

67 281

Ref: DA/1027-408

PATENTE Nº. 86 602

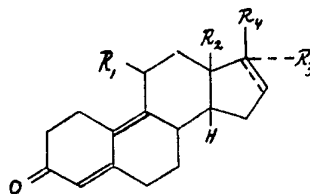
"Processo de preparação de derivados
11-arilo de esteróides"

para que

AKZO N.V., pretende obter privilégio
de invenção em Portugal.

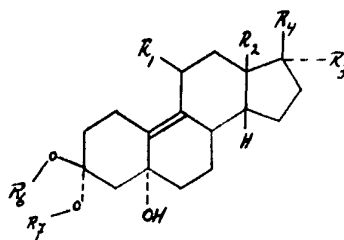
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação
de derivados de esteróides, 11-aril-substituídos, caracteriza-
dos por terem a seguintes estrutura:



que compreende:

a desidratação e a hidrólise de um composto com a fórmula:



-2-

para formar compostos com a fórmula (I) e subsequentemente, se desejado, a desidratação, esterificação ou eterificação de compostos compreendendo um grupo OH na posição 17 α ou 17 β , e ainda, se desejado, a esterificação, eterificação ou oxidação dos compostos compreendendo um radical hidrocarboneto substituído com um ou mais grupos hidroxilo.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo os compostos preparados de acordo com a invenção em associação com um transportador farmacêuticamente aceitável.

Estes compostos exibem uma actividade anti-progestínica forte e uma actividade anti-glucocorticóide fraca ou inexistente.

MEMÓRIA DESCRITIVA

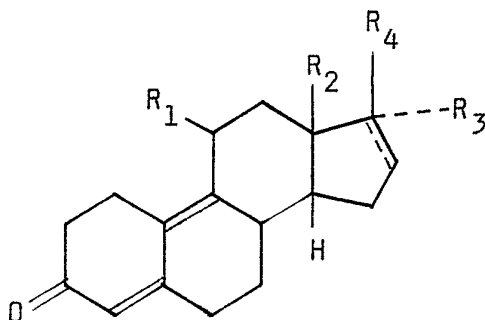
O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos derivados de esteróides, 11-aryl-substituídos, bem como ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo os referidos derivados como constituintes activos.

As antiprogestinas são substâncias que têm afinidade pelos receptores da progesterona, não tendo estas substâncias ou tendo num grau consideravelmente reduzido, a acção da progesterona, e/ou que inibem a biossíntese da progesterona. A progesterona está envolvida, inter alia, na implantação de um óvulo fertilizado na parede do útero. Será possível evitar a implantação ocupando os centros receptores das células do útero, e/ou inibindo a biossíntese da progesterona com progestinas, daí resultando a interrupção da gravidez num estado muito prematuro. As antiprogestinas são conhecidas do Pedido de Patente Europeia nº. 0 057 115 e do German Offenlegungsschrift DE 3 413 036.

Tem-se verificado porém que, adicionalmente à actividade antiprogestínica desejada, estas antiprogestinas têm também uma actividade antigluocorticóide que não é desejável, se se usam estas substâncias como agentes para interrupção da gravidez.

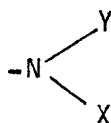
Verificou-se agora a existência de um novo grupo de compostos que têm uma forte actividade antiprogestínica e uma fraca, ou não existente, actividade antigluocorticóide.

O presente invento refere-se pois ao processo de preparação de esteróides com a seguinte fórmula:



onde

R_1 é um grupo arilo, homocíclico ou heterocíclico, com um dos substituintes seguintes: um radical hidrocarboneto ramificado ou não ramificado, facultativamente saturado ou não saturado, contendo de 1-10 átomos de carbono, tendo o radical hidrocarboneto, facultativamente, um grupo hidroximino, oxo e/ou hidroxilo, ou um grupo



onde X e Y são, cada um, H ou um radical hidrocarboneto (C_{1-4}), ou formam conjuntamente um radical hidrocarboneto (C_{2-6});

R_2 é um grupo alquilo contendo de 1-4 átomos de carbono;

R_3 é H, OH, um radical hidrocarboneto, saturado ou não saturado, contendo de 1-8 átomos de carbono, tendo facultativamente um ou mais grupos hidroxilo, azido, nitrilo, oxo e/ou halogéneo ou é um grupo aciloxilo (C_{1-18}) ou alcoialquilo (C_{2-8}) ou acilo (C_{1-18}) ou alcoxilo (C_{1-12});

R_4 é um H, OH, um radical hidrocarboneto, saturado ou não saturado, contendo de 1-8 átomos de carbono, tendo facultativamente um ou mais grupos hidroxilo, azido, nitrilo, oxo e/ou halogéneo, ou é um grupo aciloxilo (C_{1-18}) ou alcoialquilo (C_{2-8}) ou acilo (C_{1-18}) ou alcoxilo (C_{1-12}); ou R_3 e R_4 formam, conjuntamente, um sistema de anel ou um grupo alquilideno com de 1-6 átomos de carbono, e a linha a traçado representa uma ligação facultativa entre os átomos de carbono 16 e 17 do esqueleto esteróide, com a condição de R_3 ou R_4 , estar ausente se a referida ligação entre os ditos átomos de carbono 16 e 17 está presente.

