

# ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902059885A1

Publication Date

20131214

Applicant

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.

Title

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI NITRILI UTILI COME INTERMEDI  
PER LA SINTESI DI MOLECOLE AD ATTIVITA' FARMACOLOGICA

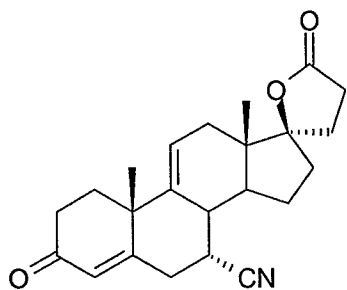
Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

“PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI NITRILI UTILI COME INTERMEDI PER LA SINTESI DI MOLECOLE AD ATTIVITÀ FARMACOLOGICA”

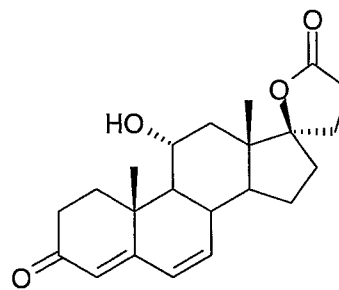
\*\*\*\*\*

### CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo di sintesi degli intermedi 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone e 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,6-dien-21,17-carbolattone (generalmente noto come 11 $\alpha$ -idrossicanrenone), aventi rispettivamente le formule di struttura (I) e (II) sotto riportate:

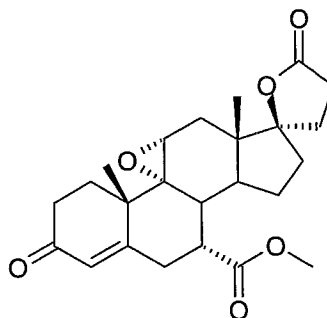


(I)



(II)

che sono utili nella sintesi dell'Eplerenone, avente la seguente formula di struttura:



### STATO DELLA TECNICA

L'Eplerenone è uno steroide sintetico dotato di attività farmacologica come antagonista dell'Aldosterone il cui eccesso nell'organismo umano è legato a situazioni patologiche croniche tra cui l'ipertensione. Questa non è la prima molecola di sintesi dotata di attività anti Aldosterone impiegata nella preparazione di farmaci ma, a differenza dei predecessori, tra cui il più importante è sicuramente lo Spironolattone, presenta una ridotta attività ormonale. Questa caratteristica si traduce in una diminuzione degli effetti collaterali indesiderati sul sistema

endocrino.

L'Eplerenone è descritto nel brevetto US 4.559.332 del 1985. Il processo di sintesi riportato in questo brevetto impiega 20-spirossa-4,6,9(11)-triene-3,21-dione come prodotto di partenza, il quale viene funzionalizzato (cianurazione) in posizione 7 a dare 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone.

Un primo problema di questa sintesi è che il prodotto di partenza, 20-spirossa-4,6,9(11)-triene-3,21-dione, viene preparato secondo quanto descritto in J. Med Chem., 6, 732-735 (1963) con resa di reazione inferiore al 50%, e richiede una purificazione cromatografica su gel di silice.

Inoltre, secondo quanto descritto in US 4.559.332, la cianurazione di 20-spirossa-4,6,9(11)-triene-3,21-dione fornisce come prodotto grezzo di reazione un olio che deve essere cromatografato su gel di silice per ottenere 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone di qualità tale da poter essere impiegato successivamente. Non sono forniti dati quantitativi sul rendimento di reazione, ma il fatto che 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone purificato fonda tra 241 e 243 °C, mentre il prodotto grezzo di reazione è liquido a temperatura ambiente, è sicuro indice di bassa qualità del prodotto e di conseguenza di basse rese in prodotto puro.

L'articolo "Steroidal, Aldosterone antagonists: Increased selectivity of 9 $\alpha$ ,11-epoxy derivatives", J. Grob *et al.*, Helvetica Chimica Acta 80, 566-585 (1997), descrive un processo di preparazione di 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone, che segue una procedura simile a quella descritta in US 4.559.332: in questo caso, dopo filtrazione su gel di silice si ottiene un solido amorfo, quindi ancora certamente con basse rese in prodotto puro.

In ogni caso le basse rese di reazione ed il ricorso a purificazioni cromatografiche su gel di silice dei processi di US 4.559.332 e dell'articolo citato di Helvetica Chimica Acta rendono il processo per l'ottenimento di 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone, e di conseguenza di Eplerenone, di difficile applicabilità industriale.

La domanda di brevetto Italiana MI2005A001832, a nome della Richiedente, supera almeno in parte gli inconvenienti dei processi precedenti; la sintesi descritta in questo documento parte però da 11 $\alpha$ -idrossicanrenone, un prodotto

commercialmente disponibile ma ad un prezzo di acquisto tale che attualmente il costo di questa sintesi risulta non conveniente economicamente a livello industriale.

È dunque sentita l'esigenza di realizzare una via di sintesi dell'Eplerenone con reazioni caratterizzate da alte rese e facilmente realizzabili su scala industriale e che non impieghi 11 $\alpha$ -idrossicanrenone come intermedio chiave.

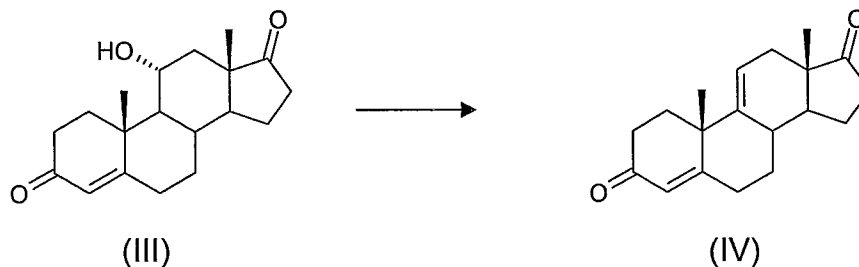
Analogamente, è sentita l'esigenza di poter disporre di una sintesi innovativa dell'11 $\alpha$ -idrossicanrenone che parta da materie prime a basso costo.

### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

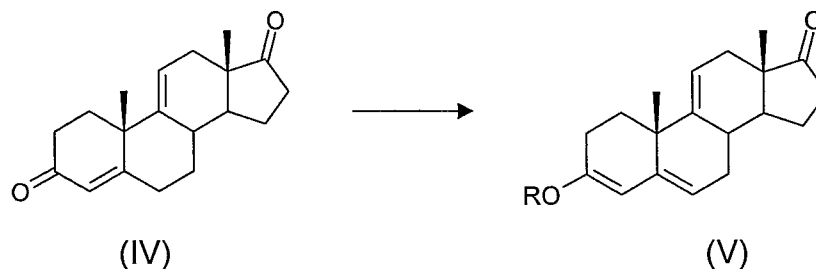
Scopo della presente invenzione è di mettere a disposizione nuove vie di sintesi di intermedi nella preparazione di Eplerenone che sia esente dagli inconvenienti della tecnica nota.

Secondo una prima forma di realizzazione della presente invenzione, questo scopo viene ottenuto con un processo di sintesi di 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone (I), comprendente le seguenti operazioni:

- a) disidratazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) a dare androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV):

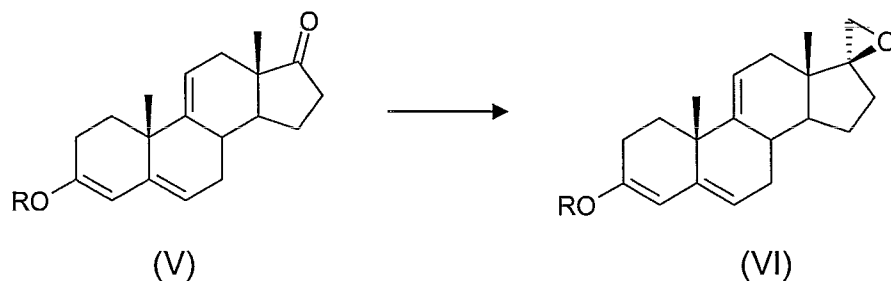


- b) reazione di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV) con un trialchilortoformiato  $\text{HC}(\text{OR})_3$ , in cui il radicale R è un alchile C1-C3, a dare il corrispondente 3-alcossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-one (V):

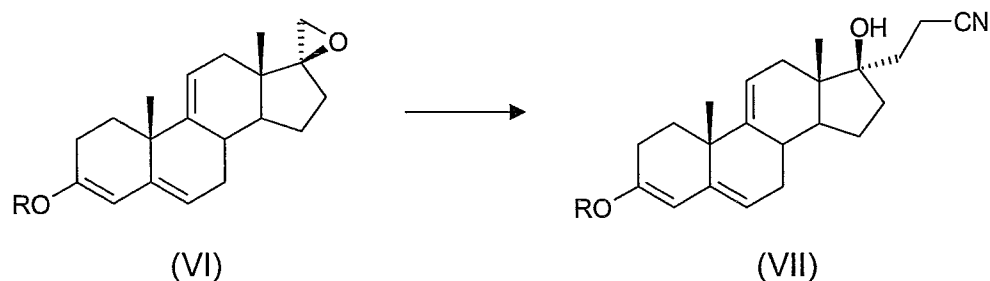


- c) epossidazione del 3-alcossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-one (V) a dare il

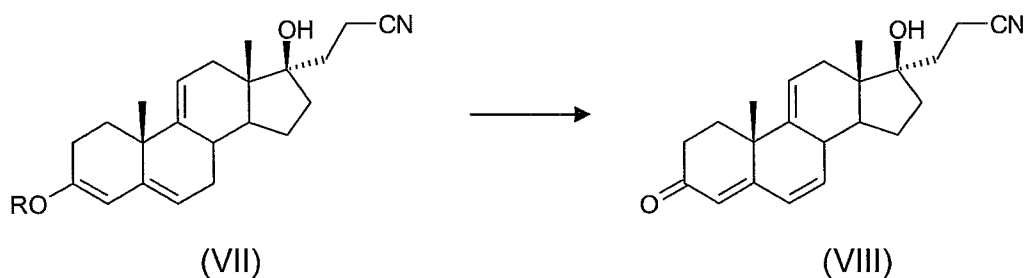
17,20-epossi-3-alcossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI):



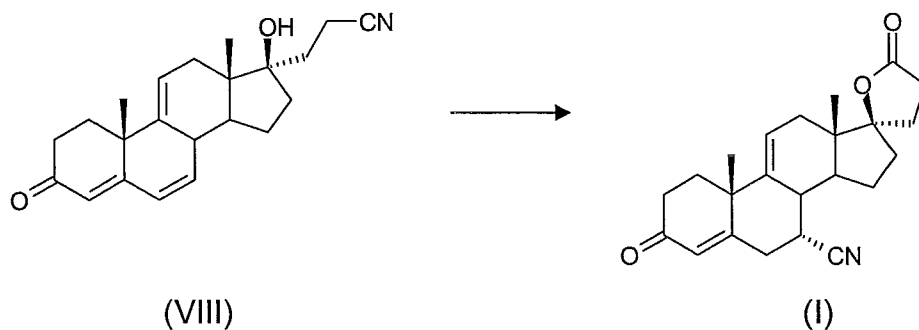
d) alchilazione del 17,20-epossi-3-alcossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI) a dare il 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-alcossipregna-3,5,9(11)-triene (VII):



e) ossidazione del 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-alcossi-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VII) a dare 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-pregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII):

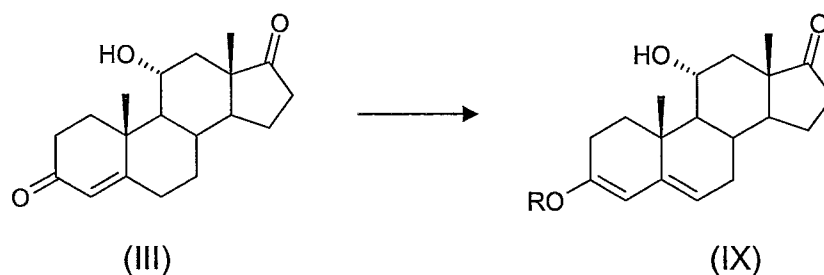


f) cianurazione di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossipregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII) in posizione 7 a dare 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone (I):

