



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

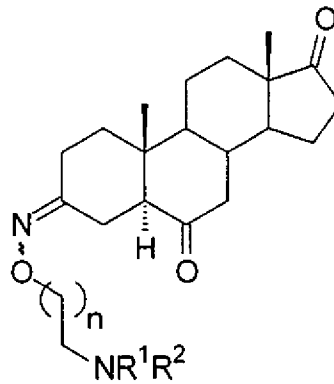
DOMANDA NUMERO	102000900846667
Data Deposito	17/05/2000
Data Pubblicazione	17/11/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	J		

Titolo

PROCEDIMENTO MIGLIORATO PER LA PREPARAZIONE DI (E, Z) 3-(2-AMMINOETOSSIMMINO)-ANDROSTANO-6, 17-DIONE E DI SUOI ANALOGHI.

Oggetto della presente invenzione è un procedimento migliorato per la preparazione di composti di formula generale (I) ed in particolare del composto (E,Z) 3-(2-amminoetossimino)-androstano-6,17-dione (di seguito verrà indicato come PST 2744) e  
5 dei loro sali farmaceuticamente accettabili,



(I)

in cui:

10  $n = 1-3$ ;  $R^1$  e  $R^2$ , che possono essere uguali o diversi, sono idrogeno o alchile  $C_1-C_3$  o uniti assieme formano un eterociclo saturo a 5 o 6 termini, eventualmente contenente un secondo eteroatomo scelto fra ossigeno, zolfo o azoto.

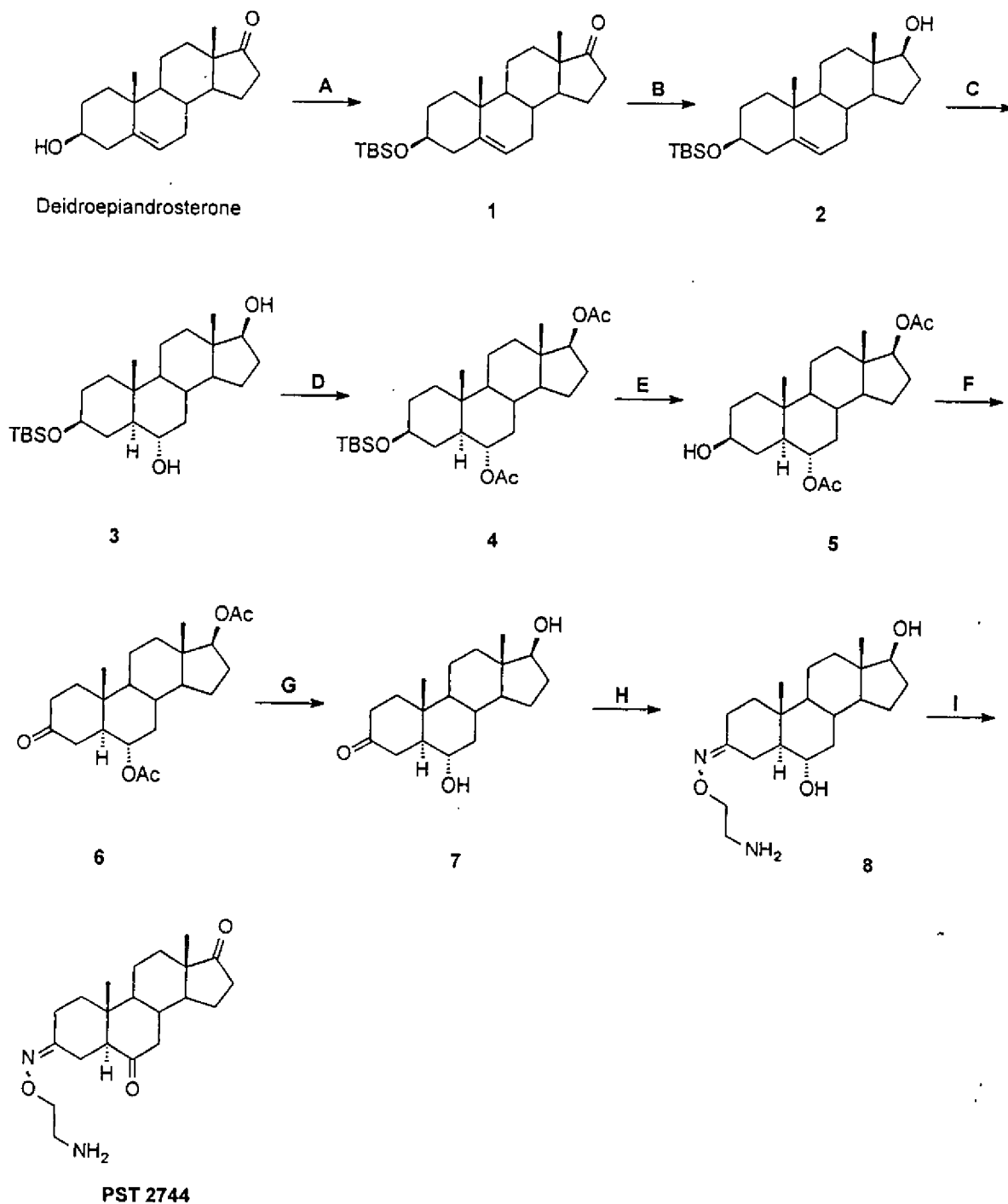
15 Il composto di formula (I) in cui  $n = 1$  e  $R^1 = R^2 = H$  è il PST 2744, esso è un composto noto, dotato di attività inotropica positiva a livello del sistema cardiovascolare, ed è quindi un agente utile nel trattamento dello scompenso cardiaco.

