



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900529588
Data Deposito	04/07/1996
Data Pubblicazione	04/01/1998

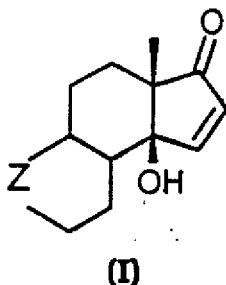
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

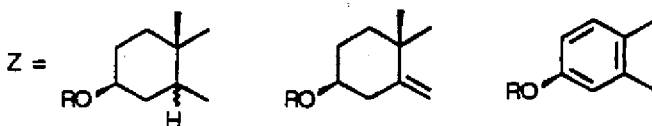
PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI 14-IDROSSI-15-ENE-17-CHETO STEROIDI

Questa invenzione riguarda un nuovo metodo chimico e i nuovi intermedi in esso prodotti. Più specificatamente, questa invenzione riguarda un nuovo e semplice metodo per introdurre un sostituente 14 β -idrossi nei 17-cheto-15-ene steroidi per dare 14 β -idrossi-15-ene-17-cheto steroidi (dei quali è nota l'utilità quale intermedi per la preparazione di cardenolidi, utilizzati principalmente per la loro attività sul cuore quali inotropi) e i nuovi intermedi 14,16-dienolacetati steroidici in esso prodotti.

I composti finali del procedimento rivendicato hanno la seguente formula generale (I):



dove:



il simbolo α ha significato di configurazione α o β ;

R rappresenta idrogeno; C2-C6 alchile non sostituito; C2-C6 acile non sostituito o *tert*-butildimetilsilil.

Il gruppo C1-C6 alchile è preferibilmente un C1-C4 alchile, per esempio metil, etil, *n*-propil, *isopropil*, *n*-butil, *sec*-butil.

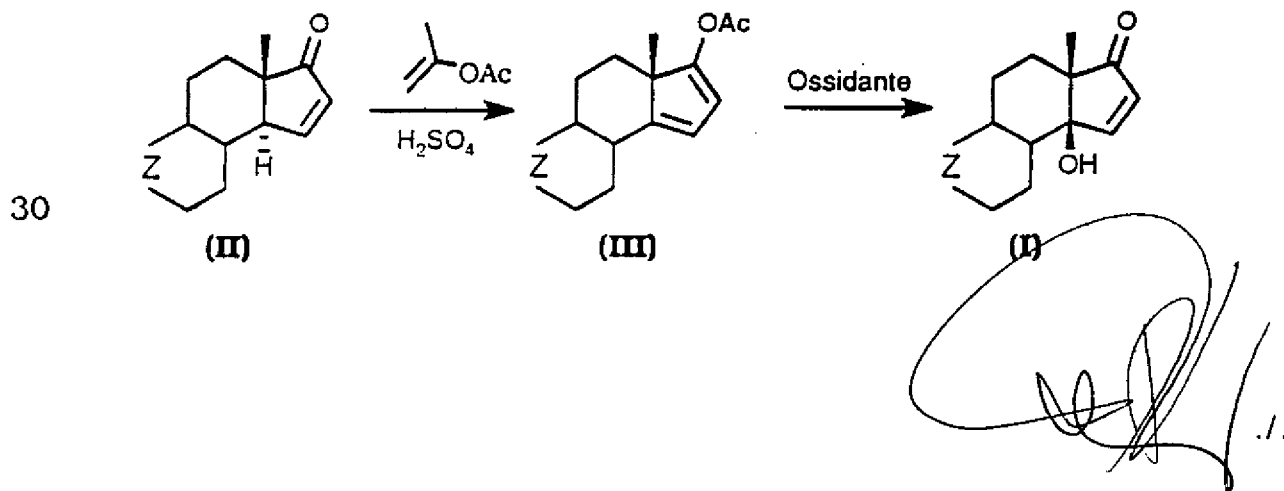
Il gruppo C2-C6 acile è preferibilmente un C2-C4 acile, per esempio acetil, propionil, butirril.

