sottoposte a cromatografia su gel di silice. La eluizione con miscela al 40% di etere/pentano produce una frazione che viene ricristallizzata da acetato di etile (2,4 grammi).

4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-dimetil-terz-butilsililossimetilandrostan-3-one.

All'etere enolico (4,89 grammi, 10,27 millimoli) in etere (20 ml) si aggiungono 5,5 ml di una soluzione 2,05 molare, pari a 11,3 millimoli, di metil litio. Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, 10,3 millimoli) in etere (30 ml) a 70°C . Dopo 5 minuti si aggiunge la soluzione acquosa di cloruro di ammonio e poi i prodotti sono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da dare 2,2 grammi.

stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e lavata con HCl in soluzione 0,5 molare raffreddata, poi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, quindi essiccata, su MgSO_4) e concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da dare 6,6 grammi. Le soluzioni madri sono poi sottoposte a cromatografia su gel di silice. La eluizione con miscela al 10% di etere/pentano produce una frazione che viene ricristallizzata da acetato di etile (2,4 grammi).

4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-dimetil-terz-butilsililossimetilandrostan-3-one.

All'etere enolico (4,89 grammi, 10,27 millimoli) in etere (20 ml) si aggiungono 5,5 ml di una soluzione 2,05 molare, pari a 11,3 millimoli, di metil-litio. Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, 10,3 millimoli) in etere (30 ml) a 70°C . Dopo 5 minuti si aggiunge la soluzione acquosa di cloruro di ammonio e poi i prodotti sono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da dare 2,2 grammi.

4-benzoil-5alfa-diidro-17beta-idrossimetilandrostan-
3-one.

L'etere sililico (1,64 grammi, pari a 3,2 millimoli) in diclorometano (50 ml) viene trattato con tritilfluoborato (1,27 grammi, 3,84 millimoli) per 1 ora a 25°C. Questa soluzione viene poi lavata con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essiccata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice. La eluizione con soluzione all'1% di metanolo/cloroformio produce una frazione la quale viene ricristallizzata da acetato di etile/pentano (800 mg).

4-diazo-5-alfa-diidro-17-beta-idrossimetilandrostan-
3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e quindi la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata ed evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di

4-benzoil-5alfa-diidro-17beta-idrossimetilandrostan-
3-one.

L'etere sililico (1,64 grammi, pari a 3,2
millimoli) in diclorometano (50 ml) viene trattato
con tritilfluoborato (1,27 grammi, 3,84 millimoli)
per 1 ora a 25°C. Questa soluzione viene poi lavata
con soluzione acquosa di cloruro di ammonio, essic-
cata e quindi evaporata. Il residuo viene sottoposto
a cromatografia su gel di silice. La eluizione con
soluzione all'1% di metanolo/cloroformio produce una
frazione la quale viene ricristallizzata da acetato
di etile/pentano (800 mg).



4-diazo-5-alfa-diidro-17-beta-idrossimetilandrostan-
3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in
tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di
sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidro-
furano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazi-
de (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano
e quindi la miscela viene agitata per una notte a
25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtra-
ta, quindi lavata con acqua, essiccata ed evaporata.
Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la fra-
zione eluita con miscela al 70% di etere/benzina es-
sendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di

cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo
(30 mg).

ESEMPIO 6

Il 4-benzoil-5alfa-diidro-17-beta-idrossime-
tilandrostan-3-one può essere ossidato così da dare
i corrispondenti steroidi 17beta aldeidici ovvero 17-
beta acidi, quindi convertito nel 4-diazo-derivato.

(A) Metil 4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-carbossilato
androstan-3-one.

L'alcool (872 mg, 2 millimoli) in acetone
(5 ml) viene trattato con reattivo di Jones in ecces-
so alla temperatura di 25°C per 4 ore. Soluzione sa-
tura di cloruro sodico viene poi aggiunta e la misce-
la viene estratta con cloroformio. La fase organica
viene lavata bene con soluzione acquosa di cloruro
sodico, poi essiccata e quindi evaporata. Per il re-
cupero dell'acido 17beta-carbossilico, il residuo
viene ricristallizzato da metanolo. Per la produzio-
ne di esteri 17beta-carbossilici, per esempio l'este-
re metilico, il residuo viene trattato con un ecces-
so di diazometano in soluzione eterea. Dopo 610 minuti
i solventi sono evaporati ed il residuo viene ricri-
stallizzato da metanolo.

Metil 4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-carbos-
silato-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg).

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17-beta-carbossil-3-one.

L'acido 17beta-carbossilico (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (96 mg, 2 millimoli di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, tosilazide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano viene aggiunto e la miscela viene agitata per una notte alla temperatura di 25°C. 60 mg di acido acetico sono poi aggiunti, seguiti da etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina es-

cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo
(30 mg).

ESEMPIO 6

Il 4-benzoil-5alfa-diidro-17-beta-idrossime-
tilandrostan-3-one può essere ossidato così da dare
i corrispondenti steroidi 17beta-aldeidici ovvero 17-
beta acidi, quindi convertito nel 4-diazo-derivato.

(A) Metil 4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-carbossilato-
androstan-3-one.

L'alcool (872 mg, 2 millimoli) in acetone
(5 ml) viene trattato con reattivo di Jones in ecces-
so alla temperatura di 25°C per 4 ore. Soluzione sa-
tura di cloruro sodico viene poi aggiunta e la misce-
la viene estratta con cloroformio. La fase organica
viene lavata bene con soluzione acquosa di cloruro
sodico, poi essiccata e quindi evaporata. Per il re-
cupero dell'acido 17beta-carbossilico, il residuo
viene ricristallizzato da metanolo. Per la produzio-
ne di esteri 17beta-carbossilici, per esempio l'este-
re metilico, il residuo viene trattato con un ecces-
so di diazometano in soluzione eterea. Dopo 10 minuti
i solventi sono evaporati ed il residuo viene ricri-
stallizzato da metanolo.

Metil 4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-carbos-
silato-3-one.

cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo
(30 mg).

ESEMPIO 6

Il 4-benzoil-5alfa-diidro-17-beta-idrossime-
tilandrostan-3-one può essere ossidato così da dare
i corrispondenti steroidi 17beta aldeidici ovvero 17-
beta acidi, quindi convertito nel 4-diazo-derivato.

(A) Metil 4-benzoil-5-alfa-diidro-17beta-carbossilato
androstan-3-one.

L'alcool (872 mg, 2 millimoli) in acetone
(5 ml) viene trattato con reattivo di Jones in ecces-
so alla temperatura di 25°C per 4 ore. Soluzione sa-
tura di cloruro sodico viene poi aggiunta e la misce-
la viene estratta con cloroformio. La fase organica
viene lavata bene con soluzione acquosa di cloruro
sodico, poi essiccata e quindi evaporata. Per il re-
cupero dell'acido 17beta-carbossilico, il residuo
viene ricristallizzato da metanolo. Per la produzio-
ne di esteri 17beta-carbossilici, per esempio l'este-
re metilico, il residuo viene trattato con un ecces-
so di diazometano in soluzione eterea. Dopo 10 minuti
i solventi sono evaporati ed il residuo viene ricri-
stallizzato da metanolo.

Metil 4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-carbos-
silato-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg).

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17-beta-carbossil-3-one.

L'acido 17beta-carbossilico (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (96 mg, 2 millimoli di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, tosilazide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano viene aggiunto e la miscela viene agitata per una notte alla temperatura di 25°C. 60 mg di acido acetico sono poi aggiunti, seguiti da etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina es-

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg).

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17-beta-carbossil-3-one.

L'acido 17beta-carbossilico (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (96 mg, 2 millimoli di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, tosilazide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano viene aggiunto e la miscela viene agitata per una notte alla temperatura di 25°C. 60 mg di acido acetico sono poi aggiunti, seguiti da etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina es-

sendo raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (20 mg).

(B) 4-benzoil-5-alfa-diidro-17-beta-carbossaldeide androstan-3-one.

L'alcool (872 mg, 2 millimoli) in diclorometano (2 ml) viene aggiunto a clorocromato di piridinio (65 mg, 3 millimoli) sospeso in diclorometano (2 ml) alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore si aggiungono 20 ml di etere ed il solvente viene separato mediante decantazione. Questo poi viene filtrato attraverso Florisil, il materiale eluito essendo evaporato ed il residuo essendo ricristallizzato da cloroformio/eptano.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17-beta-carbossaldeide-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosila-zide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Poi si aggiunge etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo

raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (26 mg).

ESEMPIO 7

1 grammo di 4-benzoil-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one, preparato come nell'esempio 1 in piridina (5 ml) ed anidride acetica (5 ml) viene mantenuto alla temperatura di 25°C per 10 ore, poi eluito con etere. La soluzione eterica viene lavata con soluzione di HCl 1N, soluzione satura di NHCO_3 , poi essiccata, evaporata e quindi il residuo viene ricristallizzato da acetato di etile in modo da produrre il 17-acetato.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17-acetilossi-3-one.

Il trichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (26 mg).

sendo raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (20 mg).

(B) 4-benzoil-5-alfa-diidro-17-beta-carbossaldeide androstan-3-one.

L'alcool (872 mg, 2 millimoli) in diclorometano (2 ml) viene aggiunto a clorocromato di piridinio (65 mg, 3 millimoli) sospeso in diclorometano (2 ml) alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore si aggiungono 20 ml di etere ed il solvente viene separato mediante decantazione. Questo poi viene filtrato attraverso Florisil, il materiale eluito essendo evaporato ed il residuo essendo ricristallizzato da cloroformio/eptano.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-carbossaldeide-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Poi si aggiunge etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo

sendo raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (20 mg).

(B) 4-benzoil-5-alfa-diidro-17-beta-carbossaldeide androstan-3-one.

L'alcool (872 mg, 2 millimoli) in diclorometano (2 ml) viene aggiunto a clorocromato di piridinio (65 mg, 3 millimoli) sospeso in diclorometano (2 ml) alla temperatura di 25°C. Dopo 2 ore si aggiungono 20 ml di etere ed il solvente viene separato mediante decantazione. Questo poi viene filtrato attraverso Florisil, il materiale eluito essendo evaporato ed il residuo essendo ricristallizzato da cloroformio/eptano.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17beta-carbossaldeide-3-one.

Il dichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosila-zide (157 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Poi si aggiunge etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo

raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (26 mg).

ESEMPIO 7

1 grammo di 4-benzoil-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one, preparato come nell'esempio 1 in piridina (5 ml) ed anidride acetica (5 ml) viene mantenuto alla temperatura di 25°C per 10 ore, poi eluito con etere. La soluzione eterea viene lavata con soluzione di HCl 1N, soluzione satura di NHCO_3 , poi essiccata, evaporata e quindi il residuo viene ricristallizzato da acetato di etile in modo da produrre il 17-acetato.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17-acetilossi-3-one.

Il trichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio

raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (26 mg).

ESEMPIO 7

1 grammo di 4-benzoil-5-alfa-diidro-androstan-17beta-ol-3-one, preparato come nell'esempio 1 in piridina (5 ml) ed anidride acetica (5 ml) viene mantenuto alla temperatura di 25°C per 10 ore, poi eluito con etere. La soluzione eterea viene lavata con soluzione di HCl 1N, soluzione satura di NHCO_3 , poi essiccata, evaporata e quindi il residuo viene ricristallizzato da acetato di etile in modo da produrre il 17-acetato.

4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17-acetilossi-3-one.