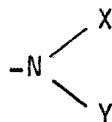
Por exemplo, o grupo acilo em R_1 pode ser derivado do benzeno, bifenilo, naftaleno, antraceno, fenantreno, ou de um composto heterocíclico aromático, tal como piridina, tiazolo, tiofeno, pirrolo, furano, benzotiofeno, benzofurano, pirimidina, pirazina, purina e imidazol .

-5-

Se o grupo arilo é não heterocíclico, dá-se preferência ao grupo fenilo. Se o grupo arilo é heterocíclico, dá-se preferência a grupos heterocíclicos contendo azoto e/ou enxofre, tais como os derivados de piridina, pirrolo, tiazolo, tiofeno, benzotiofeno, pirimidina, pirazina, purina e imidazolo. O fenilo é o mais preferido. No caso de um grupo fenilo, o substituinte está preferivelmente localizado na posição meta ou para.

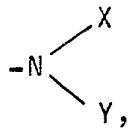
O substituinte do grupo arilo pode ser um radical hidrocarboneto, ramificado ou não ramificado, saturado ou não saturado, contendo de 1-10 átomos de carbono, facultativamente substituído com um grupo hidroximino, hidróxilo e/ou oxo, tal como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, hexilo, 3-metil-heptilo, etenilo, etinilo, propenilo, acetilo, propionilo, hexanoílo, 1-hidroxi-iminoetilo, 1-hidroxi-iminopropilo, butirilo, formilo, 2-oxobutilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-hexilo, hidroxietilo e 8-hidroxiocetilo. Preferivelmente, o radical hidrocarboneto substituinte no grupo arilo, é um grupo acilo com de 1-4 átomos de carbono.

O substituinte no grupo arilo pode, além disso, ser um grupo com a fórmula



Se X e Y são, cada um, radicais hidrocarboneto (C_{1-4}), este radical pode ser metilo, etilo, vinilo, etinilo, propilo, 2-propenilo, alenilo, 1-propinilo, butilo ou seus análogos ramificados. Se X e Y formam conjuntamente um radical hidrocarboneto (C_{2-6}), o dito grupo hidrocarboneto pode estar saturado ou não saturado; preferivelmente, este radical hidrocarboneto contém 4 ou 5 átomos de carbono. Se X e Y não formam conjuntamente um radical hidrocarboneto, preferivelmente, X e Y são, cada um separadamente, H ou um grupo alquilo saturado contendo de 1-3 átomos de carbono. Os substituintes mais preferidos no grupo arilo são um grupo acilo com de 1-4 átomos de carbono ou um grupo

-6-



sendo X e Y separadamente, H ou um grupo alquilo saturado com de 1-3 átomos de carbono, R_2 é preferivelmente etilo ou metilo, e ainda mais preferivelmente, metilo. Os radicais hidrocarboneto (C_{1-8}) R_3 e R_4 podem ser, inter alia, metilo, etilo, vinilo, etinilo, propilo, 2-propenilo, alenilo, 1-propinilo, butilo, octilo ou um análogo, substituído com um ou mais grupos hidroxilo, azido, nitrilo, oxo e/ou halogéneo, tais como 3-hidroxi-1-propinilo, 3-hidroxi-1-propenilo, cloroetinilo, bromoetinilo e 3-hidroxipropilo. Preferivelmente, o radical hidrocarboneto tem facultativamente um grupo hidroxilo.

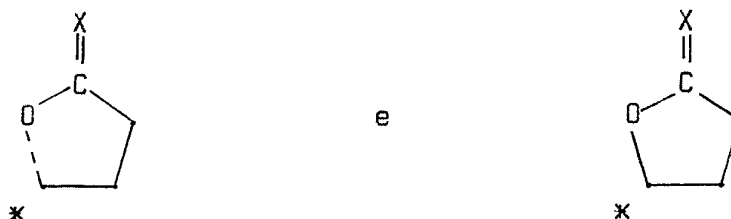
Os grupos aciloxilo ou acilo, R_3 e R_4 , são derivados de um ácido carboxílico orgânico, contendo de 1-18 átomos de carbono, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido trimetilacético, ácido fenilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido fenilpropiónico, ácido valérico, ácido capríco, ácido pelargónico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido benzóico ou ácido succínico.

Os grupos alcoxialquilo, R_3 e R_4 , são preferivelmente grupos com a fórmula $C_n H_{2n+1} OC_m H_{2m}$ onde $n = 1-4$ e $m = 1-4$, tais como metiloximetilo, butiloxibutilo ou etiloximetilo. Mais preferivelmente $n = 1-3$ e $m = 1-3$.

Os grupos alcóxilo, R_3 e R_4 , são derivados de um éter contendo de 1-12 átomos de carbono, tal como, por exemplo, éter metílico, éter etílico, éter ciclopentílico, éter benzílico e éter tetra-hidropirânico.