Le sintesi note per la preparazione di 14 β -idrossi-15-ene-17-cheto steroidi presentano notevoli inconvenienti, tali da renderle difficilmente applicabili su scala industriale. Alcune (Sondheimer, F.:

Burstein, S.; Mechoulam, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3209; Afonso, A. *US Pat.* **3,595,883**) si basano sull'ossidazione dei derivati dell'androst-14-en-17-one: la loro utilità pratica è limitata dalla difficoltà di preparazione dei chetoni di partenza β,γ -insaturi. Poco
5 pratica è la sequenza di reazioni per ottenere i 14β -idrossi derivati dall'androst-15-en-17-one descritta da Fetizon et al. (Beloeil, J. C.; Bertranne, M.; Fetizon, M. *Tetrahedron*, **1983**, *23*, 3937): i 14β -idrossi composti si ottengono dopo ripetute sequenze di adsorbimento dei chetoni α,β -insaturi su una colonna di allumina, ossidazione
10 mediante ossigeno, desadsorbimento e riduzione degli idroperossidi risultanti. Wicha et al. (Groszek, G.; Kabat, M. M.; Kurek, A.; Masnyk, M.; Wicha, J. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences*, **1986**, *14*, 313) ossidano l'androst-15-en-17-one con SeO_2 . L'ossido di selenio è però un composto tossico. Neef et al. (Kirsch, G.; Golde, R.;
15 Neef, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4497) descrivono la sintesi del 3β -acetossi- 14β -idrossiandrost-5-en-17-one mediante una sequenza di reazioni basate su una cicloadizione [4+2] con benzil nitroso formiato sui 14,16-dienolacetati steroidici. Questa reazione non è molto economica, visto il costo dei reattivi per preparare il benzil
20 nitroso formiato.

Il procedimento rivendicato con la presente invenzione, riportato nello **Schema 1**, consiste nel trasformare i 15-ene-17-cheto steroidi di formula generale **(II)** nei 14,16-dienolacetati di formula generale **(III)** che vengono successivamente ossidati, mediante ossidanti quali
25 ad es. peracidi, oxone a 14β -idrossi-15-ene-17-cheto steroidi **(I)**.

Schema 1



I vantaggi rispetto ai metodi di sintesi della tecnica nota sono:

(1) trasformazione (II) \longrightarrow (I) senza bisogno di purificare gli intermedi (III):

5 (2) resa e purezza dei 14 β -idrossi-15-ene-17-cheto steroidi superiori a quelle realizzate con le sintesi note;

(3) assenza di reagenti tossici, come l'ossido di selenio, o di sostanze costose, come il benzil nitroso formiato;

(4) possibilita' di condurre preparazioni su larga scala.

10 Esempi preferiti di composti di formula generale (I) della seguente invenzione sono:

3 β ,14 β -diidrossiandrost-15-en-17-one

3 β ,14 β -diidrossi-5 β -androst-15-en-17-one

15 3 β ,14 β -diidrossiandrosta-5,15-dien-17-one

3,14 β -diidrossiestr-15-en-17-one

e i corrispondenti eteri 3 β -metossi, 3 β -etossi, 3 β -*n*-propossi, 3 β -isopropossi, 3 β -*tert*-butildimetilsililossi dei composti riportati sopra;

20 e i corrispondenti esteri 3 β -acetossi, 3 β -propionilossi, 3 β -butirilossi dei composti riportati sopra.

Esempi preferiti di nuovi intermedi di formula generale (III) della seguente invenzione sono inoltre:

25 3 β ,17-diacetossi-5 β -androsta-14,16-diene

3,17-diacetossi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one

3 β -*tert*-butildimetilsililossi-17-acetossi-5 β -androsta-14,16-diene

3 β -*tert*-butildimetilsililossi-17-acetossiandrosta-5,14,16-triene

3-*tert*-butildimetilsililossiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one.

30

La trasformazione (II) \longrightarrow (III) avviene mediante trattamento con isopropenilacetato in presenza di acidi in soluzione di isopropenilacetato o di in un solvente organico inerte non acquoso, quale diossano, tetraidrofurano, cloroformio, cloruro di metilene, piridina, dimetilformammide, benzene o esano a temperature
35 comprese tra temperatura ambiente e refluxo. Gli acidi utilizzati possono essere, ad es., acido solforico o *p*-toluensolfonico. La

trasformazione (III) → (I) avviene mediante trattamento con un ossidante quale acido *m*-cloroperbenzoico, magnesio monoperossifalato, oxone, in un solvente organico inerte quale etanolo, etanolo/H₂O, diossano, diossano/H₂O, tetraidrofurano, 5 cloroformio, cloruro di metilene, piridina, dimetilformammide, benzene o esano a temperature comprese tra temperatura ambiente e reflusso.