20 La domanda di Brevetto Europeo EP 0825197 (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite) descrive il PST 2744 ed i suoi analoghi compresi nella formula (I) sopra riportata e descrive inoltre

un procedimento per la loro preparazione, il PST 2744 è descritto nell'esempio di preparazione n° 7.

Il procedimento di preparazione del PST 2744 seguendo il metodo descritto in EP 0825197 è riportato nel seguente schema di reazioni.

### SCHEMA 1



Dove: TBS = *t*-Butildimetilsilano; Ac = Acetile

Lo schema 1 mostra che il procedimento di preparazione del PST 2744, effettuato utilizzando come composto di partenza il deidroepiandrosterone, prevede ben 9 stadi con formazione di 8  
5 composti intermedi. Tale procedimento prevede un così alto numero di passaggi perché vengono utilizzate reazioni di protezione/deprotezione di gruppi funzionali, potenzialmente reattivi, presenti nella molecola.

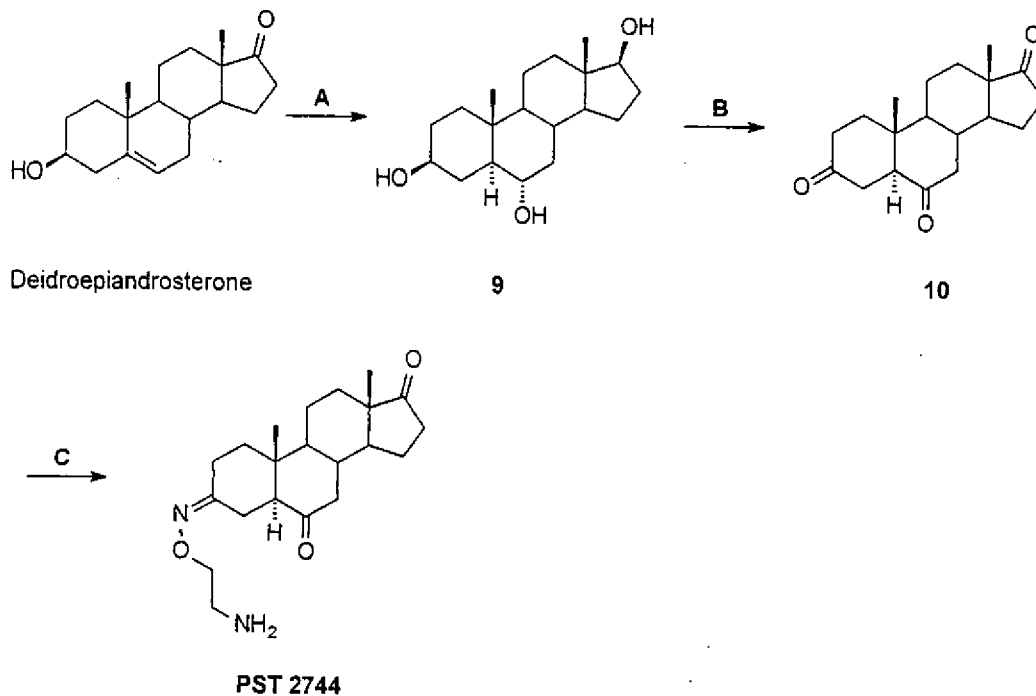
Tale protezione è una pratica ben nota (si veda per esempio:  
10 Greene, T. W. and Wuts P. G. M., Protective Group in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ed., Wiley, New York, US, 1999) e spesso inevitabile nel campo della chimica organica, ma con l'inconveniente che l'introduzione e la successiva rimozione di ogni gruppo protettivo comporta l'allungamento della via sintetica di due passaggi, con un  
15 evidente aggravio sia in termini di tempo di esecuzione che di costi.