Se R_3 e R_4 conjuntamente não representam um sistema de anel, R_3 é preferivelmente OH, alcoxilo (C_{1-8}), acilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}) tendo facultativamente um grupo hidroxilo ou alcoxialquilo, com a fórmula $C_n H_{2n+1} OC_m H_{2m}$ onde $n = 1-3$ e $m = 1-3$, e R_4 é preferivelmente H, hidrocarbilo (C_{1-6}) tendo facultativamente um grupo hidroxilo. Se R_3 e R_4 conjuntamente representam um sistema de anel, dá-se preferência a sistemas de anel hete-

rocíclicos contendo 5 átomos no anel, sendo o átomo de carbono na posição 17 do esqueleto esteróide um desses 5 átomos, e em particular, a sistemas de anel heterocíclico compreendendo um átomo de oxigênio no anel, átomo de oxigênio este que está ligado ao átomo de carbono na posição 17 do esqueleto esteróide. A maior preferência é dada aos sistemas de anel heterocíclico seguintes:



onde,

o átomo de carbono assinalado com um * é o átomo de carbono na posição 17 do esqueleto esteróide e X é H₂, (H, aciloxilo C₁₋₆), (H, radical hidrocarboneto C₁₋₆) ou O.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de produtos farmacêuticos que contêm, como constituinte activo, um ou mais compostos preparados de acordo com a invenção. Os novos compostos podem ser administrados oralmente ou parenteralmente do modo usual, em combinação com substâncias farmacêuticas auxiliares, na forma de comprimidos, pílulas, drageias ou noutras formas de administração usuais. As formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com os procedimentos galénicos conhecidos. Estes produtos farmacêuticos são preparados de acordo com os processos geralmente conhecidos.

A quantidade dos compostos, preparados de acordo com a invenção, administrada, pode variar dentro de uma grande gama, p.e., de 50-1000 mg e preferivelmente de 100-800 mg durante uma terapia, que pode durar 1-10 dias. Se se aplica uma terapia que dura um só dia, a quantidade administrada pode variar, p. e., entre 200 e 1000 mg. Por outro lado, se se aplica uma terapia mais prolongada, p.e. de 5 dias, a quantidade diária administrada é menor, p.e., de 10-200 mg.

Os compostos são preparados, de acordo com o presente invento, halogenando, desidro-halogenando e hidrogenando sucessivamente um éter 3-metílico da esterona ou um composto de 18-alquilo (C_{1-3}) correspondente na posição 16.

A halogenação é preferivelmente uma bromação em particular realizada com $CuBr_2$. Este passo é realizado a 30-100°C, à pressão atmosférica, durante 30-180 minutos.

A desidro-halogenação é preferivelmente uma desidrobromação, em particular, realizada na presença de brometo de lítio, carbonato de lítio e dimetilformamida. Em geral a reacção está terminada após 180 minutos. A temperatura a que a reacção se realiza é de 60-150°C. A hidrogenação ocorre a uma temperatura de 0-80°C sob pressão atmosférica durante 15-180 minutos, na presença de um catalisador tal como Pd/C.

Reduz-se então o grupo 17-cetona no éter 3-metílico da 14 β -H-esterona, ou no composto 18-alquilo (C_{1-3}) correspondente, assim obtido, por exemplo, com $NaBH_4$, a um grupo 17 α -OH e reduz-se o anel A a um anel Δ^2 , $\Delta^{5(10)}$ com uma redução de Birch, por exemplo, com Li/NH_3 /tetra-hidrofurano. Converte-se então o 3-metoxi- Δ^2 , $\Delta^{5(10)}$ -14 β -H-estradieno-17 α -ol, ou o composto 18-alquilo (C_{1-3}) correspondente, com ácido, por exemplo ácido oxálico, na 14 β -H- $\Delta^{5(10)}$ -17 α -OH-estreno-3-ona ou no composto 18-alquilo (C_{1-3}) correspondente que, após bromação e desidrobromação, por exemplo com tribrometo de feniltrimetilamónio em piridina, é convertida na 14 β -H- Δ^4 , Δ^9 -17 α -OH-estradieno-3-ona ou no composto 18-alquilo (C_{1-3}) correspondente. O referido composto é então transformado em cetal, por exemplo com etileno-glicol/ CH_2Cl_2 /ortoformato de trietilo/ácido p-toluenossulfónico, no 3,3-etilenodioxo-14 β -H- $\Delta^{5(10)}$, $\Delta^{9(11)}$ -estradieno-17 α -ol ou no composto 18-alquilo (C_{1-3}) correspondente.

A transformação em cetal pode também ser realizada por forma a que se obtenham compostos com os grupos $-OR_6$ e $-OR_7$ na posição 3, sendo R_6 um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono e R_7 um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono ou



-9-

formando R_6 e R_7 , conjuntamente, um grupo alquileno contendo de 2-5 átomos de carbono.

A partir do referido composto, podem introduzir-se, nas posições 17 e 11, os substituintes desejados de uma forma conhecida per se.

Assim, após epoxidação da ligação dupla $\blacktriangle^{5(10)}$, por exemplo com ácido m-cloroperbenzóico em CH_2Cl_2 e com $NaHCO_3$, pode introduzir-se o grupo R_1 , com formação simultânea de um grupo OH na posição 5α e deslocamento da ligação dupla de $9(11)$ para $9(10)$, por reacção com um composto organometálico contendo R_1 , tal como R_1MgBr ou R_1Li , por exemplo na presença de $CuCl$ em tetra-hidrofurano. Após oxidação do grupo $17\alpha-OH$, por exemplo por uma oxidação de Oppenauer em ciclo-hexanona na presença de tri-isopropóxido de alumínio, obtém-se um composto de acordo com o presente invento, com $R_3 = OH$, por reacção com um R_4-Li ou R_4-MgX (X pode ser um átomo de halogénio) e subsequentes desidratação e hidrólise (por exemplo em ácido acético a 80%, a $75^\circ C$ ou em HCl 2 N em acetona). É também possível desidratar e hidrolisar, imediatamente após a introdução de R_1 ; nesse caso, obtém-se compostos com $R_3 = OH$ e $R_4 = H$.