Il trichetone (350 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio

mio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg).

ESEMPIO 8

La conversione del progesterone viene illustrata in questo esempio.

3-trimetilsililossi-5-alfa-H-20-etilendiossiprogest-3-ene.

Progesterone 20-etilendiossi (10,7 grammi, pari a 30 millimoli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunta ad ammoniaca contenente anilina (2,7 grammi, 30 millimoli) e litio (625 mg, 89 millimoli).

Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. Si lascia evaporare l'ammoniaca e quindi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Tetraidrofurano (50 ml) viene poi aggiunto, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C e poi trattata con una soluzione di 12 ml di cloruro di cloruro di trimetilsilile e 12 ml di trietilammina, che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con soluzione raffreddata di HCl 0,5%, quindi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su solfato di magnesio e quindi concentrata.

Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da produrre 6,0 grammi.

4-benzoil-5-alfa-H-20-etilendiossipregnan-3-one.

All'etere enolico (4,4 grammi, 10,27 millimoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil litio (5,5 ml di una soluzione 2,05 molare, pari a 11,3 millimoli). Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e quindi aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, pari a 10,3 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C.

Dopo 5 minuti, si aggiunge la soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da produrre una quantità di 2,1 grammi.

L'acetale (1,1 grammi) in acetone (100 ml) contenente acido para-toluensolfonico (100 mg) viene agitato per una notte a temperatura di 25°C, poi il solvente viene scacciato per evaporazione. Il residuo viene disciolto in etere e poi lavato con soluzione acquosa di NaHCO_3 , quindi essiccato e poi evaporato in modo da produrre il trichetone (800 mg).

4-diazo-5-alfa-H-pregnan-3,20-dione.

Il trichetone (355 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro sodico (48 mg) di una dispersione al 50% in tetraidro-

mio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg).

ESEMPIO 8

La conversione del progesterone viene illustrata in questo esempio.

3-trimetilsililossi-5-alfa-H-20-etilendiossiprogest-
3-ene.

Progesterone 20-etilendiossi (10,7 grammi, pari a 30 millimoli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunta ad ammoniaca contenente anilina (2,7 grammi, 30 millimoli) e litio (625 mg, 89 millimoli).

Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. Si lascia evaporare l'ammoniaca e quindi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Tetraidrofurano (50 ml) viene poi aggiunto, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C e poi trattata con una soluzione di 12 ml di cloruro di cloruro di trimetilsilile e 12 ml di trietilammina, che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con soluzione raffreddata di HCl 0,5%, quindi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su solfato di magnesio e quindi concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da produrre 6,0 grammi.

mio/esano produce cristalli di colore giallo (30 mg).

ESEMPIO 8

La conversione del progesterone viene illustrata in questo esempio.

3-trimetilsililossi-5-alfa-H-20-etilendiossiprogest-
3-ene.

Progesterone 20-etilendiossi (10,7 grammi, pari a 30 millimoli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunta ad ammoniaca contenente anilina (2,7 grammi, 30 millimoli) e litio (625 mg, 89 millimoli).

Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. Si lascia evaporare l'ammoniaca e quindi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Tetraidrofurano (50 ml) viene poi aggiunto, la soluzione viene raffreddata fino a 0°C e poi trattata con una soluzione di 12 ml di cloruro di cloruro di trimetilsilile e 12 ml di trietilammina, che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con soluzione raffreddata di HCl 0,5%, quindi con soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, poi essiccata su solfato di magnesio e quindi concentrata.

Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da produrre 6,0 grammi.

4-benzoil-5-alfa-H-20-etilendiossipregnan-3-one.

All'etere enolico (4,4 grammi, 10,27 millimoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil litio (5,5 ml di una soluzione 2,05 molare, pari a 11,3 millimoli). Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e quindi aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, pari a 10,3 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C.

Dopo 5 minuti, si aggiunge la soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da produrre una quantità di 2,1 grammi.

L'acetale (1,1 grammi) in acetone (100 ml) contenente acido para-toluensolfonico (100 mg) viene agitato per una notte a temperatura di 25°C, poi il solvente viene scacciato per evaporazione. Il residuo viene disciolto in etere e poi lavato con soluzione acquosa di NaHCO_3 , quindi essiccato e poi evaporato in modo da produrre il trichetone (800 mg).

4-diazo-5-alfa-H-pregnan-3,20-dione.

Il trichetone (355 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro sodico (48 mg) di una dispersione al 50% in tetraidro-

4-benzoil-5-alfa-H-20-etilendiossipregnan-3-one.

All'etere enolico (4,4 grammi, 10,27 millimoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil litio (5,5 ml di una soluzione 2,05 molare, pari a 11,3 millimoli). Dopo 1 ora a 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e quindi aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, pari a 10,3 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C.

Dopo 5 minuti, si aggiunge la soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da produrre una quantità di 2,1 grammi.

L'acetale (1,1 grammi) in acetone (100 ml) contenente acido para-toluensolfonico (100 mg) viene agitato per una notte a temperatura di 25°C, poi il solvente viene scacciato per evaporazione. Il residuo viene disciolto in etere e poi lavato con soluzione acquosa di NaHCO_3 , quindi essiccato e poi evaporato in modo da produrre il trichetone (800 mg).

4-diazo-5-alfa-H-pregnan-3,20-dione.

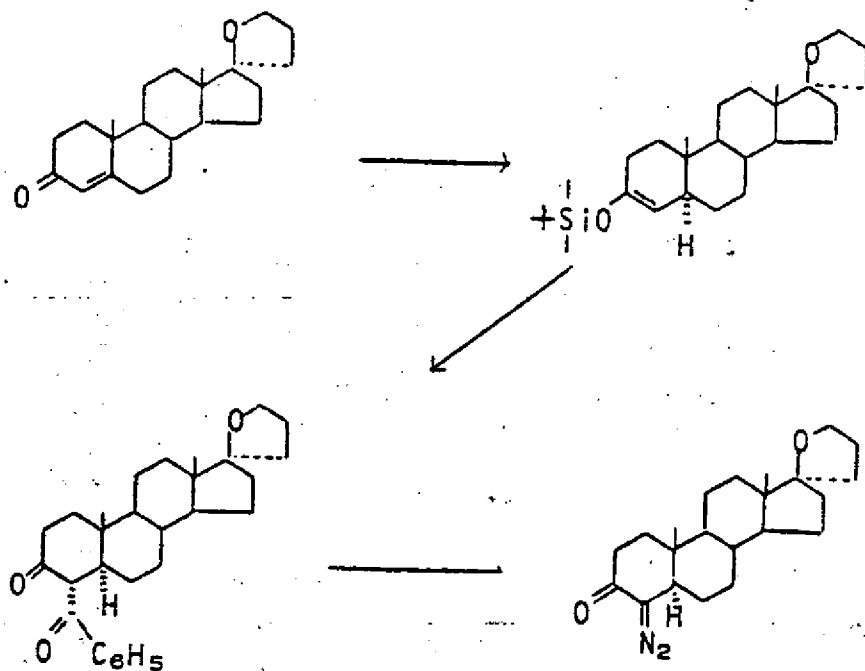
Il trichetone (355 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro sodico (48 mg) di una dispersione al 50% in tetraidro-



furano (5 ml) . Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofuran e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, e la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (40 mg).

ESEMPIO 9

La conversione di 4',5'-diidrospiro[androsta-4-ene-17,2'(3'H)furan]-3-one viene illustrata nella seguente successione di formula:



4',5'-diidrospiro[3-trimetilsilossi-5alfa-diidroandrosta-3-en 17,2'(3'H)furan].

4',5'-diidrospiro[3-trimetilsilossi-5alfa-diidro-
androst-3-en 17,2'(3'H)furan]7-3-one.

Etere ciclico (9,8 grammi, pari a 30 millimoli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunto ad ammoniacca contenente anilina (2,7 grammi, 30 millimoli) e litio (625 mg, 89 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare.

L'ammoniaca viene lasciata evaporare e quindi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si aggiungono poi 50 ml di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a temperatura di 0°C e poi trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (12 ml) e trietilammina (12 ml) che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con soluzione acquosa raffreddata di dicarbonato sodico, poi essiccata su solfato di magnesio e quindi concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile in modo da produrre 7,0 grammi.

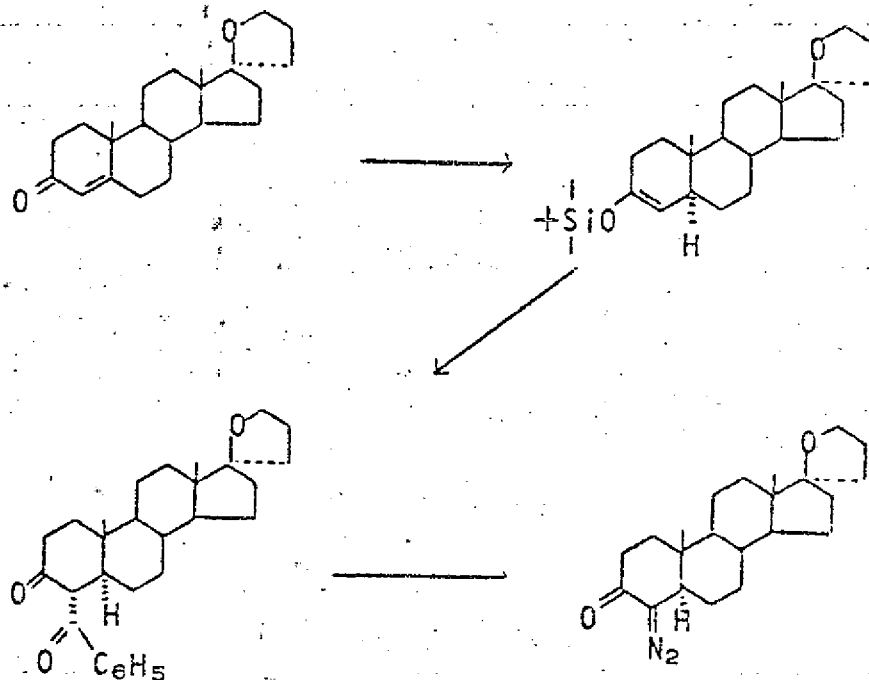
4',5'-diidrospiro[4-benzoil-5-alfa-diidroandrost-17,2'(3'-H)-furan]7-3-one.

All'etere enolico (4,5 grammi, 10,27 millimoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil litio (5,5 ml di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli).

furano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosila-
zide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofura-
no e la miscela viene agitata per una notte a 25°C.
Si aggiunge poi etere, e la miscela viene filtrata,
quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata.
Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la fra-
zione eluita con miscela al 70% di etere/benzina es-
sendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di
cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo
(40 mg).

ESEMPIO 9

La conversione di 4',5'-diidrospiro[andro-
4-ene-17,2'(3'H)furan]-3-one viene illustrata nella
seguente successione di formule:



4',5'-diidrospiro[3-trimetilsilossi-5alfa-diidro-
androst-3-en 17,2'(3'H)furan].