I 15-ene-17-cheto steroidi (II), composti di partenza di questo processo, sono noti: 3β-idrossiandrost-15-en-17-one (Back, T. G. et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5685), 3β-idrossi-5β-androst-15-en-17-one (Kabat, M. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1823), 3β-tert-butildimetilsilossi-5β-androst-15-en-17-one (Balogh, V. et al. *Tetrahedron* **1977**, 33, 1321), 3β-idrossiandrosta-5,15-dien-17-one (Reeder, A. Y. et al. *Steroids* **1996**, 61, 74), 3β-tert-butildimetilsilossiandrosta-5,15-dien-17-one (Takahashi, T. et al. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5747), 3-idrossiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (Suzuki, E. et al. *Steroids*, **1995**, 60, 277).

Sono pure noti alcuni dienolacetati (III): 3β,17-diacetossiandrosta-14,16-diene (Nambara, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 2650), 20 3β,17-diacetossiandrosta-5,14,16-triene (Kirsch, G. et al. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4497), 3,17-diacetossiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-one (Bull, J. R. et al. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6347).

Il procedimento della presente invenzione viene ulteriormente illustrato, ma non limitato, dai seguenti esempi.

25

Esempio 1

3β-Acetossi-14β-idrossi-5β-androst-15-en-17-one (I-a)

30 Ad una soluzione di 25 g (67 mmoli) di 3β,17-diacetossi-5β-androsta-14,16-diene (III-a, Prep. 1) in 1.9 L di diossano e 0.38 L di acqua sono stati aggiunti 46.8 g (80.6 mmoli) di sale di magnesio dell'acido monoperossifalico esaidrato all'85%. Dopo 2.5 ore a temperatura ambiente, è stata aggiunta una soluzione 35 satura di sodio solfito fino a reazione negativa alla cartina amido iodurata. Il diossano è stato evaporato e la miscela risultante è stata estratta due volte con etile acetato. Le fasi organiche riunite

sono state lavate con acqua, anidificate su sodio solfato ed evaporate a pressione ridotta. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante colonna di SiO₂ flash usando come eluente cicloesano : etile acetato 9 : 1 a dare 16.9 g di **3β-acetossi-14β-idrossi-5β-androst-15-en-17-one (I-a)** come solido bianco (Wicha, J. et al. *Bull. Pol. Acad. Sci.* **1986**, 34, 313).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.94 (3H, s); 1.11 (3H, s); 2.06 (3H, s); 5.04 (1H, bs); 6.22 (1H, d; J=6Hz); 7.57 (1H, d; J=6Hz).

Esempio 2

3β-tert-Butildimetilsililossi-14β-idrossi-5β-androst-15-en-17-one (I-b)

Il composto (I-b) (16.5 g) è stato ottenuto come solido bianco partendo dal 3β-tert-butildimetilsililossi-17-acetossi-5β-androsta-14,16-diene (III-b, Prep. 2) (25 g) usando la stessa procedura descritta nell' **Esempio 1**.

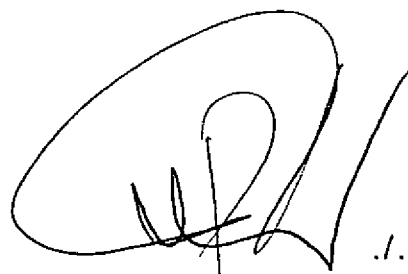
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.03 (6H, s); 0.88 (9H, s); 0.92 (3H, s); 1.11 (3H, s); 4.02 (1H, m); 6.22 (1H, d; J=6Hz); 7.57 (1H, d; J=6Hz).

Esempio 3

3β-Acetossi-14β-idrossiandrost-15-en-17-one (I-c)

Il composto (I-c) (19.2 g) è stato ottenuto come solido bianco partendo dal 3β,17-diacetossiandrosta-14,16-diene (28 g) (Nambara, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 2650) usando la stessa procedura descritta nell' **Esempio 1**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.81 (3H, s); 1.11 (3H, s); 2.04 (3H, s); 4.61-4.72 (1H, m); 6.22 (1H, d; J=6Hz); 7.57 (1H, d; J=6Hz).



Esempio 4

3 β -Acetossi-14 β -idrossiandrosta-5,15-dien-17-one (I-d)

5 Il composto (I-d) (12.2 g) è stato ottenuto come solido bianco partendo dal 3 β ,17-diacetossiandrosta-5,14,16-triene (21 g) (Kirsch, G. et al. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4497) usando la stessa procedura descritta nell' **Esempio 1**.
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 1.03 (3H, s); 1.12 (3H, s); 2.04 (3H, s); 4.52-4.64 (1H, m); 5.48 (1H, bs); 6.28 (1H, d; J=6Hz); 7.64 (1H, d; J=6Hz).