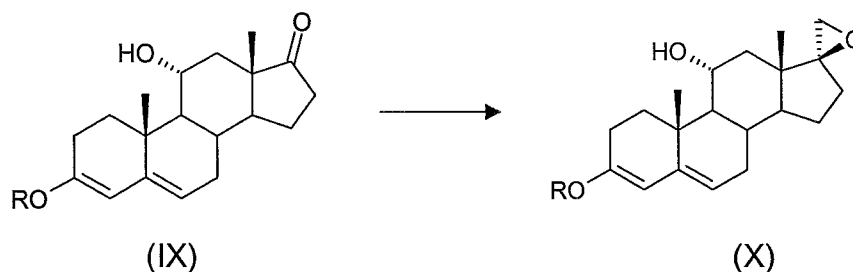


In una seconda forma di realizzazione, l'invenzione riguarda un processo di sintesi di 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,6-dien-21,17-carbolattone (II) (11 $\alpha$ -idrossicanrenone), comprendente le seguenti operazioni:

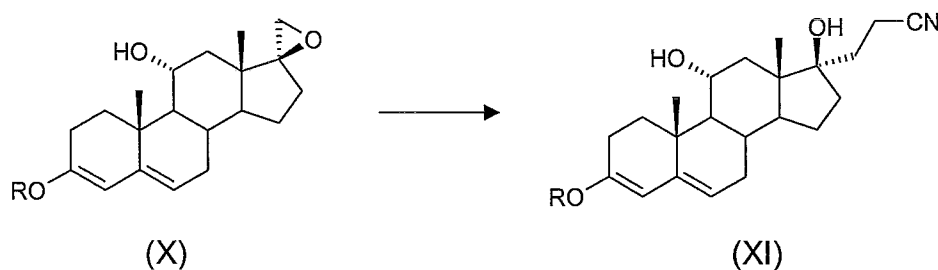
g) reazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) con un trialchilortoformiato HC(OR)<sub>3</sub>, in cui il radicale R è un alchile C1-C3, a dare il corrispondente 3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX):



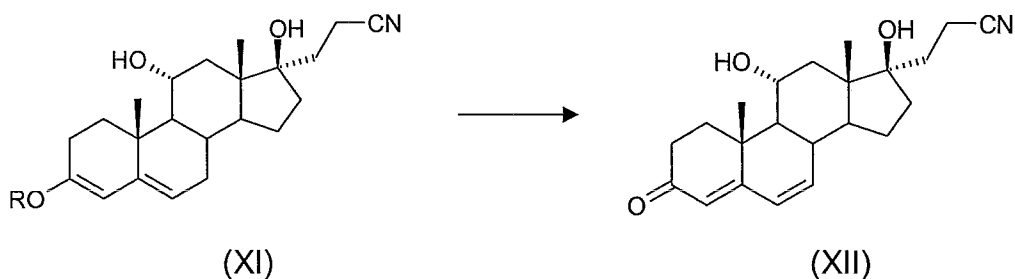
h) epossidazione in posizione 17 del 3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX) a dare il 17,20-eossi-3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X):



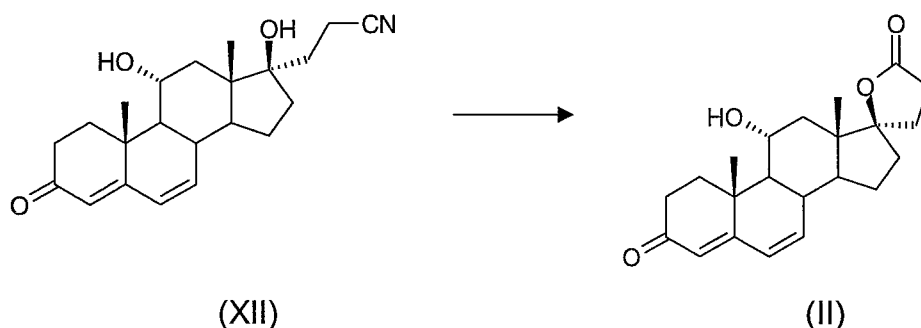
i) alchilazione del 17,20-eossi-3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X) a dare il 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-alcossipregna-3,5-diene (XI):



j) ossidazione del 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-alcossi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (XI) a dare 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossipregna-4,6-dien-3-one (XII):



k) ciclizzazione di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-3-one (XII) in posizione 7 a dare 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolattone (II) (11 $\alpha$ -idrossicanrenone):



Nei composti sopra citati, in cui è presente un gruppo alcossile in posizione 3, detto gruppo è preferibilmente un etossile.

Il composto (I) ottenuto secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione può essere impiegato nelle fasi successive di produzione di Eplerenone in modo convenzionale, come descritto ad esempio in US 4.559.332. In breve, le operazioni di conversione dal composto (I) ad Eplerenone sono:

- l'ossidazione del composto (I) a 7 $\alpha$ -carbossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone via 7 $\alpha$  formil derivato;
- l'alchilazione di 7 $\alpha$ -carbossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone a 7 $\alpha$ -metossicarbonil-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone; e
- l'ossidazione di 7 $\alpha$ -metossicarbonil-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone a 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epossi-7 $\alpha$ -metossicarbonil-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolattone (Eplerenone).

Il composto (II) ottenuto secondo la seconda forma di realizzazione dell'invenzione può essere trasformato in Eplerenone secondo le modalità descritte nella domanda di brevetto MI2005A001832.

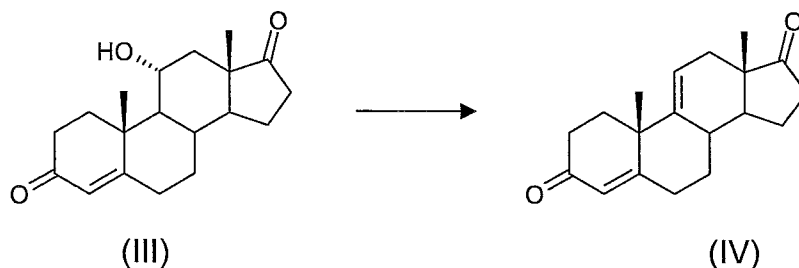
Il entrambe le forme di realizzazione, il processo dell'invenzione è caratterizzato da pochi passaggi di facile applicabilità industriale ed alta resa che impiega reagenti reperibili in commercio al pari del prodotto di partenza, lo steroide 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DEL PROCESSO

Nella descrizione dettagliata che segue, i composti che portano un radicale alcossile nella posizione 3 dello scheletro steroideo vengono sempre esemplificati dal corrispondente composto con gruppo etossile, EtO-, che è il radicale preferito; rimane inteso però che per gli scopi dell'invenzione il radicale alchilico può essere un qualunque radicale C1-C3.

Nella sua prima forma di realizzazione, il processo dell'invenzione è diretto alla preparazione di 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone, composto (I).

Il primo passaggio del processo, operazione a), è la reazione di disidratazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) a dare androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV):



Questa reazione può essere realizzata secondo due modalità alternative.

Secondo una prima possibilità, il composto (III) viene trattato con  $\text{PCl}_5$  in un solvente inerte all'ambiente di reazione, lavorando in ambiente anidro ad una temperatura inferiore a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , preferibilmente a  $-60 < T < -40\text{ }^\circ\text{C}$ .

Il solvente può essere scelto tra metilene cloruro o eteri organici lineari o ciclici, come metiltetraidrofurano (Me-THF), etere etilico, etere metilterbutilico o, preferito, tetraidrofurano (THF).

Alternativamente, il composto (IV) può essere prodotto trattando il composto (III) in modo da funzionalizzare l'ossidrilico in posizione 11 rendendolo un buon gruppo uscente facilmente eliminabile. Allo scopo è possibile impiegare mesilcloruro o tosilcloruro, lavorando in ambiente anidro ad una temperatura

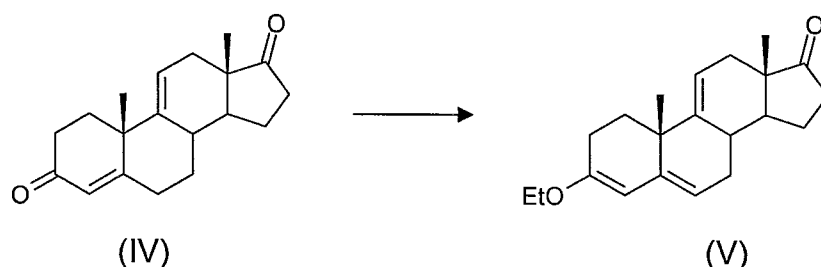


compresa tra  $-5 < T < 40$  °C in presenza di una base che può essere scelta tra piridina, etilammina, collidina o, preferita, trietilammina.

Il solvente può essere scelto tra dimetilformammide, eteri organici lineari o ciclici (come metiltetraidrofurano (Me-THF), etere etilico o etere metilterbutilico) o, preferito, metilene cloruro.

L'eliminazione del gruppo uscente avviene per trattamento a caldo con una miscela composta da acido trifluoroacetico, anidride trifluoroacetica e potassio acetato, operando ad una temperatura compresa tra  $30 < T < 90$  °C; alternativamente, è possibile impiegare una miscela composta da acido formico, potassio formiato ed anidride acetica, operando ad una temperatura compresa tra  $60 < T < 110$  °C; questa seconda miscela è la preferita per gli scopi dell'invenzione.

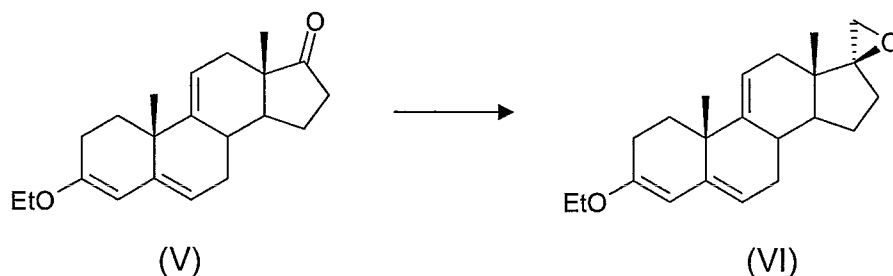
Il secondo passaggio del processo, operazione b), è la reazione di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV) con trietilortoformiato a dare 3-etossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-dione (V):



La reazione viene fatta avvenire in presenza di un acido, che può essere scelto tra acido solforico, acido polifosforico, acido fosforico o, preferito, l'acido paratoluenesolfonico (PTSA).

Il solvente può essere scelto tra metilene cloruro o eteri organici lineari o ciclici, come metiltetraidrofurano (Me-THF), etere etilico, etere metilterbutilico, tetraidrofurano (THF) o, preferito, diossano.

Il terzo passaggio del processo, operazione c), consiste nell'eossidazione nella posizione 17 di 3-etossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-dione (V) a dare 17,20-epossi-3-etossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI):



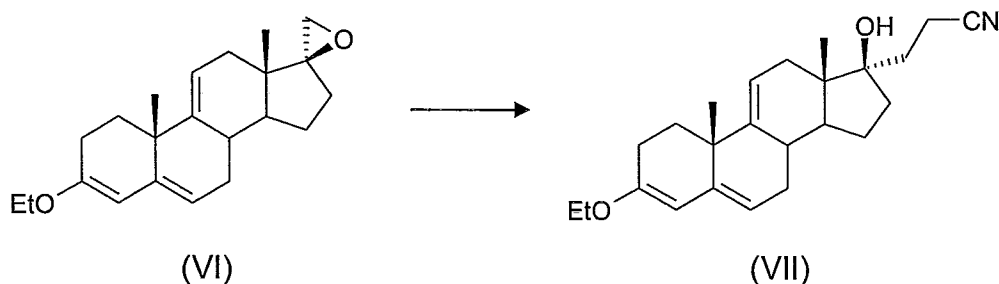
La reazione di epossidazione è realizzata impiegando trimetilsolfossonio ioduro o bromuro in presenza di una base.

La base può essere scelta tra KOH, NaOH, LiOH, KH, LiH, NaH (eventualmente disperso in olio), potassio terbutilato solido, o una soluzione di potassio terbutilato in solvente organico. Preferibilmente si impiega il potassio terbutilato in soluzione di THF.

La temperatura di reazione è compresa tra  $-10$  e  $30$  °C, e preferibilmente tra  $0$  e  $10$  °C.

Il solvente può essere dimetilsolfossido, dimetilformammide, dimetilacetammide, dietiletere, diossano, diglyme, triglyme, tetraidrofurano, metil-tetraidrofurano, acetonitrile o loro miscele; il solvente preferito è dimetilsolfossido (DMSO).