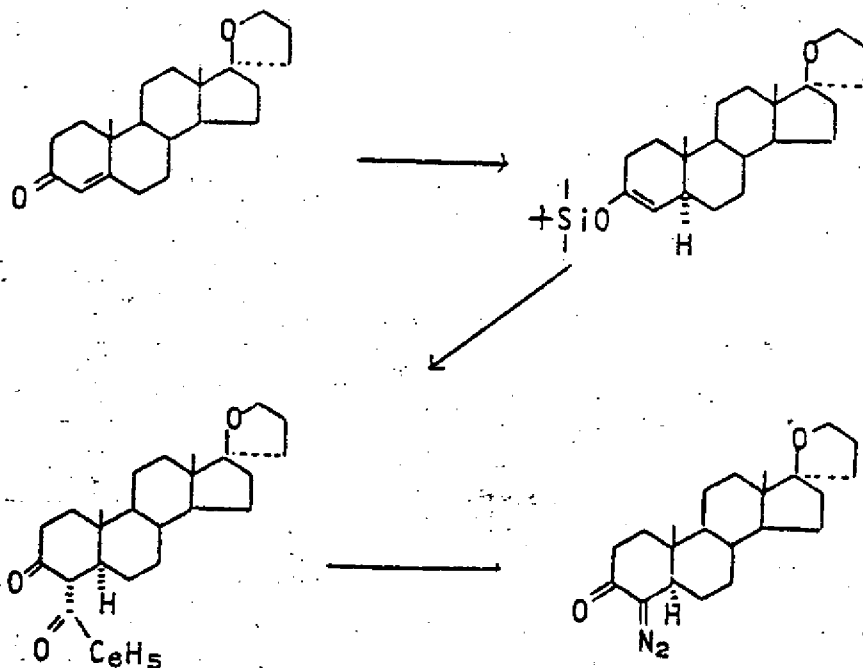
furano (5 ml) . Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofuran e la miscela viene agitata per una notte a 25°C.

Si aggiunge poi etere, e la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata.

Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (40 mg).

ESEMPIO 9

La conversione di 4',5'-diidrospiro[androsta-4-ene-17,2'(3'H)furan]-3-one viene illustrata nella seguente successione di formula:



4',5'-diidrospiro[3-trimetilsilossi-5alfa-diidroandrosta-3-en-17,2'(3'H)furan].

4',5'-diidrospiro[3-trimetilsilossi-5alfa-diidro-
androst-3-en 17,2'(3'H)furan]

Etere ciclico (9,8 grammi, pari a 30 milli-
moli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunto ad
ammoniaca contenente anilina (2,7 grammi, 30 milli-
moli) e litio (625 mg, 89 millimoli). Dopo 1 ora la
soluzione di colore blu viene trattata goccia a goc-
cia con isoprene finchè la colorazione blu scompare.

L'ammoniaca viene lasciata evaporare e quindi il re-
siduo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si ag-
giungono poi 50 ml di tetraidrofurano, la soluzione

viene raffreddata fino a temperatura di 0°C e poi trat-
tata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile

(12 ml) e trietilammina (12 ml) che era stata in pre-
cedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene

diluita con pentano e poi lavata con soluzione acquo-

sa raffreddata di dicarbonato sodico, poi essiccata

su solfato di magnesio e quindi concentrata. Il re-

siduo viene cristallizzato da acetato di etile in mo-

do da produrre 7,0 grammi.

4',5'-diidrospiro[4-benzoil-5-alfa-diidroandrostan-
17,2'(3'-H)-furan]-3-one.

All'etere enolico (4,5 grammi, 10,27 mil-
limoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil-litio (5,5
ml di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli).

4',5'-diidrospiro[3-trimetilsilossi-5alfa-diidro-
androst-3-en 17,2'(3'H)furan]7.

Etere ciclico (9,8 grammi, pari a 30 milli-
moli) in tetraidrofurano (70 ml) viene aggiunto ad
ammoniaca contenente anilina (2,7 grammi, 30 milli-
moli) e litio (625 mg, 89 millimoli). Dopo 1 ora la
soluzione di colore blu viene trattata goccia a goc-
cia con isoprene finchè la colorazione blu scompare.

L'ammoniaca viene lasciata evaporare e quindi il re-
siduo viene essiccato sotto vuoto (0,5 mm). Si ag-
giungono poi 50 ml di tetraidrofurano, la soluzione
viene raffreddata fino a temperatura di 0°C e poi trat-
tata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile
(12 ml) e trietilammina (12 ml) che era stata in pre-
cedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene
diluata con pentano e poi lavata con soluzione acquo-
sa raffreddata di dicarbonato sodico, poi essiccata
su solfato di magnesio e quindi concentrata. Il re-
siduo viene cristallizzato da acetato di etile in mo-
do da produrre 7,0 grammi.

4',5'-diidrospiro[4-benzoil-5-alfa-diidroandrost-
17,2'(3'-H)-furan]7-3-one.

All'etere enolico (4,5 grammi, 10,27 mil-
limoli) in etere (20 ml) si aggiunge metil-litio (5,5
ml di una soluzione 2,05 M, pari a 11,3 millimoli).

Dopo 1 ora alla temperatura di 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, 10,3 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti, si aggiunge una soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'estere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da produrre una quantità di 2,2 grammi.

4',5'-diidro/4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17',2'-(3'-H)furan-3-one.

Il dichetone (320 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (35 mg).

Come alternativa, la sequenza di reazioni

Dopo 1 ora alla temperatura di 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, 10,3 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti, si aggiunge una soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'estere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da produrre una quantità di 2,2 grammi.

4',5'-diidro/4-diazio-5-alfa-diidro-androstan-17',2'-(3'-H)furan/3-one.

Il dichetone (320 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (35 mg).

Come alternativa, la sequenza di reazioni

di protezione/eliminazione della protezione può essere ottenuta iniziando con una aldeide, per esempio come illustrato dalla seguente successione, con il composto H protetto come acetale mediante trattamento di un equivalente di aldeide con un equivalente di glicole etilenico usando acido para-toluensolfonico come catalizzatore in benzene o toluene, in forma di soluzione, ad una temperatura di circa 80°C fino a 120°C e rimuovendo poi l'acqua presente in eccesso, per esempio impiegando una trappola di Dean Stark.

L'aldeide, protetta come acetale, viene poi sottoposta alla riduzione con dissoluzione di metallo usando litio in ammoniacale, in anilina oppure butanolo terziario per il protone a temperatura da -78°C a 33°C per un tempo da 1 a 60 minuti. Lo ione enolato viene intrappolato con cloruro di trimetilsilile come sopra già è stato descritto. L'anione enolato viene rigenerato usando alchil litio, per esempio metil litio oppure butil litio in etere, per esempio tetraidrofurano oppure etere dietilico a temperatura da 0 a 35°C per un tempo da 1 a 60 minuti e viene fatto reagire con cloruro di benzoile ovvero come alternativa cloruro di acido alchilico inferiore per un tempo da 1 a 20 minuti a temperatura da -100 a -70°C per esempio in etere dietilico oppure tetraidrofurano in modo

Dopo 1 ora alla temperatura di 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e aggiunta lentamente ad una soluzione di cloruro di benzoile (1,45 grammi, 10,3 millimoli) in etere (30 ml) alla temperatura di -70°C. Dopo 5 minuti, si aggiunge una soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'estere, viene ricristallizzato da tetracloruro di carbonio in modo da produrre una quantità di 2,2 grammi.

4',5'-diidro/4-diazo-5-alfa-diidro-androstan-17!,2'-(3'-H)furan-3-one.

Il dichetone (320 mg, 0,8 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro di sodio (48 mg di una dispersione al 50%) in tetraidrofurano (5 ml). Dopo 30 minuti, si aggiunge tosilazide (157 mg, pari a 0,8 millimoli) in tetraidrofurano e la miscela viene agitata per una notte a 25°C. Si aggiunge poi etere, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo raccolta. La ricristallizzazione da miscela di cloroformio/esano produce cristalli di colore giallo (35 mg).

Come alternativa, la sequenza di reazioni

di protezione/eliminazione della protezione può essere ottenuta iniziando con una aldeide, per esempio come illustrato dalla seguente successione, con il composto H protetto come acetale mediante trattamento di un equivalente di aldeide con un equivalente di glicole etilenico usando acido para-toluensolfonico come catalizzatore in benzene o toluene, in forma di soluzione, ad una temperatura di circa 80°C fino a 120°C e rimuovendo poi l'acqua presente in eccesso, per esempio impiegando una trappola di Dean Stark.

L'aldeide, protetta come acetale, viene poi sottoposta alla riduzione con dissoluzione di metallo usando litio in ammoniaca, in anilina oppure butanolo terziario per il protone a temperatura da -78°C a 33°C per un tempo da 1 a 60 minuti. Lo ione enolato viene intrappolato con cloruro di trimetilsilile come sopra già è stato descritto. L'anione enolato viene rigenerato usando alchil litio, per esempio metil litio oppure butil litio in etere, per esempio tetraidrofurano oppure etere dietilico a temperatura da 0 a 35°C per un tempo da 1 a 60 minuti e viene fatto reagire con cloruro di benzoile ovvero come alternativa cloruro di acido alchilico inferiore per un tempo da 1 a 20 minuti a temperatura da -100 a -70°C per esempio in etere dietilico oppure tetraidrofurano in modo

di protezione/eliminazione della protezione può essere ottenuta iniziando con una aldeide, per esempio come illustrato dalla seguente successione, con il composto H protetto come acetale mediante trattamento di un equivalente di aldeide con un equivalente di glicole etilenico usando acido para-toluensolfonico come catalizzatore in benzene o toluene, in forma di soluzione, ad una temperatura di circa 80°C fino a 120°C e rimuovendo poi l'acqua presente in eccesso, per esempio impiegando una trappola di Dean Stark.

L'aldeide, protetta come acetale, viene poi sottoposta alla riduzione con dissoluzione di metallo usando litio in ammoniaca, in anilina oppure butanolo terziario per il protone a temperatura da -78°C a 33°C per un tempo da 1 a 60 minuti. Lo ione enolato viene intrappolato con cloruro di trimetilsilile come sopra già è stato descritto. L'anione enolato viene rigenerato usando alchil litio, per esempio metil litio oppure butil litio in etere, per esempio tetraidrofurano oppure etere dietilico a temperatura da 0 a 35°C per un tempo da 1 a 60 minuti e viene fatto reagire con cloruro di benzoile ovvero come alternativa cloruro di acido alchilico inferiore per un tempo da 1 a 20 minuti a temperatura da -100 a -70°C per esempio in etere dietilico oppure tetraidrofurano in modo

da dare il composto L.

La funzione aldeidica viene rigenerata mediante trattamento con acetone o butanone in presenza di una quantità catalitica di acido para-toluensolfonico oppure un acido inorganico per un tempo da 1 ora a 24 ore a temperatura da 25 a 50°C. Il gruppo diazoico può poi essere introdotto nella posizione 4 del derivato aldeidico direttamente, oppure il derivato aldeidico dapprima può essere convertito nel corrispondente acido mediante tecniche in generale note nel ramo relativo, per esempio a mezzo della ossidazione con ossido di argento ovvero riduzione con reattivo di Jones oppure la riduzione all'alcool corrispondente mediante le tecniche in generale già ben note nel ramo relativo, mediante trattamento con boroidruro in alcoli inferiori, per esempio etanolo oppure tetraidrofurano a temperatura da 0 a 25°C per un tempo da 1 a 12 ore con la consecutiva introduzione del gruppo diazoico. Il trasferimento diazoico viene ottenuto usando para-toluensolfonilazide come qui sopra già è stato descritto.

ESEMPIO 10

(20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-2-one.