Um outro processo para preparar os compostos de acordo com o presente invento, consiste em introduzir primeiro os grupos na posição 17, após a transformação em cetal anteriormente descrita, e só depois o grupo R_1 na posição 11. Neste caso, oxida-se primeiro o composto transformado em cetal (obtendo-se o 17-ceto) e faz-se reagir com um composto R_4 -metal (obtendo-se o $17\beta-R_4$, $17\alpha-OH$) por forma a epoxidar-se subsequentemente e a reagir com $R_1-MgBr/CuCl$. O composto deverá então ser adicionalmente desidratado e hidrolisado (obtendo-se a 3-ceto- \blacktriangle^4). Estes passos realizam-se analogamente aos passos correspondentes já descritos.

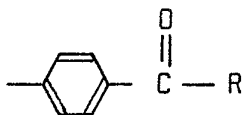
Uma variante da introdução inicial dos grupos na posição 17 e depois na posição 11, consiste no seguinte. Introduz-se primeiro um grupo em 17β sob as condições anteriormente referidas. Obtém-se assim um composto correspondente com o referido grupo na posição 17β e OH em 17α . Introduz-se então o

-10-

grupo R_1 de uma forma análoga à já descrita. Se desejado, reduzem-se então quaisquer ligações não saturadas presentes no grupo introduzido em 17β . Realizam-se então a desidratação e hidrólise com a remoção simultânea de grupos protectores possíveis, tais como por exemplo éteres tetra-hidropiranílicos, no substituinte 17β , para formar compostos de acordo com o invento contendo R_4 em 17β e OH em 17α . De acordo com esta variante, o grupo a ser introduzido em 17β é preferivelmente um éter de alquilo, alcenilo ou alcinilo. Preferem-se grupos com um éter tetra-hidropiranílico terminal. No passo em que se separa parte do grupo introduzido em 17β , o grupo tetra-hidropiranilo introduzido em 17β é então separado formando-se um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo com um grupo hidroxilo terminal. Se desejado, o referido grupo pode ser ciclizado com o grupo 17α -OH.

Um outro processo para preparar compostos de acordo com a invenção consiste na eterificação do grupo 17 -OH, após a transformação em cetal já descrita, seguida da introdução do grupo R_1 e de desidratação e hidrólise.

Outro processo consiste em introduzir na posição 11 um grupo, tal que, na desidratação e hidrólise final se forme o grupo R_1 . Um grupo adequado é, p.e., um fenildioxano ou um fenildioxolano; formando-se como grupo R_1 , no passo de desidratação/hidrólise o



onde $R = H$ ou alquilo.

Ainda um outro processo de preparação de compostos de acordo com o presente invento, consiste em partir da 3-metoxi- 14β -H-estrona e realizar sucessivamente, uma reacção de Wittig, usando metileto de trifenilfosfónio (obtendo-se o 17 -metileno), uma epoxidação (obtendo-se o $17,20$ -epóxido), uma redução com $LiAlH_4$ (obtendo-se o 17β -OH, 17α - CH_3), e depois, a introdução

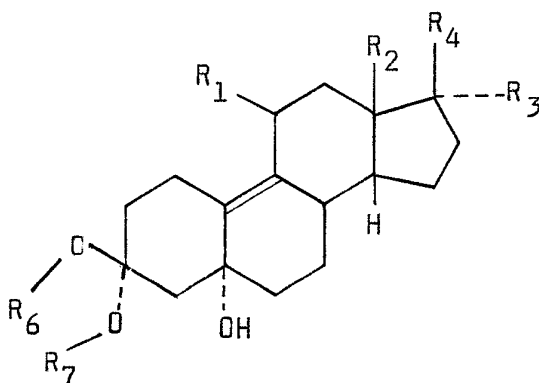
-11-

do grupo R_1 e a desidratação/hidrólise descrita anteriormente. Partindo do composto de 17-metileno, podem introduzir-se grupos hidrocarbilo, compreendendo um grupo hidróxilo, na posição 17α , após o que se convertem estes compostos em compostos de acordo com o presente invento da forma já referida.

Após se terem obtido os compostos de acordo com o presente invento, com R_3 ou $R_4 = OH$, o dito grupo hidróxilo pode, se desejado, ser esterificado ou eterificado por processos conhecidos, por forma a obterem-se outros compostos de acordo com a invenção. Deste modo, podem esterificar-se ou eterificar-se grupos OH dos grupos hidrocarbilo, nas posições 17α ou 17β , ou adicionalmente, estes podem ser oxidados.

Os compostos \blacktriangle 16- e 17-alkilideno, de acordo com o presente invento, são obtidos por desidratação de compostos de acordo com o presente invento, compreendendo um grupo OH na posição 17α ou 17β .

Como é evidente a partir do que anteriormente se descreveu, os compostos de acordo com a invenção são obtidos por desidratação e hidrólise de um composto com a fórmula



onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm o significado anteriormente definido, com a condição de que, se R_1 , R_3 e/ou R_4 representam um grupo contendo oxigénio, R_1 , R_3 e/ou R_4 podem também ser um grupo contendo oxigénio, estando o átomo de oxigénio protegido com um grupo hidrolisável, e onde R_6 e R_7 representam um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono, ou R_6 e R_7 representam, conjuntamente, um grupo alquileno contendo de 2-6 átomos de carbono, para formar compostos de acordo com o presente invento.