Il quarto passaggio del processo, operazione d), è l'alchilazione di 17,20-epossi-3-etossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI) a dare 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-etossipregna-3,5,9(11)-triene (VII):

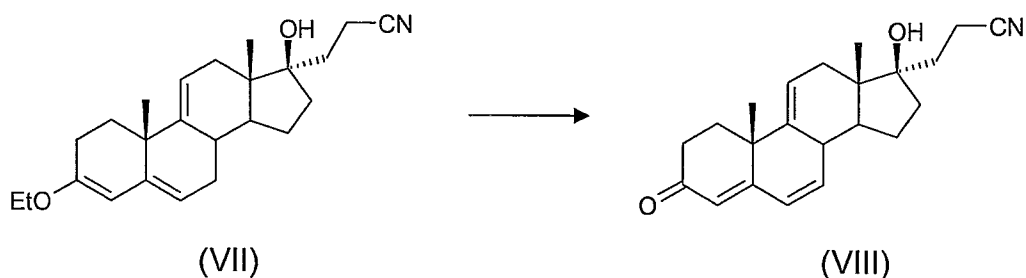


La reazione viene fatta avvenire trattando il composto (VI) con acetonitrile in presenza di una base, ad una temperatura compresa tra  $-30$  e  $-70$  °C, preferibilmente tra  $-40$  e  $-60$  °C.

Come base si può impiegare una soluzione commerciale di metillitio, butillitio ed esillitio in un idrocarburo come esano o in un etere come THF. Preferito è l'uso di esillitio in esano.

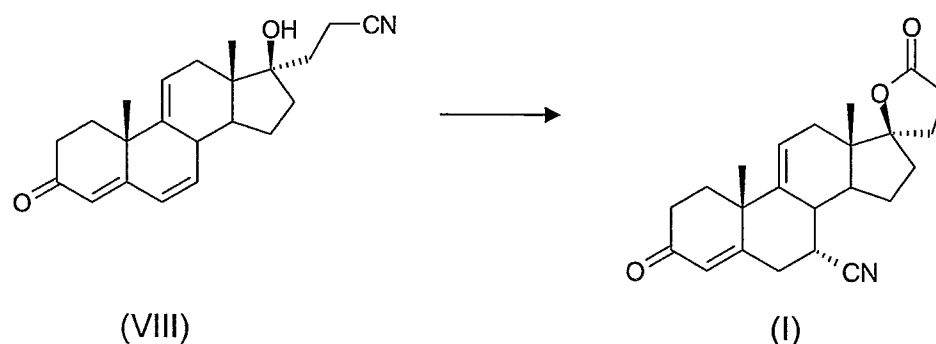
Il solvente di reazione può essere dietilere, diossano, diglyme, triglyme, tetraidrofurano, metil-tetraidrofurano, acetonitrile o loro miscele; il solvente preferito è THF.

Il quinto passaggio del processo, operazione e), consiste nell'ossidazione di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-etossiapregna-3,5,9(11)-triene (VII) a dare 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-pregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII):



La reazione viene fatta avvenire trattando il composto (VII) con cloranile.

Il sesto passaggio del processo, operazione f), è la cianurazione di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-pregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII) in posizione 7 a dare 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone (I):



La reazione di cianurazione è realizzata trattando il composto (VIII) con dietilalluminio cianuro; questo reagente chiave per l'introduzione del gruppo  $-C=N$  nella posizione 7 dello struttura steroidica, può essere preparato prima dell'uso, per esempio secondo la procedura descritta nella domanda di brevetto DE 3430019 A1; in alternativa, il dietilalluminio cianuro può essere impiegato in forma di una sua soluzione in toluene (commercialmente disponibile).

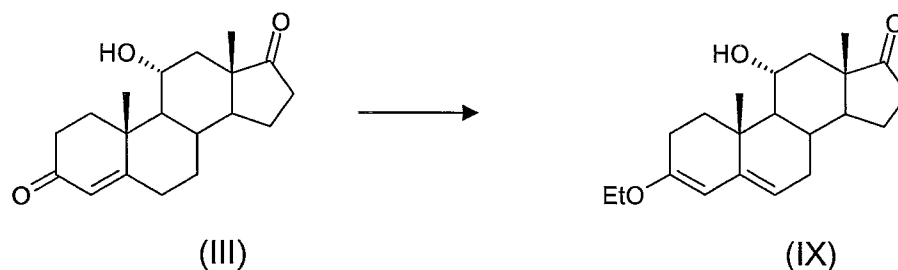
Il solvente di reazione è scelto tra i solventi inerti nelle condizioni di reazione puri o in miscela tra loro, in ambiente anidro ed in atmosfera inerte, ad una temperatura compresa tra il punto di congelamento e la temperatura di ebollizione del solvente impiegato.

Solventi adatti agli scopi dell'invenzione sono toluene, xilene, THF, metil-THF, diossano, etere etilico, metiltertbutiletere, isopropile acetato, etile acetato, diclorometano e cloroformio, e la temperatura di reazione è generalmente compresa tra 15 e 80 °C. Preferibilmente si opera con toluene come solvente, ad una temperatura compresa tra 30 e 60 °C, per un periodo compreso tra 1 e 8 h.

Il composto (I) così ottenuto può essere purificato per cristallizzazione da solvente organico; Il solvente di cristallizzazione è scelto tra metanolo, etanolo, isopropanolo, diossano, diisopropiletere, dietiletere, toluene, metilene cloruro, isopropile acetato, etile acetato o loro miscele.

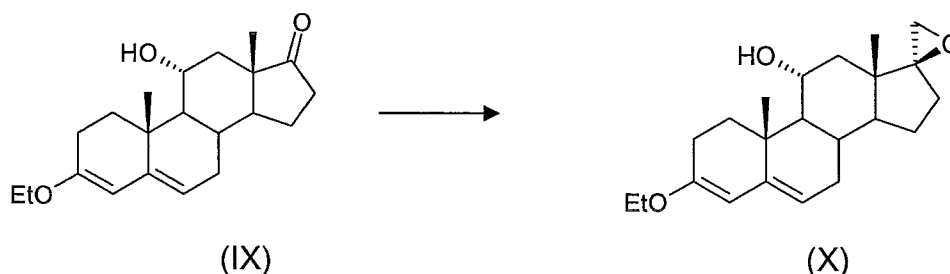
Nella sua seconda forma di realizzazione, il processo dell'invenzione è diretto alla preparazione di 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,6-dien-21,17-carbolattone o 11 $\alpha$ -idrossicanrenone, composto (II) riportato in precedenza.

Il primo passaggio di questa forma di realizzazione, operazione g), è la reazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) con trietilortoformiato a dare 3-etossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX):



La reazione viene effettuata in presenza di un acido.

Il secondo passaggio, operazione h), consiste nell'eossidazione in posizione 17 di 3-etossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX) a dare 17,20-eossi-3-etossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X):



Questa reazione è realizzata impiegando trimetilsolfosonio ioduro o bromuro in presenza di una base, che può essere scelta tra KOH, NaOH,

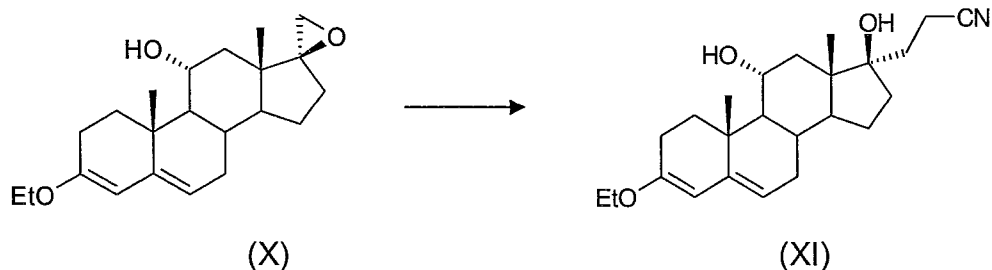
LiOH, KH, LiH, NaH (eventualmente disperso in olio), potassio terbutilato solido, o, preferibilmente, una soluzione di potassio terbutilato in THF.

La temperatura di reazione è compresa tra -10 e 30 °C, preferibilmente tra 0 e 10 °C.

Il solvente può essere dimetilsolfossido, dimetilformammide, dimetilacetammide, dietilere, diossano, diglyme, triglyme, tetraidrofurano, acetonitrile puri o in miscela tra loro. Preferibilmente si impiega dimetilsolfossido (DMSO).

Il tempo di reazione è compreso tra 1 e 4 ore, preferibilmente tra 1,5 e 3 ore.

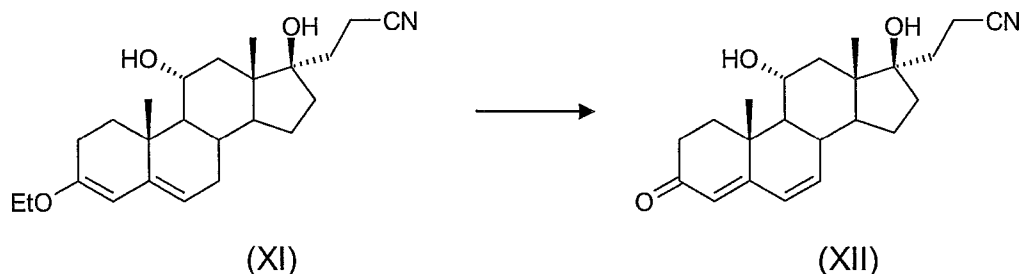
Il terzo passaggio, operazione i), è l'alchilazione di 17,20-epossi-3-etossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X) con acetonitrile a dare 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-etossipregna-3,5-diene (XI):



La reazione viene fatta avvenire in presenza di una base, ad una temperatura compresa tra -30 e -70 °C, preferibilmente tra -40 e -60 °C.

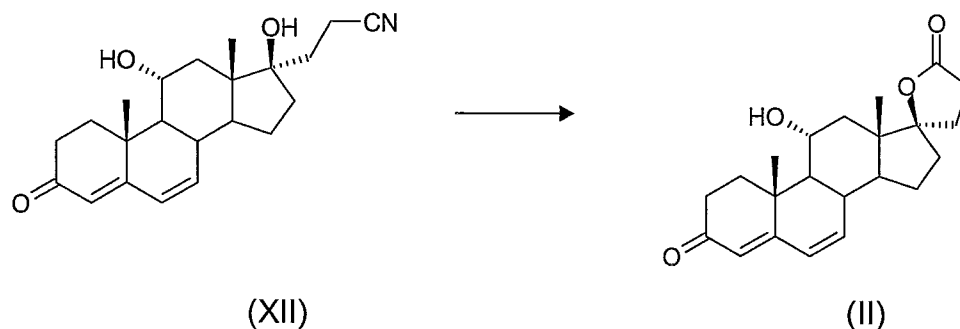
Basi adatte per la realizzazione di questa operazione sono le soluzioni commerciali di metillitio, butillitio ed esillitio in un idrocarburo come esano o in un etere come THF. Preferibilmente si usa esillitio in THF.

Il quarto passaggio, operazione j), è l'ossidazione di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-etossipregna-3,5-diene (XI) a dare 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossipregna-4,6-dien-3-one (XII):



La reazione viene realizzata trattando il composto (XI) con cloranile.

Il quinto ed ultimo passaggio di questa forma di realizzazione del processo dell'invenzione, operazione k), è la ciclizzazione di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossipregna-4,6-dien-3-one (XII) a dare 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolattone (II) (11 $\alpha$ -idrossicanrenone):



La reazione di ciclizzazione avviene per trattamento con basi come NaOH, KOH, potassio carbonato e sodio carbonato seguito da trattamento con acidi come acido cloridrico, bromidrico e solforico.

L'invenzione verrà ulteriormente illustrata per mezzo degli esempi che seguono.

I dati analitici riportati negli esempi sono stati ottenuti nelle seguenti condizioni:

- spettri NMR registrati su campioni sciolti in  $\text{CDCl}_3$ ;
- spettri di massa ottenuti per ionizzazione chimica; il valore numerico m/e dei picchi registrati è incrementato di una unità come conseguenza della tecnica di ionizzazione impiegata;
- spettri IR registrati in KBr.

I reattivi ed i solventi impiegati, ove non espressamente indicato, sono reperibili commercialmente dai comuni fornitori di reagenti per laboratorio come Aldrich, Sigma e Fluka o equivalenti.

A meno che non sia diversamente specificato, tutte le concentrazioni percentuali riportate negli esempi sono percentuali in peso.

#### ESEMPIO 1

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione a) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, disidratazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) a dare androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV).

A temperatura ambiente si sospendono sotto azoto 50,0 g di 11 $\alpha$ -idrossi-4-

androstene-3,17 dione (III) in 2000 mL di THF ottenendo la quasi totale dissoluzione; si raffredda a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  e si aggiungono 43,0 g di fosforo pentacloruro,  $\text{PCl}_5$ . Si mantiene la soluzione sotto agitazione a questa temperatura per 40 min.