Esempio 5

15 **3 β -tert-Butildimetilsililossi-14 β -idrossiandrosta-5,15-dien-17-one (I-e)**

Il composto (I-e) (14.1 g) è stato ottenuto come solido bianco partendo dal 3 β -tert-butildimetilsililossi-17-acetossiandrosta-20 5,14,16-triene (III-c, **Prep. 3**) (25 g), usando la stessa procedura descritta nell' **Esempio 1**.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.03 (6H, s); 0.91 (9H, s); 0.99 (3H, s); 1.09 (3H, s); 3.39-3.52 (1H, m); 5.41 (1H, bs); 6.28 (1H, d; J=6Hz); 7.64 (1H, d; J=6Hz).

25

Esempio 6

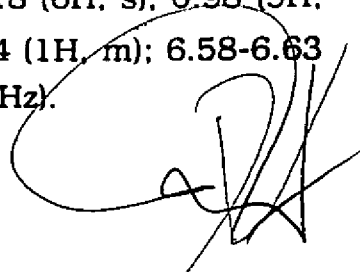
3-tert-Butildimetilsililossi-14 β -idrossiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (I-f)

30

Il composto (I-f) (20.4 g) è stato ottenuto come solido bianco partendo dal 3-tert-butildimetilsililossi-17-acetossi-estra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-one (III-d, **Prep. 4**) (31 g), usando la stessa procedura descritta nell' **Esempio 1**.

35

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.18 (6H, s); 0.98 (9H, s); 1.12 (3H, s); 6.29 (1H, d; J=6Hz); 6.50-6.54 (1H, m); 6.58-6.63 (1H, m); 6.97 (1H, d; J=6.5Hz); 7.40 (1H, d J=6Hz).



Preparazione degli intermedi

5 Preparazione 1

3 β ,17-Diacetossi-5 β -androsta-14,16-diene (III-a)

10 Ad una soluzione di 20 g (69 mmoli) di 3 β -idrossi-5 β -androst-15-en-17-one (Kabat, M. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1823), in 200 ml di isopropenil acetato sono stati aggiunti, in atmosfera di azoto, 2 ml (37.4 mmoli) di acido solforico 97%. Dopo una notte a temperatura ambiente sono stati aggiunti 500 ml di etile acetato e 400 ml di una soluzione satura di sodio bicarbonato. La fase
15 acquosa è stata estratta due volte con etile acetato. Le fasi organiche riunite sono state anidificate su sodio solfato anidro ed evaporate a pressione ridotta a dare 25 g di **3 β ,17-diacetossi-5 β -androsta-14,16-diene (III-a)**.

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 1.04 (3H, s); 1.05 (3H, s); 2.06 (3H, s); 2.22 (3H, s); 5.04 (1H, bs); 5.75 (1H, t; J=2.5Hz); 6.10 (1H, d; J=2.5Hz).

Preparazione 2

25 3 β -tert-Butildimetilsililossi-17-acetossi-5 β -androsta-14,16-diene (III-b)

30 Il composto (III-b) (33.9 g) è stato ottenuto dal 3 β -tert-butildimetilsililossi-5 β -androst-15-en-17-one (31 g, 77 mmoli) (Balogh, V. et al. *Tetrahedron* **1977**, 33, 1321) usando la stessa procedura descritta nella **Preparazione 1**.

35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.05 (6H, s); 0.88 (9H, s); 1.02 (3H, s); 1.05 (3H, s); 2.22 (3H, s); 4.02 (1H, bs); 5.75 (1H, t; J=2.5Hz); 6.10 (1H, d; J=2.5Hz).

Preparazione 3

3 β -tert-Butildimetilsililossi-17-acetossiandrosta-5,14,16-triene

(III-c)

5 Il composto (III-c) (29.5 g) è stato ottenuto dal 3 β -tert-butildimetilsililossiandrosta-5,15-dien-17-one (27 g, 67.4 mmoli) (Takahashi, T. et al. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5747) usando la stessa procedura descritta nella **Preparazione 1**.

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.05 (6H, s); 0.88 (9H, s); 1.07 (3H, s); 1.08 (3H, s); 2.22 (3H, s); 3.42-3.47 (1H, m); 5.42 (1H, bs); 5.75 (1H, t; J=2.5Hz); 6.10 (1H, d; J=2.5Hz).