Il procedimento di preparazione del PST 2744 descritto in EP 0825197 viene condotto effettuando purificazioni per via cromatografica degli intermedi.

È stato ora trovato, ed è oggetto della presente invenzione, un  
20 procedimento migliorato per la preparazione di composti di formula generale (I), in particolare PST 2744, che evita l'uso di gruppi protettivi nei vari passaggi di sintesi, con una notevole diminuzione del numero dei passaggi, delle purificazioni, e con una notevole diminuzione dei costi di produzione.

Il procedimento in accordo con la presente invenzione viene riportato nel seguente schema di reazione in maniera esemplificativa per quanto riguarda il PST 2744.

5

**SCHEMA 2**

Tale procedimento comprende gli stadi di:

- 10 (a) introdurre nella posizione 6 $\alpha$  dello scheletro steroidico un gruppo ossidrilico e contemporaneamente ridurre la funzione chetonica in posizione 17, ottenendo il derivato **9** dal deidroepiandrosterone;
- (b) ossidare contemporaneamente i tre gruppi ossidrilici presenti nel derivato **9** ottenendo il derivato **10**;
- 15 (c) ossimare selettivamente il gruppo chetonico in posizione 3 del derivato **10** ottenendo PST 2744, preferibilmente in forma salificata.

È del tutto evidente che il procedimento secondo la presente invenzione si applica a tutti i composti di formula (I), i quali si differenziano l'uno dall'altro solamente per la catena amminoalchilica legata al gruppo ossima in posizione 3. Dato che l'addizione della catena amminoalcolici amminica al gruppo chetone 3, a dare il corrispondente derivato ossimico è analoga alla reazione descritta in EP 0825197, il procedimento secondo la presente invenzione, come esemplificato per il PST 2744 e che riguarda le trasformazioni sul nucleo steroideo, è applicabile per analogia a tutti i composti di formula (I), come sopra descritti. Eventuali modifiche secondarie alle reazioni esemplificate (solventi rapporti molari, controlli di reazione) sono del tutto ovvie e immediate al tecnico di media esperienza nel settore, solo ricorrendo alle proprie conoscenze generali.

Il vantaggio del procedimento secondo l'invenzione riportato nello schema 2, è immediatamente percepibile dal confronto con il procedimento descritto in EP 0825197 e riportato nello Schema 1.

Inoltre, il procedimento in accordo con la presente invenzione avviene con ottima selettività di ossimazione del gruppo chetonico in posizione 3, a dare il composto desiderato, pur in presenza di altri due gruppi chetonici in posizione 6 e 17.

Come già detto, il procedimento in accordo con la presente invenzione è caratterizzato dalla mancanza dell'uso di gruppi protettivi. Infatti, lo Schema 2 ci mostra che dal composto di partenza, il deidroepiandrosterone, si ottiene in due passaggi l'intermedio **10**, saltando completamente i passaggi degli intermedi

1-7 riportati nello Schema 1, in cui i gruppi protettivi vengono introdotti nei passaggi A e D a dare gli intermedi **1 e 4**, e vengono poi rimossi nei passaggi E e G a dare gli intermedi **5 e 7**.