(20beta)-21-etilendiossi-20-metilpregn-4-en-3-one (2,0 grammi pari a 4,5 millimoli) in 20 ml

di tetraidrofurano viene aggiunto ad ammoniaca contenente anilina (420 mg, 4,5 millimoli) e litio (100 mg, 15 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. L'amm-oniaca quindi viene lasciata evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5mm). Si aggiungono poi 20 ml di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a temperatura di 0°C e poi trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (4 ml) e trietilammina (4 ml) che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con HCl in soluzione 0,5 molare, raffreddata, poi soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, quindi essiccata su solfato di magnesio ed infine concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile così da dare una quantità di 1,6 grammi.

All'etere enolico (20beta,5alfa)-3-trimetilsilossi-21-etilendiossi-20-metilpregn-3-ene (5,08 grammi pari a 9,8 millimoli) in 20 ml di etere si aggiungono 5,5 ml di una soluzione 2,05 M di metil litio, pari a 11,3 millimoli. Dopo 1 ora alla temperatura di 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e quindi aggiunta lentamente ad una soluzione di

da dare il composto I.

La funzione aldeidica viene rigenerata mediante trattamento con acetone o butanone in presenza di una quantità catalitica di acido para-toluensolfonico oppure un acido inorganico per un tempo da 1 ora a 24 ore a temperatura da 25 a 50°C. Il gruppo diazoico può poi essere introdotto nella posizione 4 del derivato aldeidico direttamente, oppure il derivato aldeidico dapprima può essere convertito nel corrispondente acido mediante tecniche in generale note nel ramo relativo, per esempio a mezzo della ossidazione con ossido di argento ovvero riduzione con reattivo di Jones oppure la riduzione all'alcool corrispondente mediante le tecniche in generale già ben note nel ramo relativo, mediante trattamento con boroidruro in alcoli inferiori, per esempio etanolo oppure tetraidrofurano a temperatura da 0 a 25°C per un tempo da 1 a 12 ore con la consecutiva introduzione del gruppo diazoico. Il trasferimento diazoico viene ottenuto usando para-toluensolfonilazide come qui sopra già è stato descritto.

ESEMPIO 10

(20beta, 5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-2-one.

(20beta)-21-etilendiossi-20-metilpregn-4-en-3-one (2,0 grammi pari a 4,5 millimoli) in 20 ml

da dare il composto L.

La funzione aldeidica viene rigenerata mediante trattamento con acetone o butanone in presenza di una quantità catalitica di acido para-toluensolfonico oppure un acido inorganico per un tempo da 1 ora a 24 ore a temperatura da 25 a 50°C. Il gruppo diazoico può poi essere introdotto nella posizione 4 del derivato aldeidico direttamente, oppure il derivato aldeidico dapprima può essere convertito nel corrispondente acido mediante tecniche in generale note nel ramo relativo, per esempio a mezzo della ossidazione con ossido di argento ovvero riduzione con reattivo di Jones oppure la riduzione all'alcool corrispondente mediante le tecniche in generale già ben note nel ramo relativo, mediante trattamento con boroidruro in alcoli inferiori, per esempio etanolo oppure tetraidrofurano a temperatura da 0 a 25°C per un tempo da 1 a 12 ore con la consecutiva introduzione del gruppo diazoico. Il trasferimento diazoico viene ottenuto usando para-toluensolfonilazide come qui sopra già è stato descritto.

ESEMPIO 10

(20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-2-one.

(20beta)-21-etilendiossi-20-metilpregn-4-en-3-one (2,0 grammi pari a 4,5 millimoli) in 20 ml

di tetraidrofurano viene aggiunto ad ammoniaca contenente anilina (420 mg, 4,5 millimoli) e litio (100 mg, 15 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. L'ammoniaca quindi viene lasciata evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5mm). Si aggiungono poi 20 ml di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a temperatura di 0°C e poi trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (4 ml) e trietilammina (4 ml) che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con HCl in soluzione 0,5 molare, raffreddata, poi soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, quindi essiccata su solfato di magnesio ed infine concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile così da dare una quantità di 1,6 grammi.

All'etere enolico (20β,5α)-3-trimetilsilossi-21-etilendiossi-20-metilpregn-3-ene (5,08 grammi pari a 9,8 millimoli) in 20 ml di etere si aggiungono 5,5 ml di una soluzione 2,05 M di metil litio, pari a 11,3 millimoli. Dopo 1 ora alla temperatura di 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e quindi aggiunta lentamente ad una soluzione di

di tetraidrofurano viene aggiunto ad ammoniaca contenente anilina (420 mg, 4,5 millimoli) e litio (100 mg, 15 millimoli). Dopo 1 ora la soluzione di colore blu viene trattata goccia a goccia con isoprene finchè la colorazione blu scompare. L'amm-oniaca quindi viene lasciata evaporare e poi il residuo viene essiccato sotto vuoto (0,5mm). Si aggiungono poi 20 ml di tetraidrofurano, la soluzione viene raffreddata fino a temperatura di 0°C e poi trattata con una soluzione di cloruro di trimetilsilile (4 ml) e trietilammina (4 ml) che era stata in precedenza centrifugata. Dopo 15 minuti la miscela viene diluita con pentano e poi lavata con HCl in soluzione 0,5 molare, raffreddata, poi soluzione acquosa raffreddata di bicarbonato sodico, quindi essiccata su solfato di magnesio ed infine concentrata. Il residuo viene cristallizzato da acetato di etile così da dare una quantità di 1,6 grammi.



All'etere enolico (20beta,5alfa)-3-trimetilsilossi-21-etilendiossi-20-metilpregn-3-ene (5,08 grammi pari a 9,8 millimoli) in 20 ml di etere si aggiungono 5,5 ml di una soluzione 2,05 M di metil litio, pari a 11,3 millimoli. Dopo 1 ora alla temperatura di 25°C la soluzione viene ripresa in una siringa e quindi aggiunta lentamente ad una soluzione di

cloruro di benzoile (1,54 grammi, 1,27 millimoli)
in etere (30 ml) a temperatura di -70°C . Dopo 5 minuti, si aggiunge una soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/etano in modo da produrre una quantità di 450 mg.

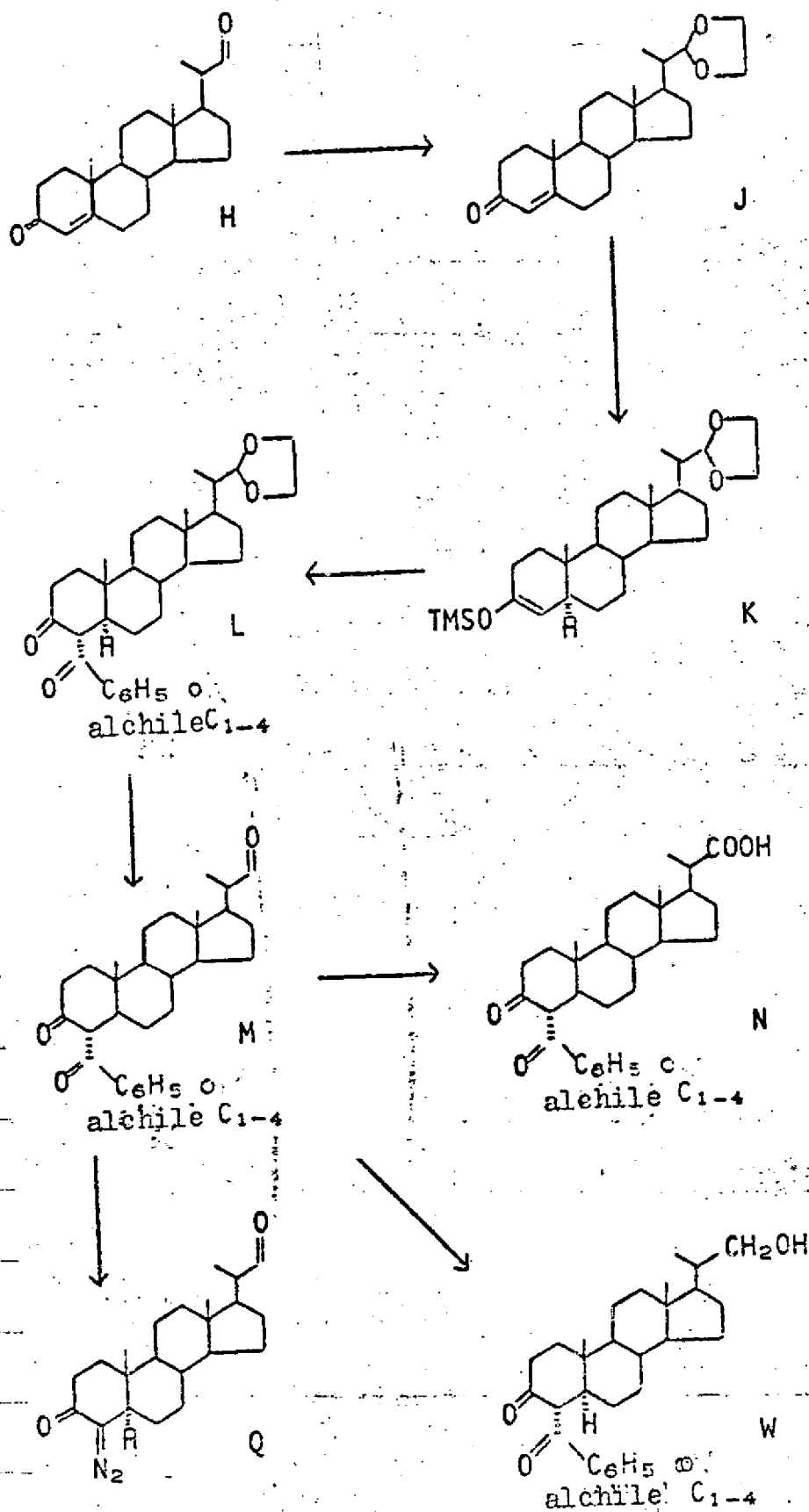
L'acetale (1 grammo) in acetone (200 ml) contenente acido para-toluensolfonico (50 mg) viene agitato per una notte a 25°C e poi concentrato. Il residuo viene cristallizzato da miscela di diclorometano/etano in modo da produrre l'aldeide.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-
osso-20-metilpregnan-3-one (436 mg, 1,0 millimoli)
in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro sodico (48 mg di una dispersione al 50%) in 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiungono 196 mg, pari a 1,0 millimoli, di tosilazide in tetraidrofurano e quindi la miscela viene agitata per una notte alla temperatura di 25°C . L'etere viene poi aggiunto, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo

raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/e-

sano produce cristalli di colore giallo (30 mg) di

(20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-3-one.



cloruro di benzoile (1,54 grammi, 1,27 millimoli)
in etere (30 ml) a temperatura di -70°C . Dopo 5 minuti, si aggiunge una soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/etano in modo da produrre una quantità di 450 mg.

L'acetale (1 grammo) in acetone (200 ml) contenente acido para-toluensolfonico (50 mg) viene agitato per una notte a 25°C e poi concentrato. Il residuo viene cristallizzato da miscela di diclorometano/etano in modo da produrre l'aldeide.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-
osso-20-metilpregnan-3-one (436 mg, 1,0 millimoli)
in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro sodico (48 mg di una dispersione al 50%) in 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiungono 196 mg, pari a 1,0 millimoli, di tosilazide in tetraidrofurano e quindi la miscela viene agitata per una notte alla temperatura di 25°C . L'etere viene poi aggiunto, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo

cloruro di benzoile (1,54 grammi, 1,27 millimoli) in etere (30 ml) a temperatura di -70°C . Dopo 5 minuti, si aggiunge una soluzione acquosa di cloruro di ammonio ed i prodotti vengono isolati mediante estrazione con etere. Il residuo, dopo evaporazione dell'etere, viene ricristallizzato da miscela di cloroformio/etano in modo da produrre una quantità di 450 mg.