Si osserva la scomparsa del dichetone tramite TLC.

La reazione viene spenta versando la miscela di reazione in una miscela di acqua, ghiaccio e acetato di isopropile (iPrOAc).

Si separano le fasi, si riestrae la fase acquosa con iPrOAc e si lavano le fasi organiche riunite con soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato e poi con acqua.

Si concentra la fase organica a piccolo volume, si raffredda in ghiaccio e si filtra il solido, ottenendo in due getti 38 g di solido giallino che viene ricristallizzato da alcol metilico, ottenendo, dopo essiccamento a pressione ridotta, 34 g di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV). 11 $\alpha$ -idrossi-4-androstene-3,17 dione (III),  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ , ha peso formula 302, androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV),  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ , ha peso formula 284.

#### Analisi:

Massa (CI):  $M_{++1} = 303$ ;  $M_{++1} - \text{H}_2\text{O} = 285$ .

#### ESEMPIO 2

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione a) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle dell'Esempio 1.

A temperatura ambiente si sospendono sotto azoto 10,0 g di 11 $\alpha$ -idrossi-4-androstene-3,17 dione (III) in 200 mL di diclorometano ottenendo la quasi totale dissoluzione; si raffredda a  $0 < T < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  e si aggiungono 16 mL di trietilammina (TEA) e 7 mL di metansolfonilcloruro (MsCl). Si mantiene la soluzione sotto agitazione a  $20 < T < 25\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 1 h.

Si osserva la scomparsa del dichetone tramite TLC.

La reazione viene spenta versando la miscela di reazione in acqua.

Si separano le fasi, si riestrae la fase acquosa con diclorometano e si lavano con acqua le fasi organiche riunite.

Si concentra la fase organica a piccolo volume ottenendo 15,5 g di 11 $\alpha$ -mesilossiandrosta-4-en-3,17-dione.

7,5 g di 11 $\alpha$ -mesilossiandrosta-4-en-3,17-dione vengono aggiunti ad una soluzione di acido trifluoroacetico (34 mL), anidride trifluoroacetica (6,4 mL) e potassio carbonato (1,94 g) a  $35 < T < 40$  °C.

Si porta la temperatura a 75 °C per 2,5 h, osservando tramite TLC la scomparsa del mesilato.

Si raffredda a  $0 < T < 5$  °C, si aggiungono 250 mL di soluzione acquosa 2 M di NaOH e si estrae con isopropile acetato (100 mL per tre volte).

La fase organica, lavata con acqua, viene concentrata a P ridotta.

Il prodotto grezzo spappolato in isopropil etere (20 mL) fornisce, dopo filtrazione ed essiccamento a pressione ridotta, 4,7 g di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV).

### ESEMPIO 3

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione a) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle degli Esempio 1 e 2.

7,5 g di 11 $\alpha$ -mesilossiandrosta-4-en-3,17-dione vengono aggiunti ad una soluzione di acido formico (79 mL), anidride acetica (92 mL) e potassio formiato (1,86 g) a  $70 < T < 75$  °C.

Si porta la temperatura a  $95 < T < 100$  °C per 2,5 h, osservando tramite TLC la scomparsa del mesilato.

Si raffredda a  $0 < T < 5$  °C, si aggiungono prima 250 mL di soluzione acquosa 2 M di NaOH quindi si porta a  $10 < \text{pH} < 11$  con una soluzione acquosa NaOH al 30% in peso.

Dopo filtrazione ed essiccamento a pressione ridotta, si ottengono 3,52 g di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV).

### ESEMPIO 4

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione b) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, reazione di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV) con trietilortoformiato a dare 3-etossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-dione (V).

A temperatura ambiente si sospendono sotto azoto 34 g di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV) in 1200 mL di diossano.



Si aggiungono 80 mL di trietilortoformiato e 3,2 g di acido para-toluensolfonico (pTSA).

Lo sterioide va in soluzione e dopo 6,5 ore si osserva con prova TLC la scomparsa del dichetone.

Si spegne la reazione con 10 ml di trietilammina, si versa in 1500 ml di acqua e ghiaccio e si lascia sotto agitazione per 1h.

Il solido viene filtrato e seccato in stufa per 16 h a 35 °C.

Si ottengono 35,25 g di 3-etossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-dione (V), di formula bruta  $C_{21}H_{28}O_2$  e peso formula pari a 312.

#### Analisi:

Massa (CI):  $M_{++1} = 313$ .

#### ESEMPIO 5

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione c) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, epossidazione nella posizione 17 di 3-etossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-one (V) a dare 17,20-eossi-3-etossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI):

Si sospende sotto azoto 1 g di 3-etossiandrosta-3,5,9(11)-triene-17-one (V) in 74 mL di THF, si raffredda a 0/5 °C, si aggiunge ad una soluzione di trimetilsolfonio ioduro (1,33 g) in DMSO (4 ml).

Si gocciolano 8 ml di una soluzione 1 M di potassio terbutossido.

Si lascia reagire a  $T < 10$  °C per 1h.

Si osserva la scomparsa del chetone mediante TLC.

Si aggiungono 40 mL di acqua.

Il prodotto viene estratto con MTBE (150 ml) e concentrato a pressione ridotta, ottenendo 1,2 g di 17,20-eossi-3-etossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI), di formula bruta  $C_{22}H_{30}O_2$  e peso formula pari a 326.

#### Analisi

Massa (CI):  $M_{++1} = 327$

#### ESEMPIO 6

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione c) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle dell'Esempio 5.

Si sospendono sotto azoto 49,5 g di trimetilsolfonio ioduro in 96 ml di DMF.

Si raffredda a 0/5 °C e si aggiungono 9,7 g di NaH al 60%.

Si agita per circa 10 minuti quindi si aggiungono 32 g di 3-etossiandrosta-3,5,9(11)-triene-17-one (V).

Si lascia in agitazione per 6 h a  $20 < T < 25$  °C.

A reazione terminata (verificata tramite TLC) si aggiungono 5 mL di acqua.

Si versa il tutto in 1 L di acqua (si separa un solido in sospensione) e si estrae con TBME (500 ml per tre volte).

Si lava la fase organica con acqua-NaCl satura (300 mL).

Si concentra a pressione ridotta la fase organica ad olio che cristallizza per aggiunta di metanolo.

Si filtra e si secca il solido a P ridotta e  $T = 35$  °C per 16 h.

Si ottengono 26,3 g di 17,20-eossi-3-etossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI).

#### ESEMPIO 7

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione d) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, alchilazione di 17,20-eossi-3-etossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI) a dare 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-etossipregna-3,5,9(11)-triene (VII).

Si gocciola a temperatura compresa tra -50 e -40 °C e sotto azoto una soluzione di acetonitrile (12,8 mL) in THF (15mL) su una soluzione di esillitio 2,3 N in esano (121 mL) in THF (600 mL).

Si agita la sospensione risultante a -40 °C per 15 minuti quindi si aggiunge lentamente una soluzione formata da 26,0 g di 17,20-eossi-3-etossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI) disciolti in 30 mL di THF.

Dopo 2 h si osserva la scomparsa dell'eossido tramite TLC.

Si spegne la reazione aggiungendo tramite un gocciolatore una soluzione di AcOH (16 mL) in THF (32 mL).

Si lascia salire la temperatura a circa 20/25 °C, si aggiungono 2000 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (500 ml per tre volte).

Le fasi organiche vengono lavate con acqua (400 mL) e concentrate a secco a pressione ridotta.

Il residuo ottenuto viene triturato con 50 mL di MTBE ottenendo, dopo filtrazione ed essiccamento, 17,44 g di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-etossipregna-3,5,9(11)-triene (VII), di formula bruta  $C_{24}H_{33}NO_2$  e peso formula pari a 367.

Analisi:

Massa (CI):  $M_{++1} = 368$ ;  $M_{++1} - H_2O = 350$ ;  $M_{++1} - CH_3CH_2OH = 322$ ;  
 $M_{++1} - CH_3CH_2OH - NH_3 = 305$ .

ESEMPIO 8

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione e) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, ossidazione di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-etossipregna-3,5,9(11)-triene (VII) a dare 21-ciano-17 $\beta$ -idrossipregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII).

Si sciolgono al riparo dalla luce a  $20 < T < 25$  °C 16,81 g di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-etossipregna-3,5,9(11)-triene (VII) in 250 mL di acetone, si aggiungono 13 mL di acqua e 11,21 g di cloranile.

Dopo 1 h di agitazione si osserva tramite TLC la totale scomparsa del composto di partenza.

Si spegne la reazione gocciolando a 0 °C una soluzione acquosa di sodio metabisolfito 10% (160 mL) e una soluzione al 10% di bicarbonato (1700 mL).

Si aggiungono 500 mL di iPrOAc e si separano le fasi.

Le fasi acquose vengono estratte con iPrOAc (500 mL per due volte) quindi le fasi organiche riunite sono lavate con acqua (300 mL).

Dopo eliminazione del solvente a pressione ridotta si ottengono 15,84g di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossipregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII), di formula bruta  $C_{22}H_{27}NO_2$  e peso formula pari a 337.

Analisi:

Massa (CI):  $M_{++1} = 338$ ;  $M_{++1} - NH_3 = 321$ ;  $M_{++1} - NH_3 - H_2O = 303$ .

ESEMPIO 9

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione f) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, cianurazione di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossipregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII) in posizione 7 a dare 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregna-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone (I).

Si sospendono sotto azoto 0,7 g di 21-ciano-17 $\beta$ -idrossipregna-4,6,9(11)-

triene-3-one (VIII) in toluene (10 mL) scaldando a 40 °C per avere dissoluzione.

Si gocciola la soluzione di dietilalluminio cianuro (1 N in toluene, 5 ml, Aldrich) e si scalda a 60-70 °C per 3 h.

Si osserva tramite TLC la scomparsa del composto di partenza.

Si raffredda e si spegne con una soluzione acquosa, di NaOH 1 M (20 mL), lasciando in agitazione per 16 h.

Si filtra su büchner per eliminare l'interfase, si separano le fasi e si estrae con iPrOAc la fase acquosa.

Si concentra la fase organica sotto pressione ridotta, si riprende con acetone (20 ml) il residuo e si acidifica con HCl 3N (10 ml) .

Si lascia in agitazione e si nota la formazione del prodotto desiderato in TLC.

Si aggiunge acqua (50 mL) e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte), si lavano le fasi organiche riunite con soluzione acquosa di bicarbonato al 5%.

Si concentra la fase organica a pressione ridotta, ottenendo 0,8 g di olio scuro, che ripreso con metanolo cristallizza.

Dopo filtrazione ed essiccamento si ottengono 0,5 g di 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone (I) di formula bruta C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> e peso formula pari a 365.

#### Analisi:

Si registra lo spettro NMR (CDCl<sub>3</sub>), che coincide con i dati di letteratura.

Massa (CI): M<sup>++1</sup> = 366; M<sup>++1</sup> - H<sub>2</sub>O = 348.

Spettro IR (KBr): 2235 cm<sup>-1</sup> (stretching C=N), 1774 cm<sup>-1</sup> (stretching C=O lattone), 1676 cm<sup>-1</sup> (stretching C=O coniugato con C=C), 1618 cm<sup>-1</sup> (stretching C=C coniugato con C=O).

#### ESEMPIO 10

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione f) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle dell'Esempio 9.

Si sospende sotto azoto a 25 °C 1 g di intermedio (VIII) in toluene (15 mL), si aggiunge il dietilalluminio cianuro (7 mL di soluzione 1 N in toluene) e si scalda a 50 °C per 2,5 h.

Si osserva tramite TLC la totale scomparsa del composto di partenza.

Si raffredda a T 20-25 °C, si aggiungono 25 mL di NaOH 1 M e si agita per 1 h.

Si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (70 mL per tre volte) lavando la fase organica con acqua (50 mL).

Si concentra la fase organica a pressione ridotta.

Il prodotto viene ripreso con 20 mL di acetone e 10 mL di HCl 3 M e si agita a T 20-25 °C per 1 h.

Si rileva tramite TLC la formazione del prodotto desiderato.

Si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (70 mL per tre volte) lavando la fase organica con acqua (50 mL).

Si concentra a pressione ridotta ottenendo 670 mg del carbolattone (I) desiderato.

#### ESEMPIO 11

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione f) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle degli Esempi 9 e 10.

Si sospendono sotto azoto a 25 °C 0,5 g di intermedio (VIII) in THF (7,1 mL), si aggiunge il dietilalluminio cianuro (3,5 mL di soluzione 1 N in toluene) e si scalda a 50 °C per 2,5 h.