Le condizioni di reazione utilizzate nel procedimento oggetto  
5 della presente invenzione, facendo riferimento allo Schema 2 sono:

Passaggio A: idroborazione del doppio legame presente in  
posizione 5 e riduzione del chetone in posizione 17 del  
deidroepiandrosterone. Per tale reazione viene utilizzato borano (sia  
come monomero che come dimero diborano), 9-BBN, disiamilborano  
10 o texilborano, sia in forma libera che come complessi con altre  
sostanze come, per esempio, tetraidrofurano, dimetilsolfuro o basi  
come, per esempio, ammoniacca, dimetilammina, trietilammina,  
piridina. In particolare il borano può essere aggiunto alla miscela di  
reazione sotto forma di complesso con tetraidrofurano o  
15 dimetilsolfuro, oppure può essere generato *in situ* per reazione fra  
sodio boroidruro ed acido acetico o fra sodio boroidruro ed un acido  
di Lewis come, per esempio, boro trifluoruro eterato; o, infine, può  
essere generato, nel modo precedentemente descritto, in un  
ambiente esterno alla miscela di reazione ed essere introdotto in tale  
20 miscela. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa  
fra -10 °C e la temperatura di ebollizione della miscela di reazione,  
per un tempo compreso fra una e cinque ore.

L'ossidazione successiva degli alchilborani ottenuti può essere  
compiuta per esempio con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH, con perborato di sodio o  
25 altri perborati alcalini aggiunti in soluzione acquosa alla miscela di  
reazione. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa

fra  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  e la temperatura di ebollizione della miscela di reazione, per un tempo compreso fra dieci e ventiquattro ore. Il prodotto finale viene purificato per cristallizzazione da solventi come acetato di etile, metanolo, etanolo, isopropanolo, acetone, acqua o miscele degli  
5 stessi.

Passaggio B: ossidazione delle tre funzioni ossidriliche presenti nel composto 9. Tale ossidazione viene condotta con ossidanti quali ossido di cromo in presenza di acido solforico ed acqua (reattivo di Jones) in acetone, ad una temperatura compresa fra  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  e la  
10 temperatura di ebollizione della miscela di reazione; con tetrapropilammonio perrutenato quale ossidante in quantità catalitiche e N-metilmorfolina N-ossido come ossidante stechiometrico, in cloruro di metilene o acetonitrile o miscele di tali solventi, eventualmente in presenza di setacci molecolari, ad una  
15 temperatura compresa fra  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  e la temperatura di ebollizione della miscela di reazione; rutenio tetrossido quale ossidante in quantità catalitiche, generato *in situ* da un ossidante stechiometrico, che può essere bromato di sodio, ipoclorito di sodio o un periodato alcalino, quale periodato di sodio, a partire da biossido di rutenio idrato o da  
20 tricloruro di rutenio, in solventi quali acetone, acetonitrile/carbonio tetracloruro/acqua, acetonitrile/cloroformio/acqua, acetonitrile/metilene cloruro/acqua, acetato di etile / acetonitrile / acqua in proporzioni variabili, ad una temperatura compresa fra  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  e la temperatura di ebollizione della miscela di reazione.

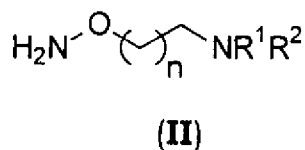
Tale reazione di ossidazione descritta nel passaggio B viene condotta per un tempo variabile fra le 0,5 e 24 ore, in dipendenza anche dal tipo di ossidante utilizzato.

Passaggio C: reazione fra trichetone **10** e 2-  
5 amminoetossiammina. La reazione viene condotta aggiungendo la base in forma salificata o come base libera disciolta in una miscela di solventi quali diossano, tetraidrofurano, acqua o miscele omogenee degli stessi, alla miscela di reazione contenente il trichetone negli stessi solventi riportati per la base, eventualmente  
10 in presenza di soluzioni tampone; il pH della soluzione può variare da circa 2 a circa 10 in funzione dell'impiego o meno di soluzioni tampone; la temperatura di reazione è compresa fra -10 °C e la temperatura di ebollizione della miscela di reazione e il tempo è compreso tra le 0,5 e le 12 ore.