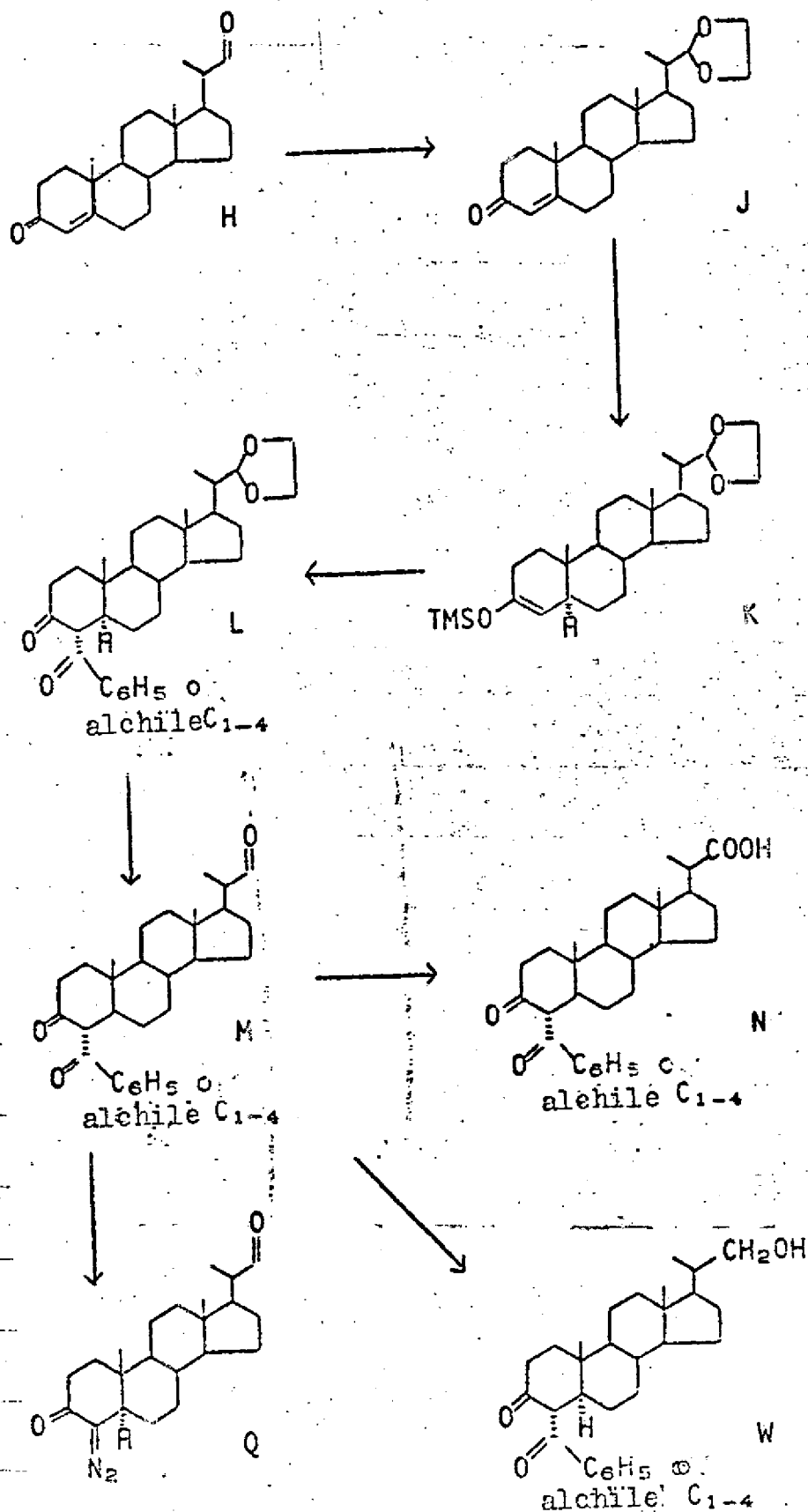
L'acetale (1 grammo) in acetone (200 ml) contenente acido para-toluensolfonico (50 mg) viene agitato per una notte a 25°C e poi concentrato. Il residuo viene cristallizzato da miscela di diclorometano/etano in modo da produrre l'aldeide.

Il composto (20beta,5alfa)-4-benzoil-21-ossos-20-metilpregnan-3-one (436 mg, 1,0 millimoli) in tetraidrofurano (2,0 ml) viene aggiunto ad idruro sodico (48 mg di una dispersione al 50%) in 5 ml di tetraidrofurano. Dopo 30 minuti, si aggiungono 196 mg, pari a 1,0 millimoli, di tosilazide in tetraidrofurano e quindi la miscela viene agitata per una notte alla temperatura di 25°C . L'etere viene poi aggiunto, la miscela viene filtrata, quindi lavata con acqua, essiccata e poi evaporata. Il residuo viene sottoposto a cromatografia su gel di silice, la frazione eluita con miscela al 70% di etere/benzina essendo

raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/e-

sano produce cristalli di colore giallo (30 mg) di

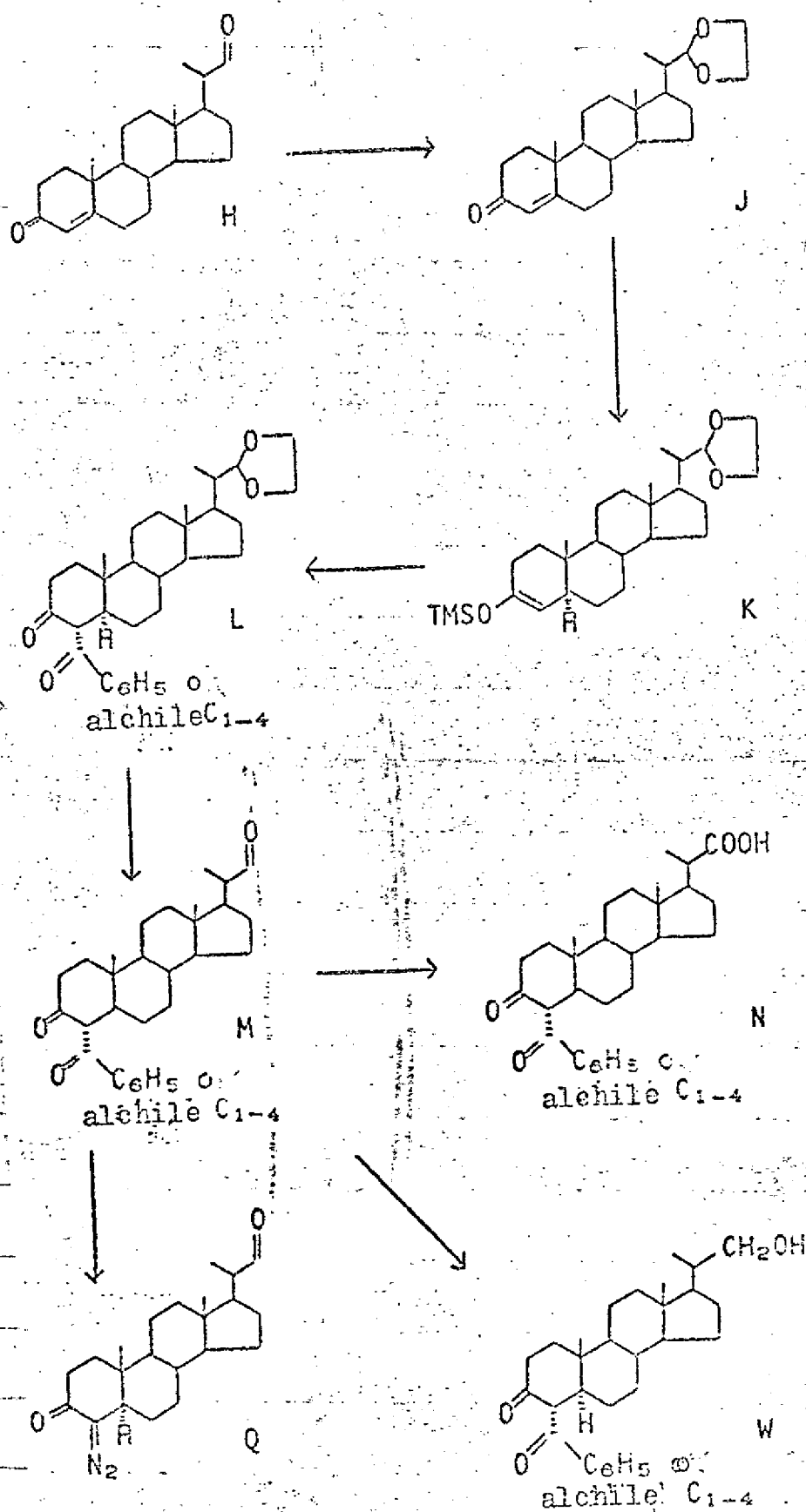
(20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-3-one.



raccolta. La ricristallizzazione da cloroformio/e-

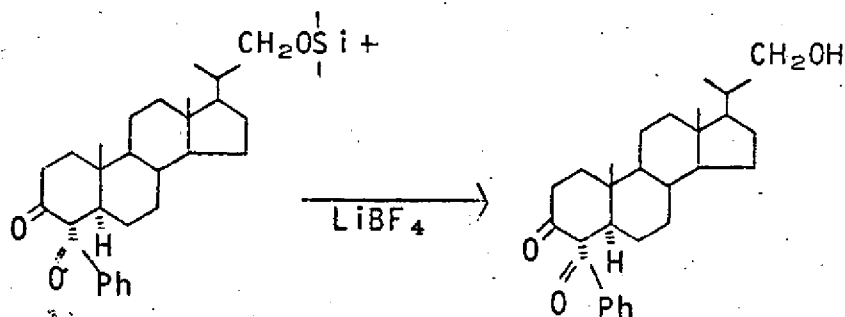
sano produce cristalli di colore giallo (30 mg) di

(20beta,5alfa)-4-diazo-21-osso-20-metilpregnan-3-one.



Nella sequenza di reazione sopra illustrata il simbolo TMSO indica il gruppo trimetilsililos-
si.

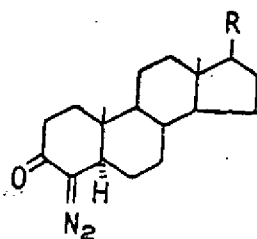
ESEMPIO 11



A 5,5 grammi di etere sililico, pari a 10 millimoli, in 200 ml di cloruro di metilene e 125 ml di acetonitrile si aggiungono 2,8 grammi di tetrafluoroborato di litio, pari a 30 millimoli, e la miscela quindi viene agitata a temperatura ambiente per 60 ore. La miscela viene quindi lavata con acqua, soluzione acquosa di NaHCO₃ e soluzione acquosa di NaCl, quindi essiccata su solfato di magnesio ed infine concentrata. Il residuo viene ricristallizzato da cloruro di metilene/eptano in modo da produrre l'alcool (3,8 grammi, 86%).