Preparazione 4

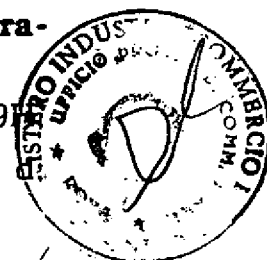
15 3-tert-Butildimetilsililossi-17-acetossiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-one (III-d)

Ad una soluzione di 3-idrossiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (35g, 123.2 mmoli) (Suzuki, E. et al. *Steroids*, **1995**, 60, 277) in 350 ml di dimetilformammide a 0 °C sono stati aggiunti 64.9 g (430.5 mmoli) di tert-butildimetilclorosilano e 60 ml (430.5 mmoli) di trietilammina. Dopo 3 ore sotto agitazione a temperatura ambiente è stata aggiunta acqua: il precipitato è stato filtrato, lavato con 70 ml di etile acetato ed infine essiccato in stufa a pressione ridotta a 50 °C. Sono stati così ottenuti 44.3 g di **3-tert-butildimetilsililossiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one**.

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.18 (6H, s); 0.98 (9H, s); 1.12 (3H, s); 6.10 (1H, dd; J=6Hz, J=3Hz); 6.58-6.68 (2H, m); 7.14 (1H, d; J=6.5Hz); 7.64 (1H, dd; J=6Hz, J=1Hz).

30 3-tert-butildimetilsililossiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (37 g, 93 mmoli) è stato trattato come descritto nella **Preparazione 1** per ottenere 36 g di **3-tert-butildimetilsililossi-17-acetossiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-one (III-d)**.

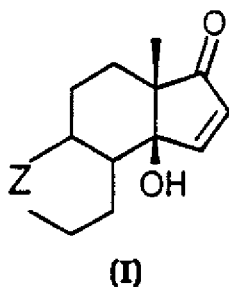
35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm dal TMS): 0.18 (6H, s); 0.98 (9H, s); 1.11 (3H, s); 2.22 (3H, s); 5.86 (1H, t; J=2.5Hz); 6.16 (1H, J=2.5Hz); 6.58-6.68 (2H, m); 7.11-7.17 (1H, d; J=6.5Hz).



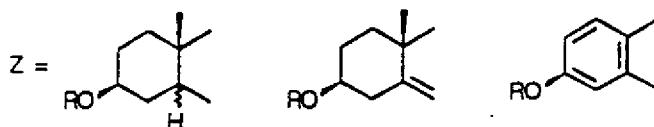
SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA


Rivendicazioni

5 1. Procedimento per la produzione di 14β-idrossi-15-ene-17-cheto steroidi di formula generale (I)



10 dove:

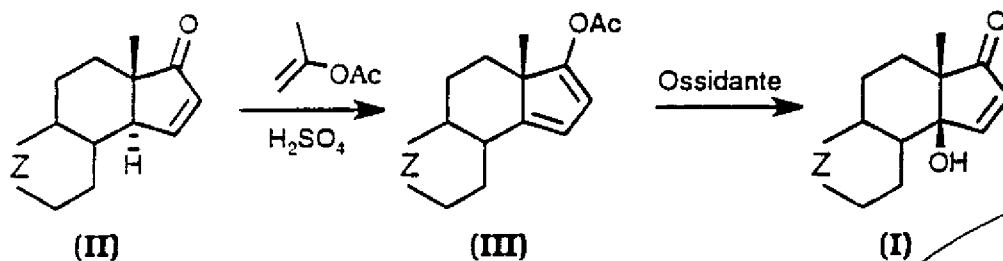


il simbolo  ha significato di configurazione α o β;

15 R rappresenta idrogeno; C1-C6 alchile non sostituito; C2-C6 acile non sostituito o *tert*-butildimetilsilil,

secondo lo **Schema 1**

20 **Schema 1**



25 comprendente gli stadi consistenti nell':

(a) ottenere il dienolacetato (III) da (II) mediante trattamento con isopropenilacetato in presenza di acidi in soluzione di isopropenilacetato o di in un solvente organico inerte non acquoso a temperature comprese tra temperatura ambiente e riflusso;

(b) ossidare (III) per ottenere i 14 β -idrossi-15-ene-17-cheto steroidi (I) mediante trattamento con un ossidante quale acido *m*-cloroperbenzoico, magnesio monoperossifalato, oxone in un solvente organico inerte a temperature comprese tra temperatura ambiente e riflusso.

2. Nuovi intermedi della seguente invenzione: 3 β ,17-diacetossi-5 β -androsta-14,16-diene, 3,17-diacetossi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one, 3 β -*tert*-butildimetilsililossi-17-acetossi-5 β -androsta-14,16-diene, 3 β -*tert*-butildimetilsililossi-17-acetossi- androsta-5,14,16-triene, 3-*tert*-butildimetilsililossiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one.

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