15 Il prodotto della reazione viene isolato per trattamento con solventi come tetraidrofurano, alcol etilico, alcol isopropilico, acetato di etile o miscele degli stessi. Il prodotto della reazione può essere isolato come base libera o, preferibilmente, come sale con acidi inorganici come cloridrico o solforico o con acidi organici come  
20 ossalico, fumarico o altri acidi farmaceuticamente accettabili. La 2-amminoetossiammina è un prodotto noto ( Bruno, I. et al. Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 358).

Variando l'idrossilammina impiegata, nell'ultimo passaggio, si ottengono composti di formula generale **(I)** descritti nella domanda  
25 precedentemente citata.

In questo caso la idrossilammina impiegata ha formula generale (II):



5 in cui:  $n = 1-3$ ;  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  hanno i significati prima descritti.

Le idrossilammine di formula generale (II) possono essere utilizzate come base libera o in forma salificata con acidi inorganici come acido cloridrico o acido solforico.

Le idrossilammine di formula generale (II) sono prodotti noti,  
10 spesso disponibili commercialmente e preparabili da prodotti disponibili commercialmente con metodi standard.

Sono pertanto evidenti i vantaggi in termini di costi e di tempi conseguibili con il procedimento oggetto dell'invenzione.

Il procedimento della presente invenzione viene ulteriormente  
15 illustrato dai seguenti esempi.

#### ESEMPIO 1 (Passaggio A)

Ad una soluzione di deidroepiandrosterone (30,0 g) in 450 mL di THF mantenuta in atmosfera di azoto ed alla temperatura di  $-10^\circ\text{C}$ , si aggiunse il complesso  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  1M in THF (260 mL).  
20 Terminata l'aggiunta si lasciò risalire la temperatura fino a quella ambiente; dopo 3h vennero addizionati 500 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  e successivamente  $\text{NaBO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (31,4 g).

La reazione venne lasciata sotto agitazione per una notte.

Il precipitato formatosi venne filtrato, lavato con THF ed eliminato. La fase acquosa e quella organica vennero separate, alla fase acquosa venne aggiunto NaCl e la stessa venne riestratta con THF (3 x 200 mL). Le fasi organiche riunite vennero anidrificate con NaCl e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ed evaporate a pressione ridotta per ottenere il prodotto grezzo, che venne cristallizzato da AcOEt/MeOH e poi filtrato e lavato con AcOEt. Si ottennero circa 21 g di androstano-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triolo **9** (prodotto noto: Nicholson, S. H., Turner, A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1357).

I risultati analitici sono in accordo con quelli riportati in letteratura.

#### **ESEMPIO 2** (Passaggio B)

Ad una soluzione di androstano-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triolo **9** (18,6 g) in 335 mL di acetone, venne aggiunto, mantenendo la temperatura al di sotto dei 40 °C e sotto agitazione, un eccesso del reattivo di Jones (74 mL).

Dopo 5 min dal termine dell'aggiunta, l'eccesso di ossidante venne eliminato con 10 mL di *i*-PrOH; dopo pochi minuti la sospensione venne filtrata, i sali furono lavati con acetone ed i lavaggi aggiunti al filtrato principale. La soluzione venne quindi evaporata a secco ed il solido residuo ripreso con H<sub>2</sub>O ed estratto con AcOEt (300 mL e 3 x 100 mL). Le fasi organiche riunite vennero lavate con H<sub>2</sub>O (100 mL), una soluzione al 5% di NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL), anidrificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrate sotto vuoto. Si ottennero 13,6 g di androstano-3,6,17-trione **10** (prodotto noto: Amendolla C. et al., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1226).

I risultati analitici sono in accordo con quelli riportati in letteratura.