RIVENDICAZIONI

1. Composto della formula:



in cui R è:

=O, -OH, -OCO-alchilC₁₋₅, -COOH, -CH₂OH, -CHO,

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{COOalchilC}_{1-6}, -\text{COCH}_3, -\text{CH}-\text{COOH}, -\text{CH}-\text{COOalchilC}_{1-6} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$, ed i 20beta-isomeri di $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}-\text{CHO}, \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \text{ o } -\text{CH}-\text{COOalchilC}_{1-6} \end{array}$

2. Composto della rivendicazione 1 in cui

R è il gruppo



oppure il 20beta-isomero dei gruppi

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}-\text{CHO} \text{ o } -\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$

3. Composto della rivendicazione 1 in cui

R è il 20beta-isomero dei gruppi

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCOOH}, -\text{CHCHO} \text{ o } -\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$

4. Composto della rivendicazione 1 che è

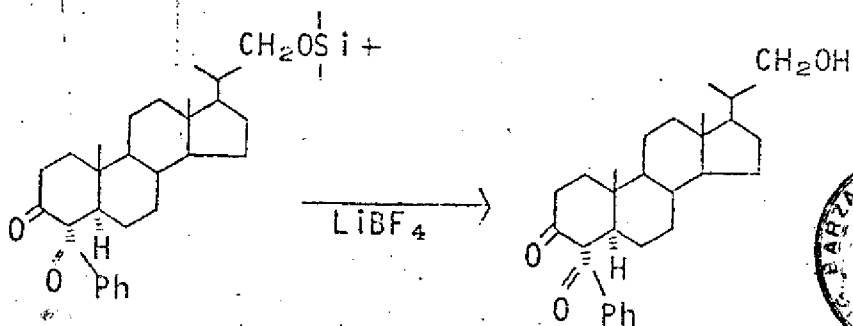
(5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one.

5. Procedimento per la cura dell'acne o

della pelle untuosa, in un paziente in stato di necessità di tali cure, il quale procedimento comprende la

Nella sequenza di reazione sopra illustrata il simbolo TMSO indica il gruppo trimetilsililos-
si.

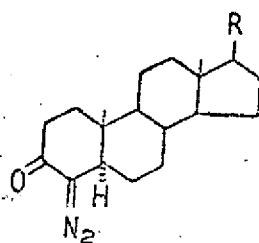
ESEMPIO 11



A 5,5 grammi di etere sililico, pari a 10 millimoli, in 200 ml di cloruro di metilene e 125 ml di acetonitrile si aggiungono 2,8 grammi di tetrafluoroborato di litio, pari a 30 millimoli, e la miscela quindi viene agitata a temperatura ambiente per 60 ore. La miscela viene quindi lavata con acqua, soluzione acquosa di NaHCO_3 e soluzione acquosa di NaCl , quindi essiccata su solfato di magnesio ed infine concentrata. Il residuo viene ricristallizzato da cloruro di metilene/eptano in modo da produrre l'alcool (3,8 grammi, 86%).

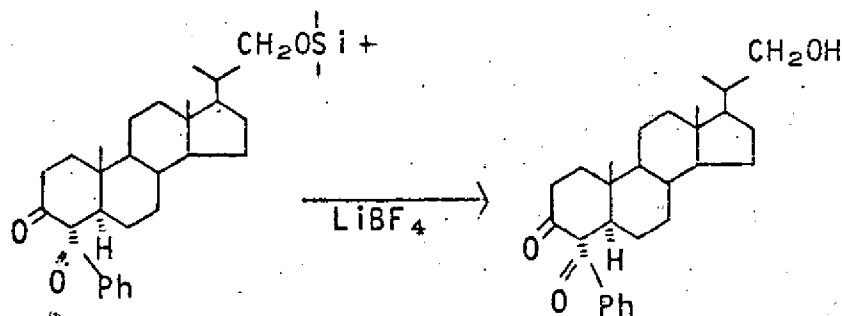
RIVENDICAZIONI

1. Composto della formula:



Nella sequenza di reazione sopra illustrata il simbolo TMSO indica il gruppo trimetilsililos-
si.

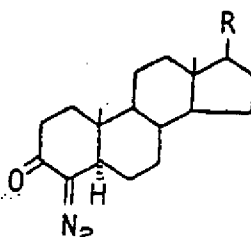
ESEMPIO 11



A 5,5 grammi di etere sililico, pari a 10 millimoli, in 200 ml di cloruro di metilene e 125 ml di acetonitrile si aggiungono 2,8 grammi di tetrafluoroborato di litio, pari a 30 millimoli, e la miscela quindi viene agitata a temperatura ambiente per 60 ore. La miscela viene quindi lavata con acqua, soluzione acquosa di NaHCO₃ e soluzione acquosa di NaCl, quindi essiccata su solfato di magnesio ed infine concentrata. Il residuo viene ricristallizzato da cloruro di metilene/eptano in modo da produrre l'alcool (3,8 grammi, 86%).

RIVENDICAZIONI

1. Composto della formula:



in cui R è:

=O, -OH, -OCO-alchilC₁₋₅, -COOH, -CH₂OH, -CHO,

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{COOalchilC}_{1-6}, -\text{COCH}_3, -\text{CH}-\text{COOH}, -\text{CH}-\text{COOalchilC}_{1-6}, \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$, ed i 20beta-isomeri di $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}-\text{CHO}, \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \text{ o } -\text{CH}-\text{COOalchilC}_{1-6}. \end{array}$

2. Composto della rivendicazione 1 in cui

R è il gruppo



oppure il 20beta-isomero dei gruppi

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}-\text{CHO} \text{ o } -\text{CH}-\text{COOH}. \end{array}$

3. Composto della rivendicazione 1 in cui

R è il 20beta-isomero dei gruppi

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCOOH}, -\text{CHCHO} \text{ o } -\text{CHCH}_2\text{OH}. \end{array}$

4. Composto della rivendicazione 1 che è

(5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one.

5. Procedimento per la cura dell'acne o

della pelle untuosa, in un paziente in stato di necessità di tali cure, il quale procedimento comprende la

in cui R è:

=O, -OH, -OCO-alchilC₁₋₅, -COOH, -CH₂OH, -CHO,

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{COOalchilC}_{1-6}, -\text{COCH}_3, -\text{CH}-\text{COOH}, -\text{CH}-\text{COOalchilC}_{1-6}, \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$, ed i 20beta-isomeri di -CH-CH₂OH, -CH-CHO,

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \text{ o } -\text{CH}-\text{COOalchilC}_{1-6}. \end{array}$

2. Composto della rivendicazione 1 in cui

R è il gruppo



oppure il 20beta-isomero dei gruppi

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}-\text{CHO} \text{ o } -\text{CH}-\text{COOH}. \end{array}$

3. Composto della rivendicazione 1 in cui

R è il 20beta-isomero dei gruppi

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCOOH}, -\text{CHCHO} \text{ o } -\text{CHCH}_2\text{OH}. \end{array}$

4. Composto della rivendicazione 1 che è

(5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metilpregnan-3-one.

5. Procedimento per la cura dell'acne o

della pelle untuosa, in un paziente in stato di necessità di tali cure, il quale procedimento comprende la

somministrazione al detto paziente di una quantità efficiente di un composto della rivendicazione 1.

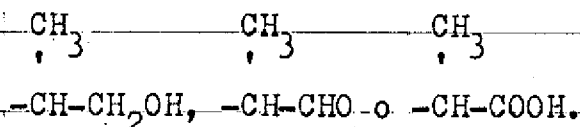
6. Procedimento della rivendicazione 5 nel quale il composto viene somministrato come preparato per uso locale contenente da 0,001% al 5% del composto.

7. Procedimento della rivendicazione 5 in cui il composto viene somministrato come preparato per uso locale contenente da 0,005% all'1% del composto.

8. Procedimento della rivendicazione 5 in cui R è della formula:



oppure i 20beta-isomeri di



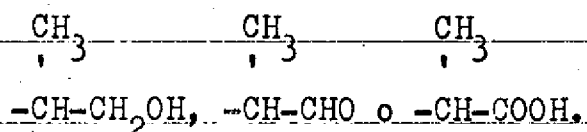
9. Procedimento della rivendicazione 5 in cui il composto somministrato è (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metil-pregnan-3-one.

10. Procedimento per la cura della ipertrofia prostatica in un paziente in stato di necessità di tali cure, il quale procedimento comprende l'operazione di somministrare al detto paziente una quantità efficiente di un composto della rivendicazione 1.

11. Procedimento della rivendicazione 10 in cui R è il gruppo della formula



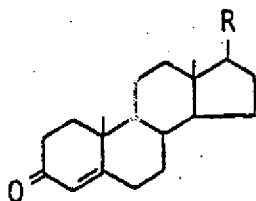
ovvero i 20beta-isomeri dei gruppi delle formule



12. Procedimento della rivendicazione 10 in cui il composto somministrato è (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metil-pregnan-3-one.

13. Composizione farmaceutica comprendente un composto della rivendicazione 1 ed un veicolo farmaceuticamente accettabile.

14. Procedimento per la produzione di un composto della rivendicazione 1 il quale procedimento comprende l'operazione di far reagire un composto avente la formula:



in cui R è come è stato definito nella rivendicazione 1, che è bloccato quando è appropriato, formando così un etere silossilico oppure un chetale, con cloruro di trimetilsilile e trattamento con un adatto

somministrazione al detto paziente di una quantità efficiente di un composto della rivendicazione 1.

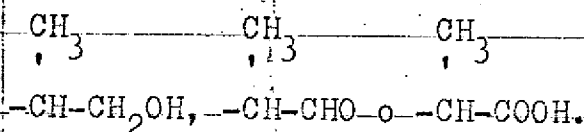
6. Procedimento della rivendicazione 5 nel quale il composto viene somministrato come preparato per uso locale contenente da 0,001% al 5% del composto.

7. Procedimento della rivendicazione 5 in cui il composto viene somministrato come preparato per uso locale contenente da 0,005% all'1% del composto.

8. Procedimento della rivendicazione 5 in cui R è della formula:



oppure i 20beta-isomeri di



9. Procedimento della rivendicazione 5 in cui il composto somministrato è (5alfa,20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metil-pregnan-3-one.

10. Procedimento per la cura della ipertrofia prostatica in un paziente in stato di necessità di tali cure, il quale procedimento comprende l'operazione di somministrare al detto paziente una quantità efficiente di un composto della rivendicazione 1.

somministrazione al detto paziente di una quantità efficiente di un composto della rivendicazione 1.

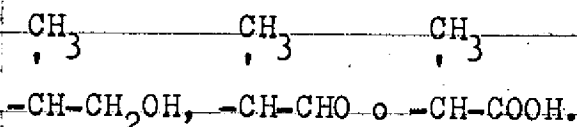
6. Procedimento della rivendicazione 5 nel quale il composto viene somministrato come preparato per uso locale contenente da 0,001% al 5% del composto.

7. Procedimento della rivendicazione 5 in cui il composto viene somministrato come preparato per uso locale contenente da 0,005% all'1% del composto.

8. Procedimento della rivendicazione 5 in cui R è della formula:



oppure i 20beta-isomeri di



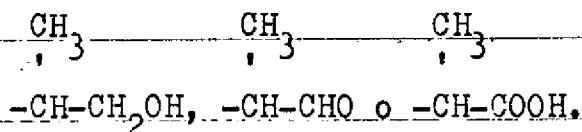
9. Procedimento della rivendicazione 5 in cui il composto somministrato è (5alfa, 20beta)-4-diazo-21-idrossi-20-metil-pregnan-3-one.

10. Procedimento per la cura della ipertrofia prostatica in un paziente in stato di necessità di tali cure, il quale procedimento comprende l'operazione di somministrare al detto paziente una quantità efficiente di un composto della rivendicazione 1.