Si osserva totale scomparsa del composto di partenza tramite TLC.

Si raffredda a T 20-25 °C e si aggiungono 20 mL di NaOH 1 M.

Si agita per 1 h T 20-25 °C, si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte).

Dopo lavaggio con acqua, si concentra la fase organica a pressione ridotta.

Il prodotto viene ripreso con 20 mL di acetone e 10 ml di HCl 3 M.

Si agita a T 20-25 °C per 1 h seguendo per TLC la formazione del prodotto desiderato.

Si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte).

Si lava la fase organica con acqua (50 mL) e si concentra la fase organica a pressione ridotta.

Si ottengono 210 mg di prodotto desiderato (I).

#### ESEMPIO 12

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione f) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle degli Esempi 9-11.

Si sospendono sotto azoto a 25 °C 0,5 g di intermedio (VIII) in diossano (7 mL), si aggiunge il dietilalluminio cianuro (3,5 mL, soluzione 1 N in toluene) e si scalda a 50 °C per 1,5 h.

Si osserva totale scomparsa del composto di partenza tramite TLC.

Si raffredda a T 20-25 °C, si aggiungono 10 mL di NaOH 1 M e si agita per 1 h.

Si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte) lavando la fase organica con acqua (50 mL).

Si concentra a pressione ridotta.

Il prodotto viene ripreso con 20 mL di acetone e 10 di HCl 3 M, si agita a T 20-25 °C per 1 h.

Si osserva tramite TLC la formazione del prodotto desiderato.

Si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte) lavando la fase organica con acqua (50 mL).

Si concentra la fase organica a pressione ridotta ottenendo 390 mg di prodotto desiderato (I).

### ESEMPIO 13

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione f) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle degli Esempi 9-12.

Si sospendono sotto azoto a 25 °C 0,5 g di intermedio (VIII) in iPrOAc (7 mL), e si aggiunge il dietilalluminio cianuro (3,5 mL di soluzione 1 N in toluene).

Si scalda a 50 °C per 1,5 h.

Si osserva totale scomparsa del composto di partenza tramite TLC.

Si raffredda a T 20-25 °C, si aggiungono 10 mL di NaOH 1 M e si agita per 1 h.

Si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte) lavando la fase organica con acqua (50 mL).

Si concentra a pressione ridotta.

Il prodotto viene ripreso con 20 mL di acetone e 10 mL di HCl 3 M e si agita a T 20-25 °C per 1h.

Si osserva tramite TLC la formazione del prodotto desiderato.

Si aggiungono 10 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte) lavando la fase organica con acqua (50 mL).

Si concentra a pressione ridotta ottenendo 410 mg di prodotto desiderato (I).

#### ESEMPIO 14

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione f) del processo secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione, in condizioni differenti da quelle degli Esempi 9-13.

Si sospendono sotto azoto a T = 20-25 °C 0,5 g (1,5 mmol) di intermedio (VIII) in toluene (5 mL) e sotto agitazione si aggiungono 5 mL di una soluzione 1 M in toluene di dietilalluminio cianuro, ottenendo una sospensione agitata.

Dopo 4 h, tramite TLC si osserva la scomparsa del composto di partenza, intermedio (VIII).

Si spegne con una soluzione acquosa di NaOH 1 M (20 mL), lasciando in agitazione per 16 h.

Si aggiunge DCM (20 mL), si separano le fasi e si estrae con DCM la fase acquosa.

Si concentra la fase organica a pressione ridotta, si riprende il residuo con acetone e si acidifica con HCl 3 N.

Si lascia in agitazione e si osserva con TLC la formazione del prodotto desiderato (I).

Si aggiunge acqua (50 mL) e si estrae con iPrOAc (50 mL per tre volte), si lavano le fasi organiche riunite con bicarbonato e acqua e si concentra a pressione ridotta.

Dopo cristallizzazione da metanolo si ottengono 0,3 g di prodotto (I).

#### ESEMPIO 15

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione g) del processo secondo la seconda forma di realizzazione dell'invenzione, reazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) con trietilortoformiato a dare 3-etossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX).

A temperatura ambiente si sospendono sotto azoto 100,0 g di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) in 3500 mL di diossano.

Si aggiungono 165 mL di trietilortoformiato e 6,3 di pTSA.

Lo steroide va in soluzione e dopo 24 ore di agitazione a T = 20-25 °C si osserva tramite TLC la scomparsa del prodotto di partenza (III).

Si spegne con 20 mL di trietilammina e si distillano 1800 mL di solvente a P ridotta.

Si versa in 1500 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (1000 mL per tre volte).

Si concentrano le fasi organiche e si aggiungono 200 mL di iPr<sub>2</sub>O.

Si agita a T = 20-25 °C e si filtra il solido precipitato.

Si essicca sotto vuoto a T = 25-30 °C per 6 h, ottenendo 90,55 g di 3-etossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX), composto di formula bruta C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> e peso formula 330.

#### Analisi:

Massa (CI): M<sup>++1</sup> = 331; M<sup>++1</sup> - H<sub>2</sub>O = 313.

IR (KBr): 1735 cm<sup>-1</sup> (stretching C=O in posizione 17).

#### ESEMPIO 16

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione h) del processo secondo la seconda forma di realizzazione dell'invenzione, epossidazione in posizione 17 di 3-etossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX) a dare 17,20-eossi-3-etossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X).

Si sospendono sotto azoto 10 g di 3-etossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5-dien-17-one (IX) in 40 mL di THF, si raffredda a 0-5 °C.

Sotto agitazione si aggiungono una soluzione di trimetilsolfonio ioduro (15 g) in 40 ml di DMSO (leggere esotermia) e una soluzione 1 M di potassio terbutossido (121 mL).

Si agita 2 h a 0-5 °C; si osserva la scomparsa del chetone mediante TLC.

Si spegne con 6,6 mL di acido acetico mantenendo la temperatura sotto i 10 °C.

Si separa al fase organica e la fase acquose viene estratta con iPrOAc (150 mL per due volte).

Le fasi organiche riunite si lavano con 150 mL di soluzione acquosa satura di



NaHCO<sub>3</sub>.

Si concentra a pressione ridotta si ottengono 10,12 g di 17,20-epossi-3-etossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X).

Lo spettro IR del campione, registrato in pastiglia di KBr, non mostra più la banda a 1735 cm<sup>-1</sup> (stretching C=O posizione 17).

#### ESEMPIO 17

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione i) del processo secondo la seconda forma di realizzazione dell'invenzione, alchilazione di 17,20-epossi-3-etossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X) a dare 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-etossipregna-3,5-diene (XI).

Sotto azoto e mantenendo la temperatura tra -50 e -40 °C, si mescolano una soluzione di acetonitrile (2,7 mL) in THF (4 mL) e una soluzione di esillitio (44 mL, 2,3 N in esano) in THF (120 mL); si nota forte esotermia.

Si agita la sospensione risultante a T = -40 °C per 15 minuti e si aggiungono 4,5 g di intermedio (X) sciolti in 11 mL di THF; dopo 2 h di agitazione si aggiunge una nuova porzione di reagente equivalente alla precedente.

Si agita la sospensione risultante a T = -40 °C per 15 minuti verificando la scomparsa dell'epossido (X) tramite TLC.

Si spegne gocciolando una soluzione di AcOH (6 mL) in THF (6 mL). Si lascia salire la temperatura a T = 20-25 °C, si aggiungono 350 mL di acqua e si estrae con iPrOAc (100 mL per tre volte).

Le fasi organiche vengono lavate con 100 mL di acqua e seccate a pressione ridotta, ottenendo 6,48 g di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-etossipregna-3,5-diene (XI), composto di formula bruta C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub> e peso formula 385.

#### Analisi:

Massa (Cl): M<sup>++1</sup> = 386; M<sup>++1</sup> - H<sub>2</sub>O = 368; M<sup>++1</sup> - H<sub>2</sub>O - NH<sub>3</sub> = 351.

#### ESEMPIO 18

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione j) del processo secondo la seconda forma di realizzazione dell'invenzione, ossidazione di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-etossipregna-3,5-diene (XI) a dare 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossipregna-4,6-dien-3-one (XII).

Si sciolgono a T = 20-25 °C 5,83g di intermedio (XI) in 88 mL di acetone. Si

aggiungono, sotto agitazione, 4,4 mL di acqua e 3,4 g di cloranile. Dopo 2 h si osserva tramite TLC la scomparsa del composto di partenza.

Si spegne gocciolando una soluzione acquosa al 10% di sodio metabisolfito (55 mL) e poi una soluzione satura di sodio bicarbonato (540 mL).

Si aggiungono 100 mL di iPrOAc e si separano le fasi.

Le fasi acquose vengono estratte con iPrOAc (100 mL per due volte).

Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua (100 mL) e concentrate a pressione ridotta, ottenendo 4,78 g di intermedio (XII) grezzo.

Il prodotto grezzo viene tritato con 15 mL di TBME ottenendo, dopo essiccamento a  $T = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$  e pressione ridotta, 3,55 g di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossipregna-4,6-dien-3-one (XII), composto di formula bruta  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  e peso formula pari a 355.

#### Analisi:

Massa (CI):  $M_{++1} = 356$ ;  $M_{++1} - \text{H}_2\text{O} = 338$ .

#### ESEMPIO 19

Questo esempio è rappresentativo dell'operazione k) del processo secondo la seconda forma di realizzazione dell'invenzione, ciclizzazione di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossipregna-4,6-dien-3-one (XII) in posizione 7 a dare 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolattone (II) (11 $\alpha$ -idrossicanrenone).

Si sciolgono a  $T = 20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$  8,0g di intermedio (XII) in 150 mL di MeOH; si aggiungono 30 mL di acqua e 30 mL di una soluzione acquosa di soda al 30%.

Si agita a  $T = 20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 16 h, si aggiungono 220 mL di AcOH e si scalda a riflusso per 5 h.

Si neutralizza a pH 6/7 con NaOH acquosa al 10% (400 mL) e si estrae con iPrOAc (100 mL per tre volte).

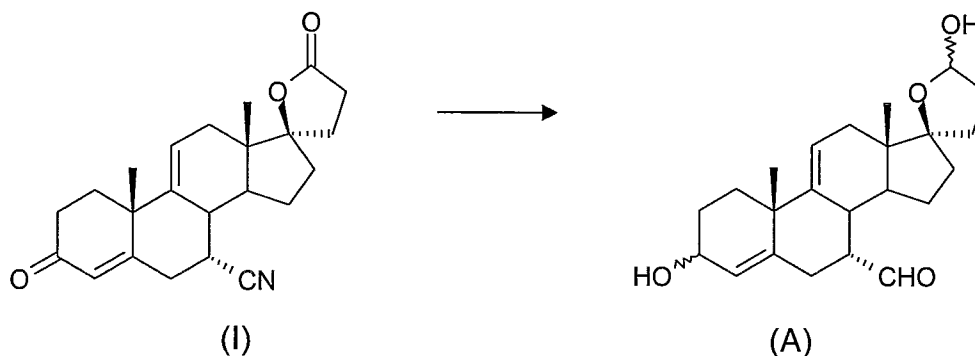
Si lavano le fasi organiche riunite con soluzione acquosa di sodio bicarbonato (200 mL) e con acqua (100 mL).

Si concentra quindi a pressione ridotta, ottenendo 6,5 g di 11 $\alpha$ -idrossicanrenone (II), che vengono tritati con MTBE (25 mL) e seccati a P ridotta.

Si ottengono 5,5 di 11 $\alpha$ -idrossicanrenone (II) le cui caratteristiche analitiche corrispondono a quelle riportate in letteratura.

ESEMPIO 20

Questo esempio, non dell'invenzione, è relativo al primo passaggio del processo per la trasformazione del composto (I) dell'invenzione in Eplerenone, corrispondente alla reazione:



Nella formula dell'intermedio (A), il simbolo  $\sim\sim\sim$  indica che i due idrossili sono presenti sia in configurazione  $\alpha$  che  $\beta$ .

A temperatura ambiente si sciolgono sotto azoto 11,0 g di composto (I) in 570 mL di dimetossietano. Si raffredda a 0 °C e si gocciolano 106 mL di una soluzione 1,7 M di DIBAL-H in toluene (180 mmol); si osserva esotermia. Si agita a 0/5 °C per 2 h. Si osserva la scomparsa dell'intermedio (I) tramite TLC.