### **ESEMPIO 3** (Passaggio C)

Ad una soluzione di androstano-3,6,17-trione **10** (10,0 g) in  
5 200 mL di THF venne addizionata, per rapido gocciolamento, una  
soluzione di 2-amminoetossiammina dicloridrato in H<sub>2</sub>O (3,92 g, in  
50 mL). Si lasciò reagire a temperatura ambiente per 1,5 h. La  
reazione venne lavorata addizionando NaCl e mantenendo sotto  
agitazione per 10 min circa; si separarono le fasi e la fase acquosa  
10 venne riestratta con THF (2 x 100 mL). Si anidrificò con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e si  
evaporò il solvente, ottenendo un residuo oleoso che venne ripreso  
con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL circa) e lavato con una soluzione satura di NaCl  
(3 x 30 mL). Si anidrificò nuovamente con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e si evaporò il  
solvente, ottenendo un prodotto grezzo (13,8 g circa), che venne  
15 cristallizzato da AcOEt (55 mL) a dare 7,0 g del prodotto desiderato  
(E,Z) 3-(2-amminoetossimmino)-androstano-6,17-dione (PST 2744)  
come cloridrato, con un punto di fusione di 208-210°C.

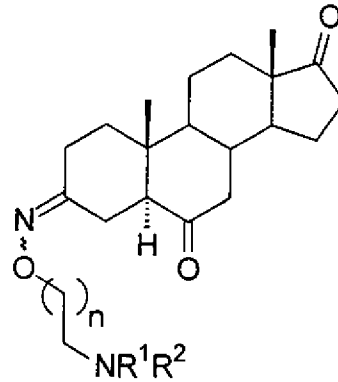
16 MAG. 2000



**SIGMA TAU**  
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.  
Viale Shakespeare, 47  
00144 ROMA

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di composti di formula generale (I)



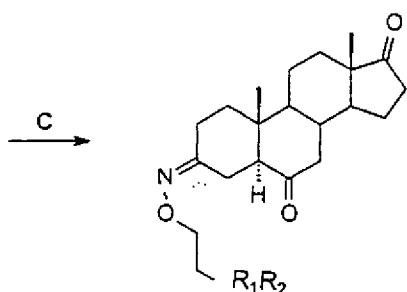
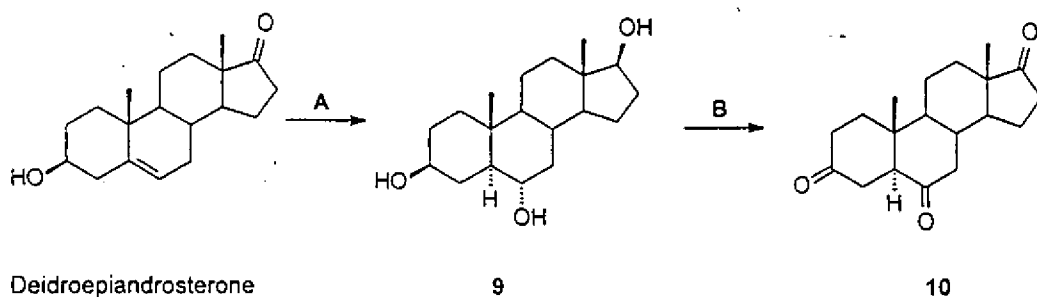
5

(I)

in cui:

n = 1-3; R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, che possono essere uguali o diversi, sono idrogeno o alchile C1-C6 o uniti assieme formano un eterociclo, saturo a 5 o 6 termini, eventualmente contenente un secondo eteroatomo scelto fra ossigeno, zolfo o azoto;

secondo lo schema di reazione seguente:

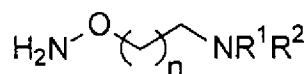


comprendente gli stadi di:

5 (a) introdurre nella posizione 6 $\alpha$  dello scheletro steroidico un gruppo ossidrilico e contemporaneamente ridurre la funzione chetonica in posizione 17, ottenendo il derivato **9** dal deidroepiandrosterone;

(b) ossidare contemporaneamente i tre gruppi ossidrilici presenti nel derivato **9** ottenendo il derivato **10**;

10 (c) ossimare selettivamente il gruppo chetonico in posizione 3 del derivato **10** con idrossilammina, eventualmente in forma salificata di formula generale (II)



in cui  $n = 1-3$ ;  $R^1$  e  $R^2$  sono definiti come sopra.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il passaggio (c) di ossimazione viene condotto utilizzando 2-amminoetossiammina, eventualmente in forma salificata, a dare (E,Z)3-(2-amminoetossimmino)-androstano-6,17-dione.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, nel quale il prodotto è ottenuto in forma salificata.

**SIGMA TAU**  
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.  
Viale Shakespeare, 47  
00144 ROMA

16 MAG. 2000