11. Procedimento della rivendicazione 10 in
cui R è il gruppo della formula



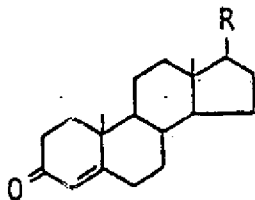
ovvero i 20beta-isomeri dei gruppi delle formule



12. Procedimento della rivendicazione 10
in cui il composto somministrato è (5alfa,20beta)-
4-diazo-21-idrossi-20-metil-pregnan-3-one.

13. Composizione farmaceutica comprendente
un composto della rivendicazione 1 ed un veicolo far-
maceuticamente accettabile.

14. Procedimento per la produzione di un
composto della rivendicazione 1 il quale procedimento
comprende l'operazione di far reagire un composto a-
vente la formula:



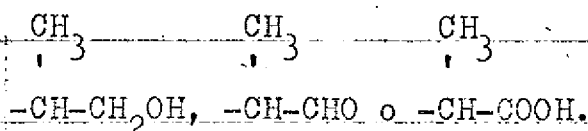
in cui R è come è stato definito nella rivendicazio-
ne 1, che è bloccato quando è appropriato, formando
così un etere silossilico oppure un chetale, con clo-
ruro di trimetilsilile e trattamento con un adatto

11. Procedimento della rivendicazione 10 in

cui R è il gruppo della formula



ovvero i 20beta-isomeri dei gruppi delle formule



12. Procedimento della rivendicazione 10

in cui il composto somministrato è (5alfa,20beta)-
4-diazo-21-idrossi-20-metil-pregnan-3-one.

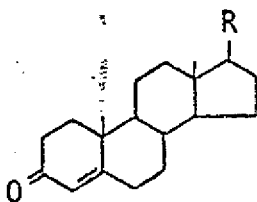


13. Composizione farmaceutica comprendente

un composto della rivendicazione 1 ed un veicolo farmaceuticamente accettabile.

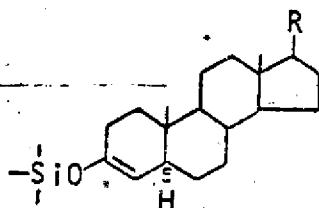
14. Procedimento per la produzione di un

composto della rivendicazione 1 il quale procedimento
comprende l'operazione di far reagire un composto a-
vente la formula:

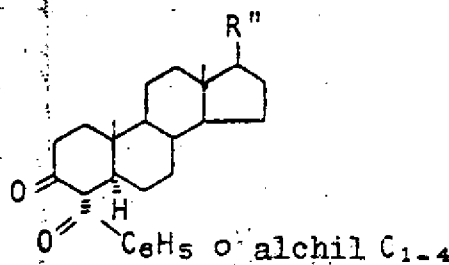


in cui R è come è stato definito nella rivendicazione 1, che è bloccato quando è appropriato, formando così un etere silossilico oppure un chetale, con cloruro di trimetilsilile e trattamento con un adatto

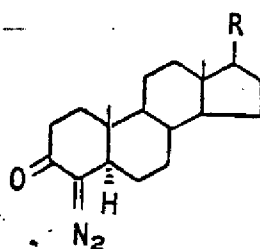
agente idrogenante formando in tal modo un composto corrispondente alla formula:



e poi facendo reagire con alchil litio oppure con benzoilcloruro oppure un cloruro di acido alchilico inferiore di 1 fino a 4 atomi di carbonio, e formando in tal modo un composto della formula:



e poi facendo reagire questo composto con idruro sodico oppure con trialchilammina inferiore e para-toluensolfonilazide formando in tal modo un composto della formula:

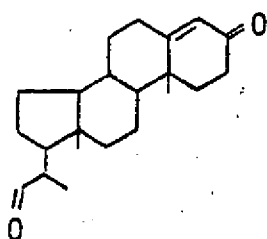


e R quando è bloccato, viene sbloccato secondo quanto è necessario appena prima della reazione di trasferimento diazoico.

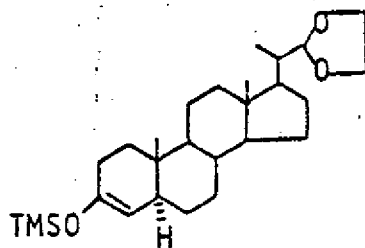
15. Procedimento per la produzione di un composto corrispondente alla rivendicazione 1 in cui R è diverso dal gruppo della formula



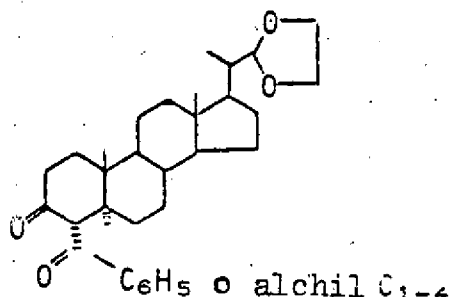
il quale procedimento comprende la conversione di un composto della formula



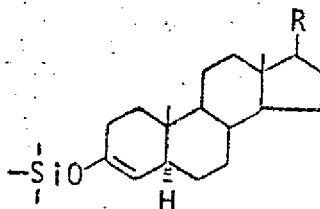
nel 18-acetale, facendo reagire il detto acetale con cloruro di trimetilsilile e il trattamento con un adatto agente idrogenante, formando così un composto della formula:



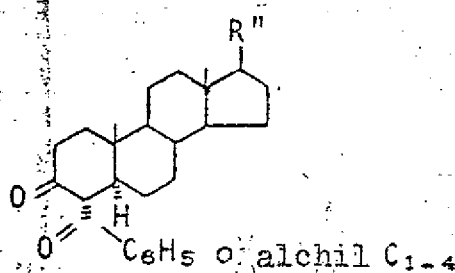
e poi facendo reagire con alchil litio e con cloruro di benzoile oppure un cloruro di acido alchilico inferiore, formando così un composto della formula:



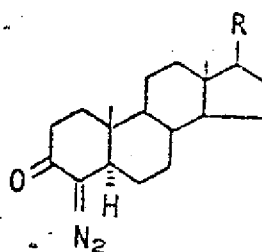
agente idrogenante formando in tal modo un composto corrispondente alla formula:



e poi facendo reagire con alchil litio oppure con benzoilcloruro oppure un cloruro di acido alchilico inferiore di 1 fino a 4 atomi di carbonio, e formando in tal modo un composto della formula:

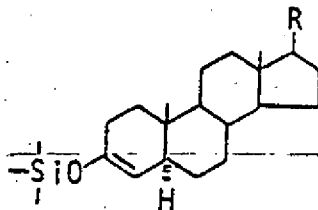


e poi facendo reagire questo composto con idruro sodico oppure con trialchilammina inferiore e para-toluensolfonilazide formando in tal modo un composto della formula:

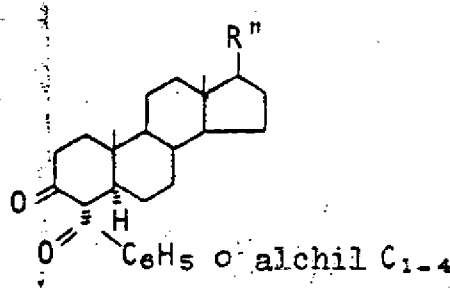


e R quando è bloccato, viene sbloccato secondo quanto è necessario appena prima della reazione di trasferimento diazoico.

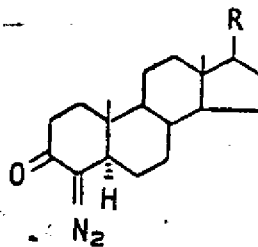
agente idrogenante formando in tal modo un composto corrispondente alla formula:



e poi facendo reagire con alchil litio oppure con benzoilcloruro oppure un cloruro di acido alchilico inferiore di 1 fino a 4 atomi di carbonio, e formando in tal modo un composto della formula:



e poi facendo reagire questo composto con idruro sodico oppure con trialchilammina inferiore e para-toluensolfonilazide formando in tal modo un composto della formula:

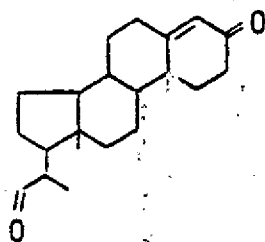


e R quando è bloccato, viene sbloccato secondo quanto è necessario appena prima della reazione di trasferimento diazoico.

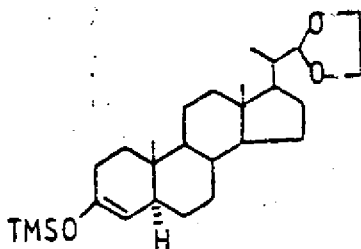
15. Procedimento per la produzione di un composto corrispondente alla rivendicazione 1 in cui R è diverso dal gruppo della formula



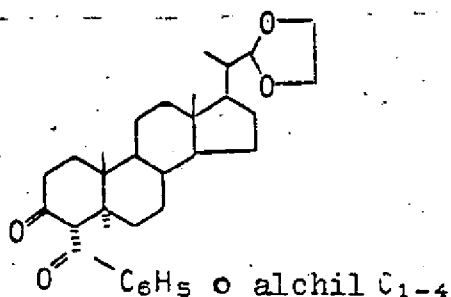
il quale procedimento comprende la conversione di un composto della formula



nel 18-acetale, facendo reagire il detto acetale con cloruro di trimetilsilile e il trattamento con un adatto agente idrogenante, formando così un composto della formula:



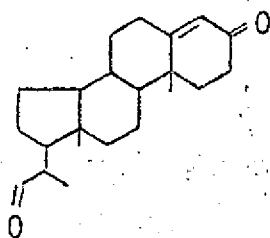
e poi facendo reagire con alchil litio e con cloruro di benzoile oppure un cloruro di acido alchilico inferiore, formando così un composto della formula:



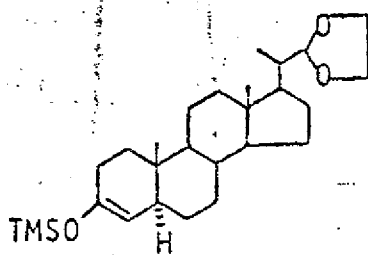
15. Procedimento per la produzione di un composto corrispondente alla rivendicazione 1 in cui R è diverso dal gruppo della formula



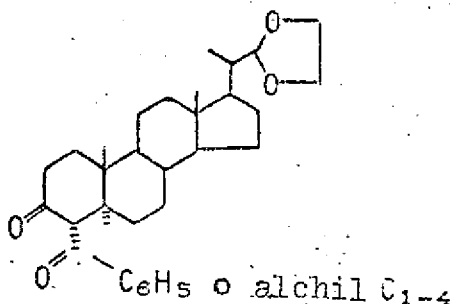
il quale procedimento comprende la conversione di un composto della formula



nel 18-acetale, facendo reagire il detto acetale con cloruro di trimetilsilile e il trattamento con un adatto agente idrogenante, formando così un composto della formula:



e poi facendo reagire con alchil-litio e con cloruro di benzoile oppure un cloruro di acido alchilico inferiore, formando così un composto della formula:



e poi rigenerando la funzione aldeidica mediante il
trattamento con acetone oppure con butanone operando
in presenza di una quantità catalitica di acido para-
toluensolfonico, operazione seguita dal trattamento
con idruro di sodio oppure una trialchilammmina infe-
riore e para-toluensolfonilazide, con conversione del-
l'aldeide nell'appropriato acido oppure nell'appro-
priato alcool secondo quanto si desidera prima di
effettuare il trattamento con para-toluensolfonila-
zide.