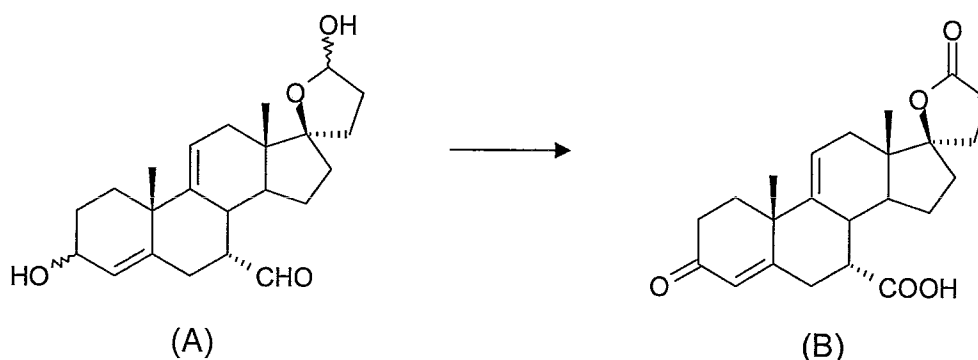
Si spegne versando la miscela di reazione in una soluzione 0.3 N di HCl raffreddata a  $T < 10$  °C (1 L) sotto agitazione, osservando esotermia e sviluppo di gas.

Si diluisce con DCM (350 mL), si filtra su celite lavando con DCM (350 mL), si separano le fasi e si riestrae la fase acquosa prima con la stessa DCM usata per lavare il filtro e quindi con DCM fresca (300 mL).

Si lavano le fasi organiche riunite con soluzione satura acquosa di NaCl (400 mL). Si concentra la fase organica a pressione ridotta ottenendo 11,8 g di intermedio (A) con titolo HPLC = 80%.

ESEMPIO 21

Questo esempio, non dell'invenzione, è relativo al secondo passaggio del processo per la trasformazione del composto (I) dell'invenzione in Eplerenone, corrispondente alla reazione di ossidazione:



A temperatura ambiente si sciolgono sotto azoto 1,6 g di intermedio (A) in 110 mL di acetone, si raffredda a 0-5 °C e si gocciolano 4,1 mL di reattivo di Jones (una soluzione di CrO<sub>3</sub> in acido solforico e acetone). Dopo 1 h si osserva tramite TLC la scomparsa dell'intermedio (A).

Si spegne gocciolando isopropanolo (2,5 mL) e filtrando i sali di cromo su decalite, si lava con acetone, si aggiunge una soluzione satura acquosa di bicarbonato fino a pH = 7 (8 mL) e si distilla l'acetone a pressione ridotta.

Si riprende il residuo con soluzione satura di bicarbonato (20 mL) e DCM (20 mL), si filtrano i sali e si separano le fasi. La fase organica viene lavata con soluzione satura di bicarbonato (20 mL) e le fasi acquose riunite vengono trattate con HCl 6 N fino a pH acido. Si forma un solido che viene estratto con DCM (20 mL per tre volte).

Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua (30 mL) e seccate a pressione ridotta, ottenendo 900 mg di intermedio (B) le cui caratteristiche analitiche coincidono con i dati di letteratura.

#### ESEMPIO 22

Questo esempio, non dell'invenzione, è relativo al secondo passaggio del processo per la trasformazione del composto (I) dell'invenzione in Eplerenone, realizzato secondo modalità differenti da quelle dell'Esempio 21.

A temperatura ambiente si sciolgono sotto azoto 0,5 g di intermedio (A) in 7,5 mL di metilene cloruro e 3,8 mL di acqua.

Si aggiungono 42 mg di radicale 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-ossile (TEMPO) e 952 mg di diacetossiodobenzene. Si agita seguendo l'andamento della reazione per TLC. Dopo 2 h si aggiungono 20 mg di TEMPO e 176 mg di diacetossiodobenzene. Dopo 2 h si aggiungono ulteriori 20 mg di TEMPO.

Dopo 90 minuti si spegne acidificando con HCl 0,5 N fino a pH = 2.

Si aggiunge acqua e si estrae con metilene cloruro (5 mL).

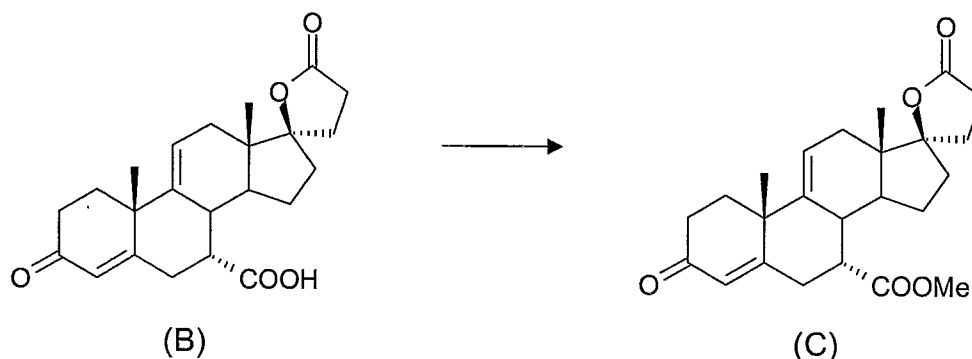
Si lava la fase organica con una soluzione acquosa satura di bicarbonato fino a pH = 7 (8 mL) quindi con acqua.

La fase organica viene seccata a pressione ridotta e cromatografata su gel di silice (etile acetato:eptano 8:2).

Dopo essiccamento si ottengono 390 mg di intermedio (B) le cui caratteristiche analitiche coincidono con i dati di letteratura.

### ESEMPIO 23

Questo esempio, non dell'invenzione, è relativo al terzo passaggio del processo per la trasformazione del composto (I) dell'invenzione in Eplerenone, corrispondente alla reazione di esterificazione:



Si sciolgono sotto azoto 0,8 g intermedio (B) in 8 mL di DCM, si raffredda a 10 °C, si aggiungono nell'ordine iodometano (1,13 mL) e DBU (0,32 mL) e si agita a T = 20-25 °C per 2 h. Si osserva mediante TLC la presenza di acido (B) non reagito. Si aggiungono iodometano (0,11 mL) e DBU (0,03 mL) e dopo 1 h si verifica mediante TLC la scomparsa dell'acido (B).

Si spegne la reazione con 15 mL di soluzione acquosa satura di NaCl, si separano le fasi e si riestrae la fase organica con DCM (8 mL).

Le fasi organiche riunite sono lavate con HCl 1 N (15 mL) e quindi con una soluzione acquosa satura di bicarbonato (15 mL) e una soluzione acquosa satura di NaCl (15 mL).

Si evapora il solvente a pressione ridotta ottenendo 700 mg di intermedio (C) le cui caratteristiche analitiche coincidono con i dati di letteratura.

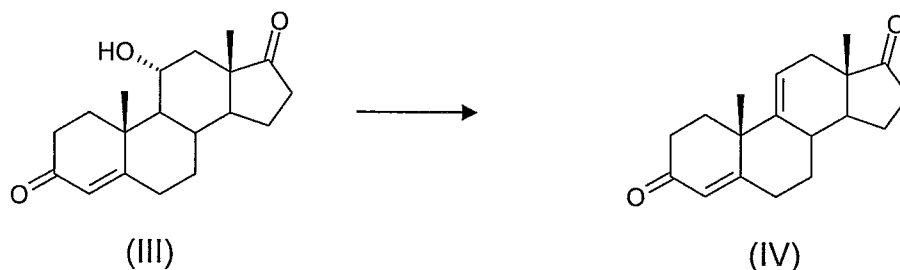
Tale intermedio, 7 $\alpha$ -metossicarbonil-20-spirossa-4,9(11)-diene-3,21-dione,

ossidato come descritto in US 4.559.332, fornisce un campione di Eplerenone cristallino.

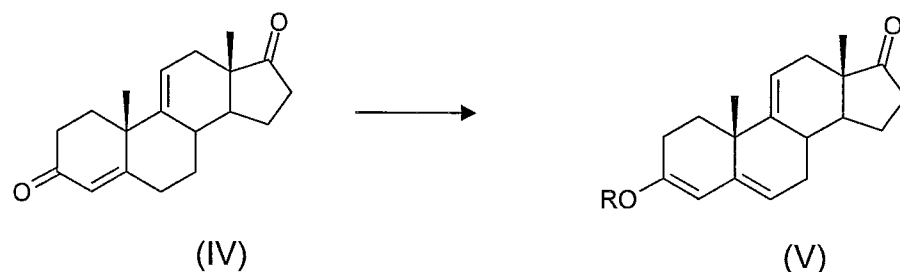
## RIVENDICAZIONI

1. Processo per la produzione di 7 $\alpha$ -ciano-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone (I), comprendente le seguenti operazioni:

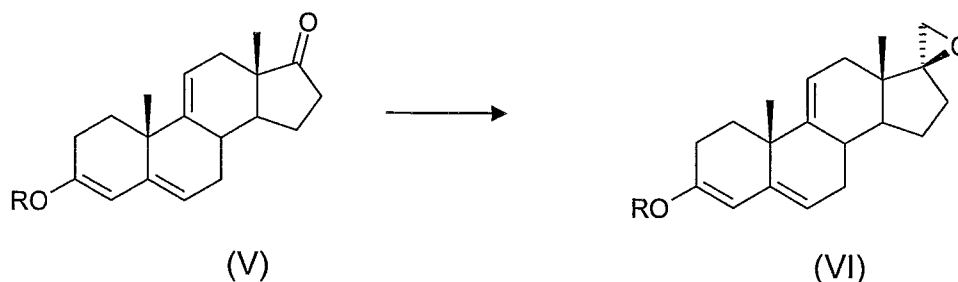
a) disidratazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) a dare androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV):



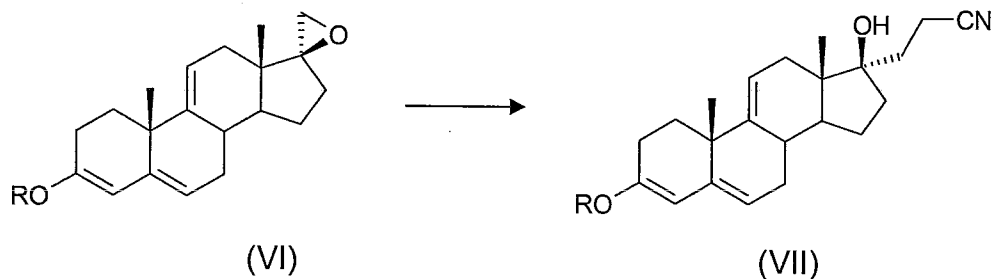
b) reazione di androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV) con un trialchilortoformiato  $\text{HC}(\text{OR})_3$ , in cui il radicale R è un alchile C1-C3, a dare il corrispondente 3-alcossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-one (V):



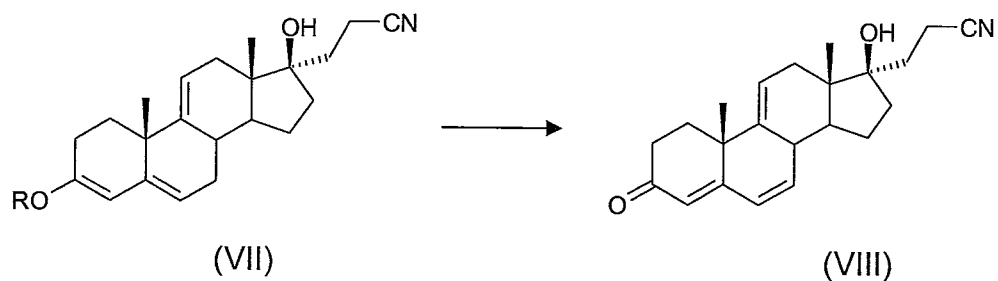
c) epossidazione del 3-alcossiandrosta-3,5,9(11)-trien-17-one (V) a dare il 17,20-eossi-3-alcossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI):



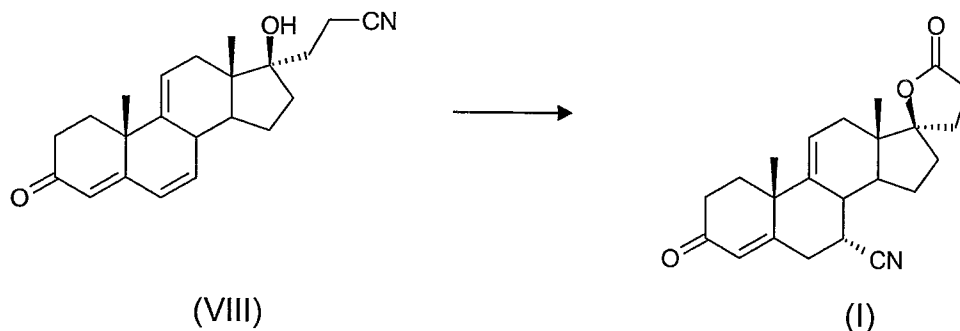
d) alchilazione del 17,20-eossi-3-alcossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5,9(11)-triene (VI) a dare il 21-ciano-17 $\beta$ -idrossi-3-alcossipregna-3,5,9(11)-triene (VII):