-12-

Preferivelmente a desidratação e a hidrólise são realizadas num único passo. A temperatura a que este passo se realiza é em geral de 10-90°C; o tempo de reacção varia usualmente entre 15 minutos e 16 horas. O passo de desidratação/hidrólise é realizado de uma forma conhecida per se, e com agentes conhecidos per se, tais como por exemplo, com ácido acético ou HCl em acetona, ou numa mistura de tolueno-H₂SO₄ 0,5 N.

O presente invento é explicado com maior pormenor com o auxílio dos exemplos seguintes.

Exemplo 1

A uma solução de 100 g de éter 3-metílico da estrona numa mistura de 800 ml de tolueno e de 800 ml de metanol, adicionaram-se 200 g de CuBr₂ em várias porções. Após 1 hora sob condições de refluxo, filtrou-se a mistura, diluiu-se com 2 litros de água e extractou-se com éter. Lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Tratou-se o resíduo com etanol aquoso a 80%. Rendimento: 117 g de 3-metóxi-16-bromoestra-1,3,5(10)-trieno-17-ona, na forma de uma mistura de brometos 16 α e 16 β . A esta mistura adicionaram-se 170 g de LiBr, 150 g de Li₂CO₃ e 1 l de dimetilformamida. Agitou-se a mistura, sob condições de refluxo, durante 1 hora. Adicionou-se então a mistura a 5 l de água e extractou-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica várias vezes com H₂O e depois, secou-se e concentrou-se. Fez-se passar o resíduo através de uma coluna de sílica-gel usando CH₂Cl₂ como eluente.

A uma solução do produto obtido da eluição em 1,5 l de etanol, adicionaram-se 8 g de 10% de Pd em carvão activado. Realizou-se a hidrogenação até ter sido absorvida a quantidade de H₂ calculada. Removeu-se o catalisador por filtração. Concentrou-se o filtrado e tratou-se com 0,5 l de etanol aquoso a 50%. Filtrou-se o precipitado e secou-se sob vácuo a 50°C até peso constante. Rendimento: 75 g de 14 β -3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona; ponto de fusão 109-110°C.

-13-

Exemplo 2

A uma solução de 17 g do composto obtido no Exemplo anterior numa mistura de 350 ml de tetra-hidrofurano e de 350 ml de etanol aquoso a 96%, adicionaram-se 7 g de NaBH_4 em várias porções. Agitou-se a mistura durante 1,5 horas à temperatura ambiente. Ajustou-se então o pH a 5, adicionando cuidadosamente ácido acético aquoso a 50%. Concentrou-se então a mistura até um pequeno volume, diluiu-se com água e extractou-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica sucessivamente com, NaOH 1N, HCl 2N e água. Após secagem e concentração, tratou-se o resíduo com uma mistura de hexano/éter. Rendimento: 15,6 g de (14 β ,17 α)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ol; ponto de fusão: 102-103°C. A uma solução de 11 g deste composto numa mistura de 165 ml de tetra-hidrofurano, 165 ml de t-butanol e de 330 ml de amônia líquida, a -33°C, adicionaram-se 4,8 g de lítio, em pequenas porções, por um período de aproximadamente 3 horas. Adicionaram-se depois 40 ml de metanol e deixou-se o amoníaco evaporar. Diluiu-se o resíduo com água e extractou-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Tratou-se o resíduo com hexano. Obteve-se deste modo um sólido branco (ponto de fusão: 110-112°C) que foi dissolvido numa mistura de 250 ml de tetra-hidrofurano e de 100 ml de metanol. A esta solução adicionou-se uma solução de 9 g de ácido oxálico di-hidratado em 50 ml de água e agitou-se a mistura durante 6 horas. Adicionaram-se então 50 g de NaHCO_3 . Concentrou-se a mistura até um pequeno volume. Adicionaram-se então 250 ml de água e extractou-se o produto com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Rendimento: 9,4 g de (14 β ,17 α)-17-hidroxi-estra-5(10)-eno-3-ona na forma de um óleo viscoso; Rf (tolueno/acetato de etilo 7/3) = 0,35. A uma solução de 31 g deste composto em 200 ml de piridina, adicionaram-se 40 g de tribrometo de feniltrimetilamônio em várias porções, durante 10 minutos. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente, adicionou-se a mistura a 2 l de água e extractou-se o produto com acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas, com HCl 2 N e com água. Após secagem e concentração, tratou-se o resíduo com éter isopropílico. Após

-14-

filtração e secagem, sob vácuo, obtiveram-se 18 g de (14 β ,17 α)-17-hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona; ponto de fusão: 130-131°C.

Agitou-se uma mistura de 17 g deste composto, 150 ml de CH₂Cl₂, 150 ml de etileno-glicol, 50 ml de ortoformato de tri-etilo e 1 g de ácido p-toluenossulfônico, durante 1 hora à temperatura ambiente, e levou-se à ebulição durante 10 minutos. Tratou-se depois a mistura reaccional com 20 g de NaHCO₃ sólido e adicionou-se a 1 l de solução de NaHCO₃ a 5%. Após extração com acetato de etilo, e lavagem, secagem e concentração da fase orgânica, fez-se passar o resíduo através de uma coluna de sílica-gel usando hexano/acetato de etilo 3/1 (v/v) como eluente. Obtiveram-se deste modo 18,5 g de (14 β ,17 α)-17-hidróxi-3,3-etilenodioxí-estra-5(10),9(11)-dieno, na forma de uma espuma incolor; Rf = 0,56 (hexano/acetato de etilo 1/1).