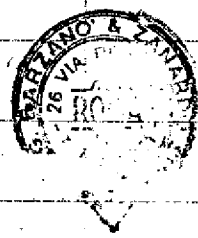
e poi rigenerando la funzione aldeidica mediante il
trattamento con acetone oppure con butanone operando
in presenza di una quantità catalitica di acido para-
toluensolfonico, operazione seguita dal trattamento
con idruro di sodio oppure una trialchilammina infe-
riore e para-toluensolfonilazide, con conversione del-
l'aldeide nell'appropriato acido oppure nell'appro-
priato alcool secondo quanto si desidera prima di
effettuare il trattamento con para-toluensolfonila-
zide.

Roma, **30 APR. 1980**

p.: RICHARDSON-MERRELL INC.

p.: ING. BARZANO' & ZANARDO S.p.A.

Uchiw



SS/zf/g

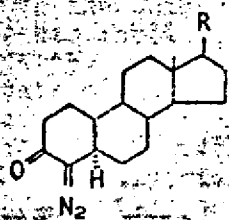
5752

[Handwritten signature]

e poi rigenerando la funzione aldeidica mediante il trattamento con acetone oppure con butanone operando in presenza di una quantità catalitica di acido para-toluensolfonico, operazione seguita dal trattamento con idruro di sodio oppure una trialchilammina inferiore e para-toluensolfonilazide, con conversione dell'aldeide nell'appropriato acido oppure nell'appropriato alcool secondo quanto si desidera prima di effettuare il trattamento con para-toluensolfonilazide.

RIASSUNTO

La presente invenzione si riferisce a composti della formula generale più oltre indicata, che sono inibitori di testosterone 5-alfa-riduttasi, cosa che rende i composti stessi utili nella cura dell'acne e della pelle untuosa, e della ipertrofia prostatica benigna:



in cui R is: $=O$, $-OH$, $-OCO-alkylC_1-6$, $-COOH$, $-CH_2OH$,

$-COOalkylC_1-6$, $-COCH_3$, $-CH-COOH$, $-CH-COOalkylC_1-6$, 

ed i suoi 203 isomeri: $-CH-COOH$, $-CH-CHO$, $-CH-COOH$ o

$-CH-COOalkylC_1-6$

GIURAMENTO, PROCURA E DOMANDA

Avendo debitamente giurato noi,

Thomas R. Blohm e

Brian W. Metcalf

deponiamo ed affermiamo di essere cittadini degli Stati Uniti d'America, residenti rispettivamente a

6468 Oldbarn Court, Cincinnati, Ohio 45243; e

481 Clubhouse Drive, Mason, Ohio, 45050;

che abbiamo letto l'allegata descrizione (incluse le rivendicazioni) e crediamo in verità di essere gli originali, primi e congiunti inventori o scopritori dell'invenzione o scoperta in:

"Nuovi inibitori steroidei di 5 α -riduttasi"

descritta e rivendicata qui, che noi non sappiamo e non crediamo che questa invenzione o scoperta sia mai stata conosciuta od usata negli Stati Uniti di America prima della nostra invenzione o scoperta, o brevettata o descritta in qualsiasi pubblicazione stampata in qualsiasi paese prima della nostra invenzione o scoperta, o più di un anno prima di questa domanda, o in uso pubblico od in vendita negli Stati Uniti di America da più di un anno prima di que-

GIURAMENTO E PROCURA :

Avendo debitamente giurato noi THOMAS R. BLOHM e BRIAN W. METCALF deponiamo ed affermiamo di essere rispettivamente cittadini degli Stati Uniti di America e di Australia residenti rispettivamente a 6468 Oldbarn Court, Cincinnati, Ohio n° 45243 e 481 Clubhouse Drive, Mason, Ohio 45050, che abbiamo letto e conosciamo il contenuto dell'allegata descrizione e rivendicazioni ed in verità crediamo di essere gli originali, primi e congiunti inventori dell'invenzione in:

NUOVI INIBITORI STEROIDEI DI 5ALFA-REDUTTASI

descritta e rivendicata nell'allegata descrizione;

che questa domanda in parte descrive e rivendica argomenti descritti nella vostra domanda pendente precedentemente depositata No. di Serie 035357

depositata il 2 Maggio 1979

che io riconosco che è mio dovere esporre tutte le

informazioni di cui sono a conoscenza che sono rilevanti per l'esame della presente domanda; che per

quanto riguarda gli argomenti di questa domanda che

sono comuni a detta precedente domanda, io non so

e non credo che essi siano mai stati conosciuti od

usati negli Stati Uniti di America prima della

nostra invenzione, o brevettati o descritti in qual-

sta domanda; che questa invenzione o scoperta non è stata brevettata oppure costituita oggetto di un certificato di inventore rilasciato prima della data di questa domanda in alcun paese estero agli Stati Uniti di America su una domanda depositata da noi o dai nostri rappresentanti legali o cessionari da più di dodici mesi prima di questa domanda, e che noi siamo a conoscenza del nostro dovere di descrivere all'Ufficio Brevetti e Marchi di Fabbrica tutte le informazioni che sono materiale di esame di questa domanda; e che nessuna domanda di brevetto o certificato di inventore in questa invenzione o scoperta è stata depositata da noi o dai nostri rappresentanti legali o cessionari in alcun paese estero agli Stati Uniti di America: NESSUNO.

E noi pertanto nominiamo

Eugene O. Retter	NO. di reg. 17.004, e
George W. Rauchfuss, Jr.	" 24.459 e
Ruth L. Hattan	" 26.657, di
Richardson-Merrell Inc., Ten Westport Road,	
Wilton, Connecticut, 06897,	

nostri procuratori, con pieni poteri (incluso il potere di cessione, sostituzione e revoca) per proseguire questa domanda e per trattare tutte le pratiche ad essa inerenti presso l'ufficio Brevetti e Marchi di Fabbrica interessato; l'indirizzo po-

stale essendo: L. Ruth Hattan

Patent Department

Ridardson-Merrell Inc.

Ten Westport Road

Wilton, Connecticut 06897

Telefono: L. Ruth Hattan - no. (513) 948-9111, interno
401.

Nome completo dell'inventore:

THOMAS R. Blohm

Data: 30 Aprile, 1979

Firma dell'inventore: Thomas R. Blohm

Indirizzo postale: 6468 Oldbarn Court, Cincinnati, Ohio 45243

Nome completo dell'inventore:

Brian W. Metcalf

Data: 30 Aprile, 1979

Firma dell'inventore: Brian W. Metcalf

Indirizzo postale: 41 Clubhouse Drive, Mason, Ohio 45050

Stato: OHIO

Contea: HAMILTON

Avendo giurato e firmato in mia presenza
il 30 Aprile, 1979.

F.to: (Illeggibile)

(notaio pubblico)

PER TRADUZIONE CONFORME

p: ING. BARZANO' & ZANARDO S.p.A.

Utriv



SS/sp

SS/sp

siasi pubblicazione stampata in qualsiasi paese prima della nostra invenzione di essi, oppure più di un anno prima di detta precedente domanda, o in uso pubblico ed in vendita negli Stati Uniti di America da più di un anno prima di detta precedente domanda, che detti argomenti comuni non sono stati brevettati oppure costituiti oggetto di un certificato di inventore rilasciato prima della data di detta precedente domanda in alcun paese estero agli Stati Uniti di America su una domanda depositata da noi o dai nostri rappresentanti legali o cessionari da più di dodici mesi prima di detta precedente domanda, e che nessuna domanda di brevetto o certificato di inventore in detta invenzione è stata depositata da noi o dai nostri rappresentanti o cessionari in alcun paese estero agli Stati Uniti di America, eccetto quanto segue:

Nessuno

che, per quanto riguarda gli argomenti della presente domanda che non sono comuni a detta precedente domanda, io non so e non credo che le stesse cose siano mai state conosciute od usate negli Stati Uniti di America prima della nostra invenzione, o brevettate o descritte in qualsiasi pubblicazione stampata in qualsiasi paese prima della nostra inven-

siasi pubblicazione stampata in qualsiasi paese prima della nostra invenzione di essi, oppure più di un anno prima di detta precedente domanda, o in uso pubblico od in vendita negli Stati Uniti di America da più di un anno prima di detta precedente domanda, che detti argomenti comuni non sono stati brevettati oppure costituiti oggetto di un certificato di inventore rilasciato prima della data di detta precedente domanda in alcun paese estero agli Stati Uniti di America su una domanda depositata da noi o dai nostri rappresentanti legali o cessionari da più di dodici mesi prima di detta precedente domanda, e che nessuna domanda di brevetto o certificato di inventore in detta invenzione è stata depositata da noi o dai nostri rappresentanti o cessionari in alcun paese estero agli Stati Uniti di America, eccetto quanto segue:

Nessuno

che, per quanto riguarda gli argomenti della presente domanda che non sono comuni a detta precedente domanda, io non so e non credo che le stesse cose siano mai state conosciute od usate negli Stati Uniti di America prima della nostra invenzione, o brevettate o descritte in qualsiasi pubblicazione stampata in qualsiasi paese prima della nostra inven-

zione di esse, oppure brevettate o descritte in qualsiasi pubblicazione stampata in qualsiasi paese prima della nostra invenzione di esse, o più di un anno prima della data di questa domanda, o in uso pubblico od in vendita negli Stati Uniti di America da più di un anno prima della data di questa domanda; che detti argomenti non comuni non sono stati brevettati oppure costituiti oggetto di un certificato di inventore rilasciato in qualsiasi paese estero agli Stati Uniti di America su una domanda depositata da noi o dai nostri rappresentanti legali o cessionari da più di dodici mesi prima della data di questa domanda, e che nessuna domanda di brevetto o certificato di inventore in detta invenzione è stata depositata da noi o dai nostri rappresentanti legali o cessionari in alcun paese estero agli Stati Uniti di America, eccetto quanto segue:

Ed io pertanto nomino **Salvatore R. Conte**

No. di registrazione 20036 e L. Ruth Hattan, No. di registrazione 26657, di Richardson-Merrell Inc., Ten Westport Road, Wilton, Connecticut 06897

rispettivamente e individualmente, come miei procuratori o agenti, con pieni poteri di sostituzione e revoca per proseguire questa domanda e per trattare tutte le pratiche ad essa inerenti presso l'uf-

ficio brevetti e marchi di fabbrica interessato. Si

prega indirizzare la corrispondenza a:

L. Ruth Hattan

Patent Department

Richardson-Merrell Inc.

2110 E. Galbraith Road - Cincinnati, Ohio 45215

Fare le chiamate telefoniche a L. Ruth Hattan No.

di telefono (513) 948-9111, Ext. 401

Nome completo dell'inventore: THOMAS R. BLOHM

Data:

F.to: Thomas R. Blohm

Indirizzo postale: 6468 Oldbarn Court

Cincinnati Ohio 45243

Nome completo dell'inventore: BRIAN W. METCALF

Data:

F.to: Brian W. Metcalf

Indirizzo postale; 481 Clubhouse Drive

Mason, Ohio 45050

Giurato e firmato davanti a me il

F.to; Nancy L. Kindel (Morgan)

Notaio Pubblico

La mia commissione termina il 29 Ottobre 1981.

Per traduzione conforme

p.: ING. BARZANO' & ZANARDO S.p.A.

Ufrw

SS/zf.-