- e) ossidazione del 21-ciano-17β-idrossi-3-alcossi-17α-pregna-3,5,9(11)-triene (VII) a dare 21-ciano-17β-idrossipregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII):



- f) cianurazione di 21-ciano-17β-idrossipregna-4,6,9(11)-triene-3-one (VIII) in posizione 7 a dare 7α-ciano-3-osso-17α-pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolattone (I):



2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui l'operazione a) è realizzata trattando il composto (III) con  $\text{PCl}_5$  in un solvente inerte all'ambiente di reazione, lavorando in ambiente anidro e ad una temperatura inferiore a  $-30^\circ\text{C}$ .
3. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui detto solvente è scelto tra metilene cloruro o eteri organici lineari o ciclici.
4. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui l'operazione a) è realizzata secondo i seguenti passaggi:

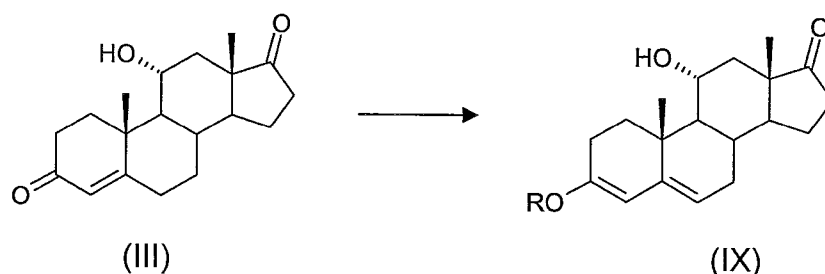


- formare il mesil derivato o tosil derivato del composto (III), trattando detto composto rispettivamente con mesil cloruro o tosil cloruro in ambiente anidro, in un solvente scelto tra dimetilformammide, metilene cloruro o eteri organici lineari o ciclici, ad una temperatura compresa tra  $-5 < T < 40$  °C, e in presenza di una base scelta tra piridina, etilammina, collidina o trietilammina;
  - eliminare il gruppo uscente così ottenuto per trattamento con una miscela composta da acido trifluoroacetico, anidride trifluoroacetica e potassio acetato impiegata ad una temperatura compresa tra  $30 < T < 90$  °C, oppure con una miscela composta da acido formico, potassio formiato ed anidride acetica impiegata ad una temperatura compresa compresa tra  $60 < T < 110$  °C.
5. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'operazione b) è realizzata in presenza di un acido scelto tra acido solforico, acido polifosforico, acido fosforico o acido paratoluenesolfonico, in un solvente scelto tra metilene cloruro o eteri organici lineari o ciclici.
  6. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'operazione c) è realizzata impiegando trimetilsolfossonio ioduro o bromuro in presenza di una base.
  7. Processo secondo la rivendicazione 6, in cui detta base è scelta tra KOH, NaOH, LiOH, KH, LiH, NaH, NaH disperso in olio, potassio terbutilato solido, o una soluzione di potassio terbutilato in solvente organico.
  8. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'operazione c) è realizzata in un solvente scelto tra dimetilsolfossido, dimetilformammide, dimetilacetammide, dietiletere, diossano, diglyme, triglyme, tetraidrofurano, metil-tetraidrofurano, acetonitrile o loro miscele.
  9. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'operazione f) viene realizzata tramite l'impiego di dietilalluminocianuro preparato prima dell'uso o impiegato sotto forma di soluzione in solvente organico.
  10. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'operazione f) è condotta impiegando come solvente toluene, xilene,

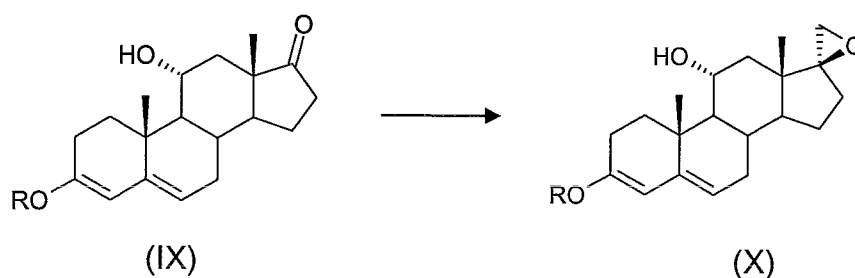
tetraidrofurano, metil-tetraidrofurano, diossano, etere etilico, metiltertbutiletere, isopropile acetato, etile acetato, diclorometano, cloroformio o una miscela di due o più di questi solventi.

11. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui nell'operazione f) l'introduzione della funzione CN in posizione 7 e la formazione dell'anello lattonico 17,21 avvengono nella stessa reazione.
12. Processo per la produzione di 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4,6-dien-21,17-carbolattone (II), comprendente le seguenti operazioni:

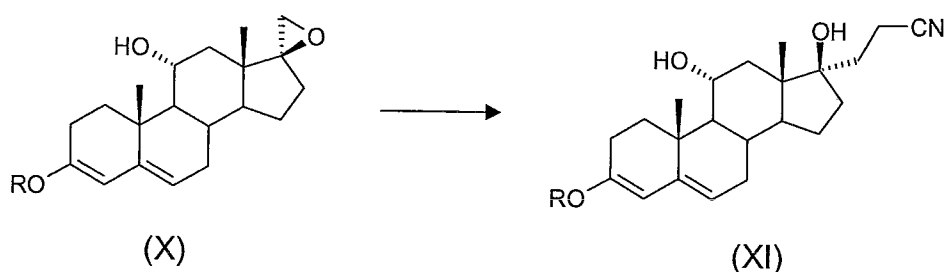
g) reazione di 11 $\alpha$ -idrossiandrosta-4-en-3,17-dione (III) con un trialchilortoformiato HC(OR)<sub>3</sub>, in cui il radicale R è un alchile C1-C3, a dare il corrispondente 3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX):



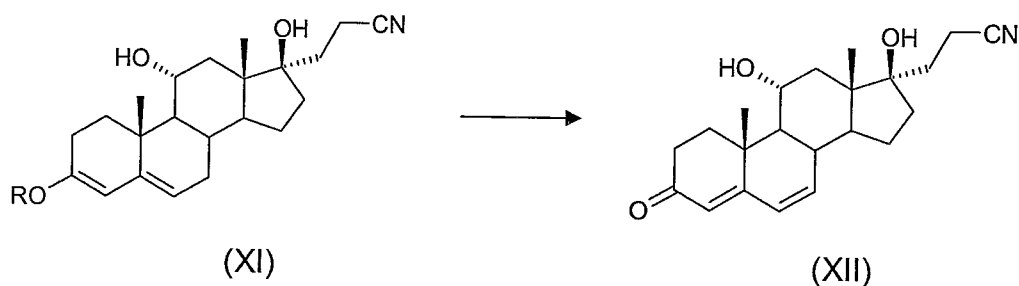
h) epossidazione in posizione 17 del 3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossiandrosta-3,5,dien-17-one (IX) a dare il 17,20-eossi-3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X):



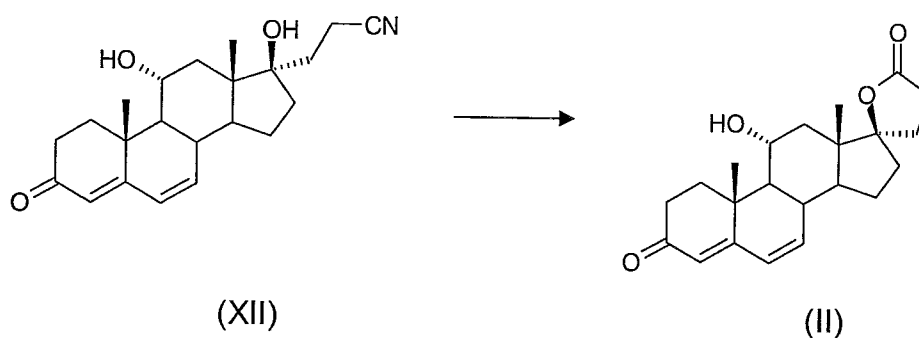
i) alchilazione del 17,20-eossi-3-alcossi-11 $\alpha$ -idrossi-21-nor-17 $\alpha$ -pregna-3,5-diene (X) a dare il 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-alcossipregna-3,5-diene (XI):



- j) ossidazione del 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-3-alcossipregna-3,5-diene (XI) a dare 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossipregna-4,6-dien-3-one (XII):



- k) ciclizzazione di 21-ciano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diidrossi-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-3-one (XII) a dare 11 $\alpha$ -idrossi-3-osso-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolattone (II) (11 $\alpha$ -idrossicanrenone):



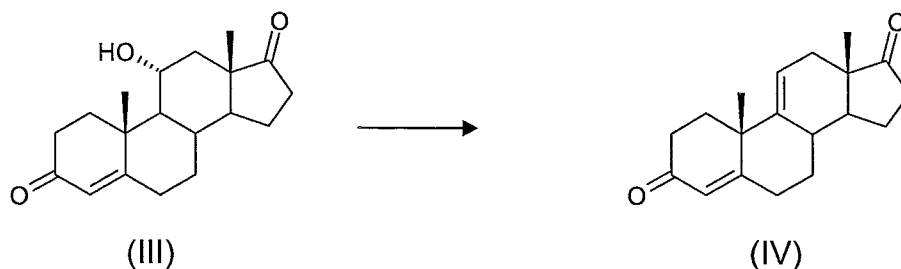
13. Processo secondo la rivendicazione 12, in cui l'operazione h) è realizzata impiegando trimetilsolfossonio ioduro o bromuro in presenza di una base.
14. Processo secondo la rivendicazione 13, in cui detta base è scelta tra KOH, NaOH, LiOH, NaH disperso in olio, KH, LiH, NaH, potassio terbutilato solido, soluzione di potassio terbutilato in THF.
15. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui detto trialchilortofornato è trietilortofornato, HC(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

(MP/Pa)

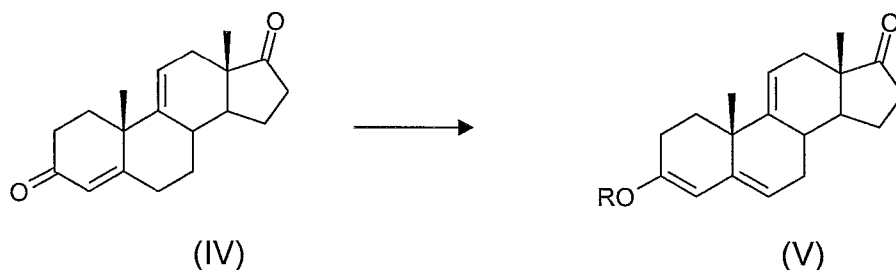
## CLAIMS

1. Process for the production of 7 $\alpha$ -cyano-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolactone (I), comprising the following steps:

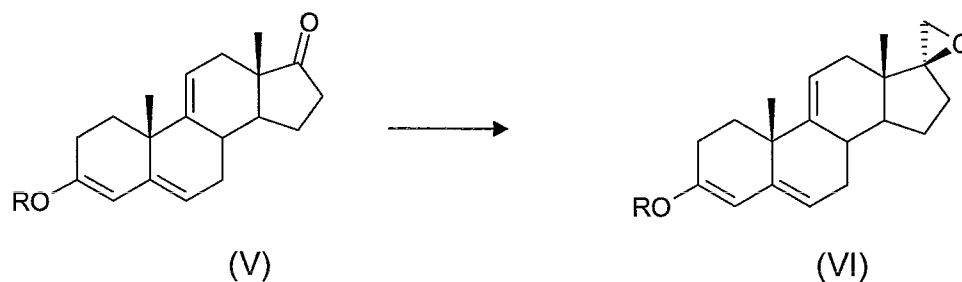
a) dehydrating 11 $\alpha$ -hydroxyandrosta-4-en-3,17-dione (III) to form androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV):