Exemplo 3

A uma solução de 18 g do composto obtido no Exemplo 2 em 100 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se 25 g de NaHCO₃. Adicionou-se depois, gota a gota, com agitação a -40°C durante 1 minuto, uma solução de 12,5 g de ácido m-cloroperbenzóico a 80% em 75 ml de diclorometano. Agitou-se então a solução durante 30 minutos num banho de gelo e adicionou-se a 500 ml de água gelada. Extractou-se o produto com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com uma solução de NaHCO₃ a 5% e com água e secou-se e concentrou-se. O resíduo foi rapidamente cromatografado em SiO₂ usando hexano/acetato de etilo 2/1 (v/v) como eluente. Obtiveram-se assim 8,5 g de (5 α ,10 α ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxí-5,10-epóxi-estra-9(11)-eno-17-ol na forma de uma espuma; Rf = 0,48 (hexano/acetato de etilo 1/1).

Preparou-se um reagente de Grignard em 200 ml de tetra-hidrofurano, fazendo reagir 24 g de p-bromo-N,N-dimetilanilina e 3 g de fragmentos de magnésio. A esta mistura adicionaram-se 300 mg de CuCl, seguindo-se a adição, gota a gota, de uma solução de 8,5 g do epóxido em 30 ml de tetra-hidrofurano anidro. Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se a mistura reaccional a 1,5 l de solução de NH₄Cl a 10%

-15-

e extractou-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em SiO_2 usando hexano/acetato de etilo 1/1 como eluente. Após cristalização a partir de éter isopropílico, obtiveram-se 6,6 g de (5 α ,11 β ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxo-11-(4-dimetilaminofenil)-estra-9-eno-15,17-diol (ponto de fusão: 107-109°C).

Aqueceu-se uma solução de 1,5 g deste composto em 25 ml de ácido acético aquoso a 80% durante 45 minutos (75-80°C). Arrefeceu-se a mistura com água gelada e neutralizou-se por adição de NH_4OH concentrada. Extractou-se o produto com acetato de etilo, Lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Após tratamento do resíduo com éter isopropílico, e cristalização, filtração e secagem do precipitado, obtiveram-se 0,75 g de (14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona (ponto de fusão: 166-167°C; α_D (dioxano) = +212°; Rf (hexano/acetato de etilo 1/1) = 0,32).

Exemplo 4

Manteve-se uma solução de 4,8 g de (5 α ,11 β ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxo-11-(4-dimetilaminofenil)-estra-9-eno-5,17-diol numa mistura de 200 ml de tolueno anidro, 40 ml de ciclo-hexano e 6 g de isopropóxido de alumínio, durante 3 horas sob condições de refluxo. Arrefeceu-se a mistura, diluiu-se com 200 ml de acetato de etilo e lavou-se várias vezes com uma solução de sal de Seignette a 75% p/v. Lavou-se finalmente a fase orgânica com água, secou-se e concentrou-se. Fez-se passar o resíduo através de uma coluna de sílica-gel usando, como eluente, um gradiente de hexano/acetato de etilo (10/1 \rightarrow 1/2). Tratou-se o produto com uma mistura de hexano e éter isopropílico (1/2 v/v). Filtrou-se e secou-se o precipitado. Rendimento: 3,1 g de (5 α ,11 β ,14 β)-3,3-etilenodioxo-5-hidróxi-11-(4-dimetilaminofenil)-estra-9-eno-17-ona (ponto de fusão: 158-160°C).

A uma solução de 2 g deste composto em 25 ml de tetra-hidrofurano anidro a -10°C, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3 ml de complexo $\text{CH}_3\text{Li-LiBr}$ 1,5 M. Após agitação du-

-16-

rante 10 minutos, adicionou-se a mistura a 100 ml de água gelada. Extractou-se o produto com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, um gradiente de tolueno/acetato de etilo (10/1 → 1/2). Rendimento: 1,2 g de (5 α ,11 β ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodióxi-11-(4-dimetilaminofenil)-17-metil-estra-9-eno-1,17-diol amorfo, Rf = 0,42 (hexano/acetato de etilo 1/1). Aqueceu-se uma solução de 1,2 g deste composto em 25 ml de ácido acético aquoso a 80%, durante 45 minutos a 75°C. Após arrefecimento em água gelada e neutralização com NH₄OH concentrada, extractou-se o produto com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Tratou-se o resíduo com 20 ml de éter isopropílico. Após cristalização, filtrou-se e secou-se o precipitado. Rendimento: 0,73 g de (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-hidróxi-17-metil-estra-4,9-dieno-3-ona (ponto de fusão = 109-111°C; α_D (dioxano) = +213° e Rf = 0,40 (hexano/acetato de etil 1/1). Os compostos correspondentes 17 β -etinilo (ponto de fusão 106-107°C) e 17 β -1-propinilo (Rf = 0,30 tolueno/acetato de etilo 7/3 v/v) prepararam-se de uma forma análoga.

Fez-se reagir o composto 17-ceto, com um ponto de fusão de 158-160°C, com o reagente de Grignard do 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano. Com ácido acético a 80% a 80°C, converteu-se o produto obtido no hemiacetal cíclico, (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-hidróxi-17-(3-oxopropil)-estra-4,9-dieno-3-ona (Rf = 0,30 hexano/acetato de etilo). Como produto secundário obteve-se o (11 β ,14 β ,17 α ,5'R)-11-(4-dimetilaminofenil)-4',5'-di-hidroxi-espiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-5'-acetoxifurano]-3-ona (ponto de fusão 199-200°C).