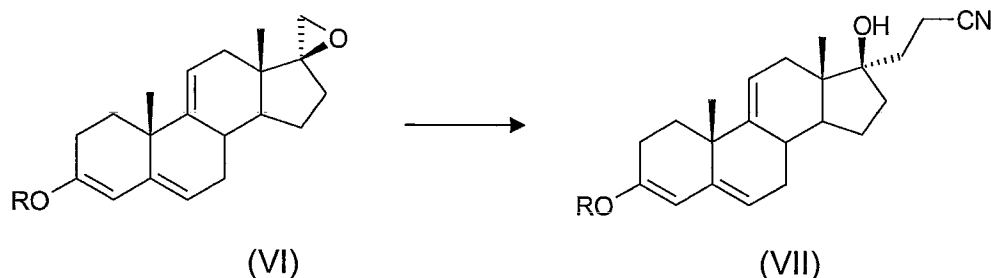
b) reaction of androsta-4,9(11)-dien-3,17-dione (IV) with a trialkyl orthoformate  $\text{HC}(\text{OR})_3$ , wherein radical R is a C1-C3 alkyl, to form the corresponding 3-alkoxyandrosta-3,5,9(11)-trien-17-one (V):



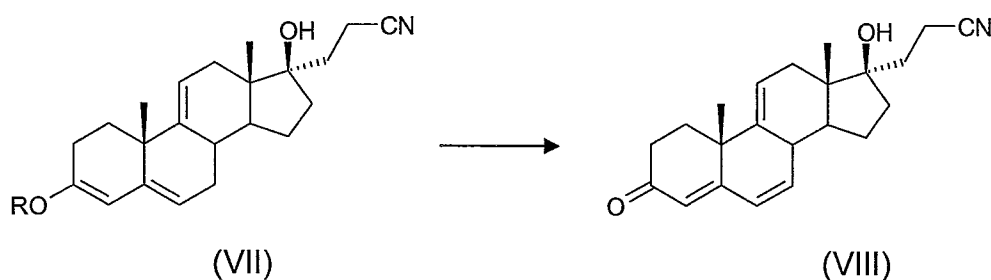
c) epoxydation of the 3-alkoxyandrosta-3,5,9(11)-trien-17-one (V) to form the 17,20-epoxy-3-alkoxy-21-nor-17 $\alpha$ -pregn-3,5,9(11)-triene (VI):



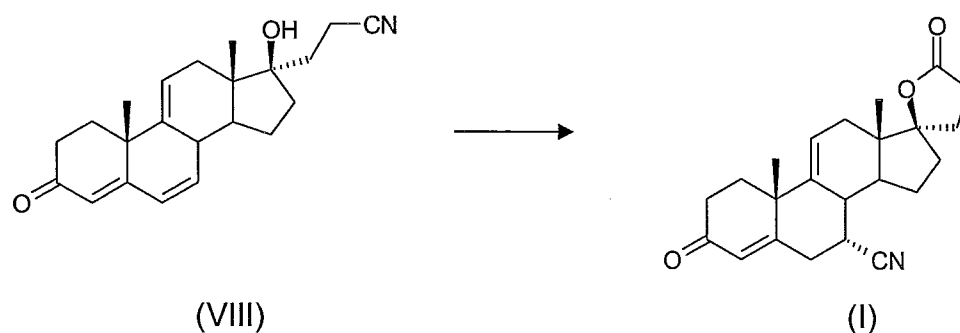
d) alkylation of the 17,20-epoxy-3-alkoxy-21-nor-17 $\alpha$ -pregn-3,5,9(11)-triene (VI) to form the 21-cyano-17 $\beta$ -hydroxy-3-alkoxypregn-3,5,9(11)-triene (VII):



e) oxydation of the 21-cyano-17 $\beta$ -hydroxy-3-alkoxypregn-3,5,9(11)-triene (VII) to form 21-cyano-17 $\beta$ -hydroxypregn-4,6,9(11)-trien-3-one (VIII):



f) cyanidation of position 7 of 21-cyano-17 $\beta$ -hydroxypregn-4,6,9(11)-trien-3-one (VIII) to form 7 $\alpha$ -cyan-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolactone (I):

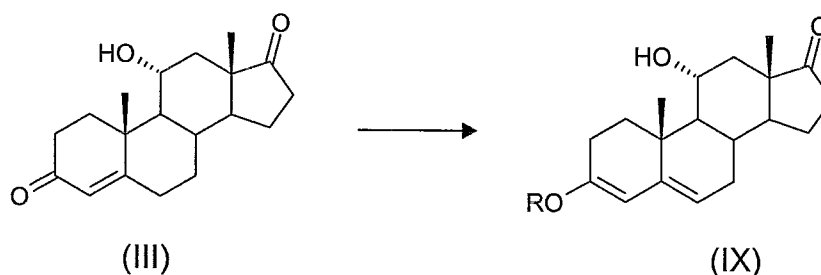


2. Process according to claim 1, in which step a) is carried out treating compound (III) with  $\text{PCl}_5$  in a solvent that is inert in the reaction environment, operating in anhydrous ambient and at a temperature below  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ .
3. Process according to claim 2, in which said solvent is chosen among methylene chloride or linear or cyclic organic ethers.
4. Process according to claim 1, in which step a) is carried out according to the following steps:
  - forming the mesyl derivative or the tosyl derivative of compound (III), treating said compound in anhydrous ambient with mesyl chloride or tosyl chloride, respectively, in a solvent chosen among dimethylformamide,

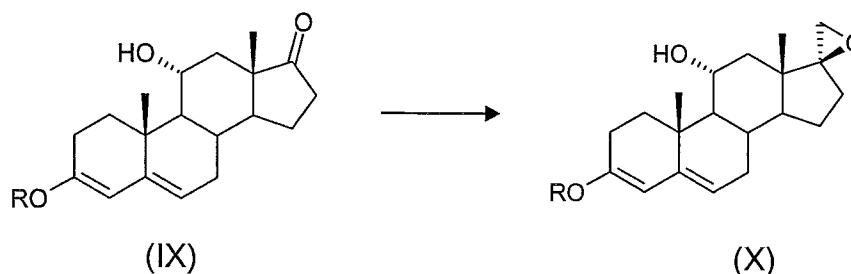
- methylene chloride or linear or cyclic organic ethers, at a temperature comprised between  $-5 < T < 40$  °C, and in the presence of a base chosen among pyridine, ethylamine, a collidine or triethylamine;
- eliminating the thus obtained leaving group by treatment with either a mixture made of trifluoroacetic acid, trifluoroacetic anhydride and potassium acetate, employed at a temperature comprised between  $30 < T < 90$  °C, or a mixture made of formic acid, potassium formate and acetic anhydride, employed at a temperature comprised between  $60 < T < 110$  °C.
5. Process according to any one of the preceding claims, in which step b) is carried out in the presence of an acid chosen among sulfuric acid, polyphosphoric acid, phosphoric acid or para-toluensulfonic acid, in a solvent chosen among methylene chloride or linear or cyclic organic ethers.
  6. Process according to any one of the preceding claims, in which step c) is carried out using trimethylsulfoxonium iodide or bromide in the presence of a base.
  7. Process according to claim 6, in which said base is chosen among KOH, NaOH, LiOH, KH, LiH, NaH, oil-dispersed NaH, solid potassium tert-butyrate, or a solution of potassium tert-butyrate in an organic solvent.
  8. Process according to any one of the preceding claims, in which step c) is carried out in a solvent chosen among dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, diethylether, dioxane, diglyme, triglyme, tetrahydrofuran, methyl-tetrahydrofuran, acetonitrile or their mixtures.
  9. Process according to any one of the preceding claims, in which step f) is carried out by means of diethylaluminum cyanide prepared just before use or employed in the form of a solution thereof in an organic solvent.
  10. Process according to any one of the preceding claims, in which step f) is carried out using as the solvent toluene, xilene, tetrahydrofuran, methyl-tetrahydrofuran, dioxane, ethyl ether, methyl-tert-butyl ether, isopropyl acetate, ethyle acetate, methylene chloride, chloroform or a mixture of two or more of these solvents.

11. Process according to any one of the preceding claims, in which in step f) the insertion of the -CN group in position 7 and the formation of the 17,21 lactone ring take place during the same reaction.
12. Process for the production of 11 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4,6-dien-21,17-carbolactone (II), comprising the following steps:

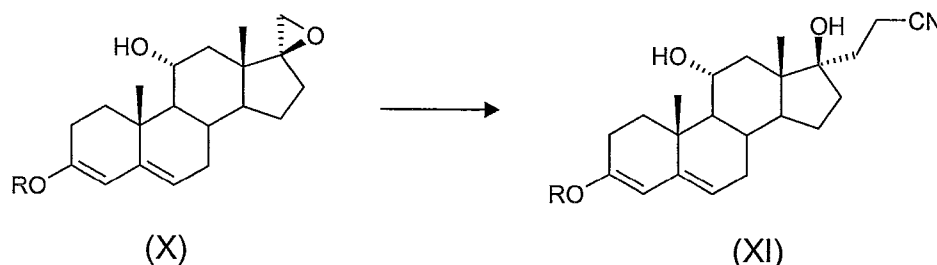
- g) reaction of 11 $\alpha$ -hydroxyandrosta-4-en-3,17-dione (III) with a trialkyl orthoformate HC(OR)<sub>3</sub>, wherein radical R is a C1-C3 alkyl, to form the corresponding 3-alkoxy-11 $\alpha$ -hydroxyandrosta-3,5-dien-17-one (IX):



- h) epoxydation in position 17 of the 3-alkoxy-11 $\alpha$ -hydroxyandrosta-3,5-dien-17-one (IX) to form the 17,20-epoxy-3-alkoxy-11 $\alpha$ -hydroxy-21-nor-17 $\alpha$ -pregn-3,5-diene (X):

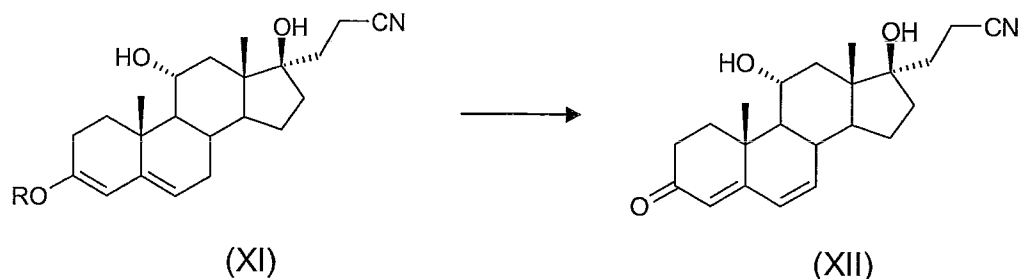


- i) alkylation of the 17,20-epoxy-3-alkoxy-11 $\alpha$ -hydroxy-21-nor-17 $\alpha$ -pregn-3,5-diene (X) to form the 21-cyano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-3-alkoxypregn-3,5-diene (XI):

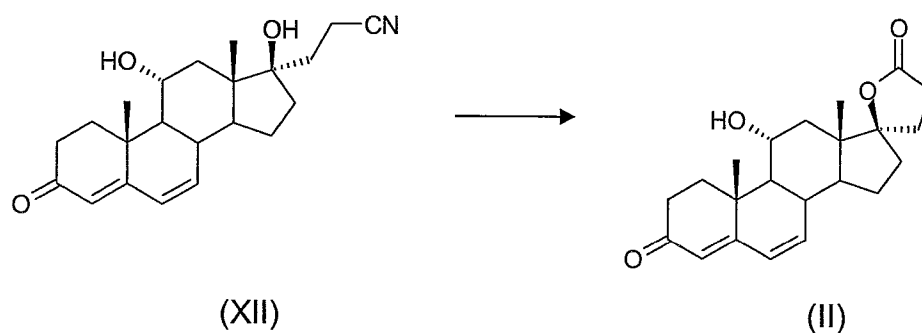


- j) oxidation of the 21-cyano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-3-alkoxypregn-3,5-diene

(XI) to form 21-cyano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxypregn-4,6-dien-3-one (XII):



k) cyclization of 21-cyano-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxypregn-4,6-dien-3-one (XII) to form 11 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactone (II) (11 $\alpha$ -hydroxycanrenone):



13. Process according to claim 12, in which step h) is carried out using trimethylsulfoxonium iodide or bromide in the presence of a base.
14. Process according to claim 13, in which said base is chosen among KOH, NaOH, LiOH, KH, LiH, NaH, oil-dispersed NaH, solid potassium tert-butyrate, or a solution of potassium tert-butyrate in an organic solvent.
15. Process according to any one of the preceding claims, in which said trialkyl orthoformate is triethyl orthoformate, HC(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.