Exemplo 5

A uma solução de 16,5 g do composto finalmente obtido no Exemplo 2 numa mistura de 60 ml de tolueno, 50 ml de dimetilsulfóxido e 20 ml de piridina, adicionaram-se 29 g de dicitclohexilcarbodiimida. Adicionaram-se depois, gota a gota, a 5°C durante 10 minutos, 5 ml de ácido dicloroacético. Para manter o pH a 7 adicionou-se depois uma quantidade adicional de apro-

-17-

ximadamente 10 ml de piridina. Após agitação durante 45 minutos, destruiu-se o excesso de oxidante por adição de 5 ml de metanol, gota a gota, seguida por uma solução de 11 g de ácido oxálico di-hidratado em 50 ml de metanol. Após agitação durante 30 minutos, adicionaram-se 500 ml de éter. Filtrou-se o precipitado 30 minutos depois, lavou-se o filtrado várias vezes com água, com uma solução de NaHCO_3 a 10% e com água, e depois, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em SiO_2 usando hexano/acetato de etilo 4/1 (v/v) como eluente. Após tratamento com hexano/éter isopropílico, obtiveram-se 9,8 g de (14 β)-3,3-etilenodioxi-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona (ponto de fusão: 110-112°C).

A uma solução de 7,5 g de éter tetra-hidropirânico do álcool propargílico em 50 ml de tetra-hidrofurano anidro, adicionaram-se 20 ml de uma solução 2 M de cloreto de propilmagnésio em éter. Após agitação durante 10 minutos, adicionou-se uma solução de 4,75 g do composto de estradienona, preparado anteriormente, em 20 ml de tetra-hidrofurano anidro. Após agitação durante 6 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida em 500 ml de uma solução de NH_4Cl a 10%. Extractou-se o produto com acetato de etilo. Após lavagem, secagem e concentração da fase orgânica, cromatografou-se o resíduo em sílica gel, usando como eluente um gradiente de hexano/acetato de etilo (5/1 \rightarrow 1/1). Por tratamento do produto com éter isopropílico/hexano 1/1 (v/v) obtiveram-se 4,1 g de (14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxo-17-(3-tetra-hidropirani-1-oxiprop-1-ino)estra-5(10),9(11)-dieno-17-ol (ponto de fusão: 130-132°C).

A uma solução arrefecida (-60°C) de 8,5 g deste composto e de 10 g de NaHCO_3 sólido em 100 ml de CH_2Cl_2 , adicionou-se uma solução de 4 g de ácido m-cloroperbenzóico em 100 ml de CH_2Cl_2 . Agitou-se a mistura a 0°C durante 45 minutos e diluiu-se depois com 250 ml de uma solução de NaHCO_3 a 5%. Extractou-se o produto com CH_2Cl_2 e lavou-se várias vezes a fase orgânica com água. Após secagem e concentração, cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, um gradiente de hexano/acetato de etilo (4/1 \rightarrow 1/1). Rendimento: 5,8 g de

-18-

(5 α ,10 α ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodióxi-5,10-epóxi-17-(3-tetra-hidro piraniloxiprop-1-inilo)-estra-9(11)-eno-17-ol amorfo; Rf = 0,63 (hexano/acetato de etilo 1/1).

Adicionou-se uma solução de 5,5 g deste composto em 20 ml de tetra-hidrofurano anidro, a um reagente de Grignard, que tinha sido preparado a partir de 1,3 g de magnésio e de 10,5 g de p-bromo-N,N-dimetilanilina em 60 ml de tetra-hidrofurano e ao qual se tinham adicionado 300 g de CuCl. Agitou-se então durante uma hora adicional e adicionou-se depois a mistura reacional a 500 ml de uma solução de NH₄Cl a 10%. Após extracção com acetato de etilo e lavagem, secagem e concentração da fase orgânica, cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, hexano/acetato de etilo 3/2. Após tratamento com hexano/éter isopropílico 1/2 (v/v), obtiveram-se 4,5 g de (5 α ,11 β ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodióxi-11-(4-dimetilaminofenil)-17-(3-tetra-hidropiranilóxi-1-inil)-estra-5(10)-eno-5,17-diol, ponto de fusão: 161-162°C. Hidrogenou-se uma solução de 2 g deste composto numa mistura de tolueno/etanol 1/1, na presença de 200 mg de 5% de Pd em BaSO₄, até se absorver a quantidade teórica de 2 equivalentes de hidrogénio. Removeu-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em 40 ml de ácido acético a 80% e aqueceu-se a 80°C durante 45 minutos. Após arrefecimento, neutralizou-se a mistura pela adição de NH₄OH conc. e extractou-se com acetato de etilo. Após lavagem, secagem e concentração da fase orgânica, cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, CH₂Cl₂/acetona 1/1. Rendimento: 1,2 g de (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-hidróxi-17-(3-hidroxi-1-inil)-estra-4,9-dieno-3-ona, amorfa; Rf = 0,42 (CH₂Cl₂/acetona 1/1) e $\alpha_D = +194^\circ$ (C = 1, dioxano).

Por desidratação e hidrólise imediatas do composto 11-(4-dimetilaminofenil)-17-(3-tetra-hidropiraniloxiprop-1-inil) anterior, obteve-se o composto 17 β -(3-hidroxi-1-inil) correspondente ($\alpha_D = +279^\circ$ dioxano).

A uma solução de 1,2 g deste composto em 15 ml de piridina, adicionaram-se 600 mg de cloreto de p-toluenossulfonilo.

Após agitação durante 6 horas, adicionaram-se 100 ml de água. Após extração com éter, lavou-se várias vezes a fase orgânica com H₂O, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, tolueno/acetona 2/1. Após tratamento com hexano/éter isopropílico 1/1, obtiveram-se 0,7 g de (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-4',5'-di-hidro-espiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furano]-3-ona (ponto de fusão: 172-174°C).

A uma solução de 500 mg deste composto em 10 ml de CH₂Cl₂, adicionaram-se 1 g de CaO e uma solução de 700 mg de I₂ em 10 ml de CH₃OH. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente, adicionou-se a mistura a 200 ml de NaHSO₃ a 5% e extraiu-se com acetato de etilo. Após lavagem, secagem e evaporação da fase orgânica, cromatografou-se o resíduo em sílica gel. Obtiveram-se assim 140 mg de composto 4-metilaminofenilo correspondente (ponto de fusão 120-122°C).

O composto 4-dietilaminofenilo correspondente foi obtido de uma forma análoga à que se descreve para o composto 4-dimetilaminofenilo. (ponto de fusão 135-137°C).

A uma solução do composto 17 α -hidróxi-17 β -(3-hidroxi-propilo), com $\alpha_D = +194^\circ\text{C}$, numa mistura de tolueno (3 ml), CH₂Cl₂ (3 ml), dimetilsulfóxido (2 ml) e piridina (0,4 ml) adicionaram-se 0,7 g de dicitclo-hexilcarbodiimida. Subsequentemente adicionaram-se, gota a gota, a 0°C, 0,11 ml de ácido dicloroacético. Meia hora depois adicionaram-se 0,1 ml de metanol, gota a gota, seguindo-se 0,26 g de ácido oxálico em 1 ml de metanol. Após agitação durante 15 minutos, diluiu-se a mistura com 30 ml de éter. Removeu-se o precipitado por filtração e lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica gel. Obtiveram-se assim 250 mg de (11 β ,14 β)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-(3-hidroxi-propil)estra-4,9,16-trieno-3-ona (Rf = 0,29 hexano/acetato de etilo 1/1 v/v) e alguma (11 β ,14 β)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-(3-hidroxi-propilideno)estra-4,9-dieno-3-ona (Rf = 0,29 hexano/acetato de etilo 1/1 v/v).

Partindo do éter 3-metilo da 18-metilestrona, repetindo os procedimentos dos Exemplos 1, 2 e 5 de uma forma análoga,

-20-

obtiveram-se a (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-hidroxi-17-(3-hidroxipropil)-18-metil-estra-4,9-dieno-3-ona (Rf = 0,17; tolueno/acetona 3/1 v/v) e a (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-18-metil-4',5'-di-hidro-espiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furano]-3-ona (ponto de fusão 151-152°C).

Exemplo 6

A uma solução de 5 g do composto finalmente obtido no Exemplo 2 numa mistura de 50 ml de tetra-hidrofurano e de 20 ml de dimetilsulfóxido, adicionaram-se 3 g de uma dispersão de 50% de hidreto de sódio em óleo mineral. Após 5 minutos de agitação adicionaram-se 5 ml de iodeto de etilo. A reação, que foi seguida por cromatografia de camada fina, estava praticamente completa 3 horas depois. Adicionou-se a mistura a água e extractou-se o produto com éter. Após lavagem, secagem e concentração do solvente orgânico, cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, hexano/acetato de etilo 95/5 (v/v). Rendimento: 5,1 g de (14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxi-17-etoiestra-5(10),9(11)-dieno na forma de um óleo incolor; Rf = 0,34 (hexano/acetato de etilo).

A uma solução de 4,2 g deste composto em 50 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se 7 g de bicarbonato de sódio e depois, a -40°C, uma solução de 2 g de ácido m-cloroperbenzóico a 80% em 25 ml de diclorometano. Após agitação durante 30 minutos a 0°C, adicionou-se a mistura a 200 ml de uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. Após extracção com diclorometano, lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando hexano/acetato de etilo 9/1 como eluente. Tratou-se o produto obtido com o reagente de Grignard, brometo de p-dimetilaminofenilmagnésio, na presença de 150 mg de CuCl, em 40 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se a mistura reaccional a 300 ml de uma solução de NH₄Cl a 10%. Após extracção com éter, lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, hexano/acetato de etilo 3/2. Rendi-

-21-

mento: 2,4 g de (5 α ,11 β ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxo-11-(4-dimetilaminofenil)-17-etoxi-estra-9-eno-5-ol, na forma de um óleo incolor; Rf = 0,59 (hexano/acetato de etilo 1/1, v/v). Aqueceu-se uma solução de 2,2 g deste composto em 50 ml de ácido acético a 80%, durante 1 hora a 80°C. Após arrefecimento, neutralizou-se a mistura com amônia concentrada. Após extração com éter, lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando hexano/acetona 9/1, como eluente. Rendimento: 1,3 g de (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-etoxi-estra-4,9-dieno-3-ona na forma de um óleo amarelado; Rf = 0,33 (hexano/acetona 9/1).

De uma forma análoga se prepararam os compostos 17 α -butiloxi ($\alpha_D = 163^\circ$, dioxano) e 17 α -hexiloxi ($\alpha_D = 153^\circ$, dioxano) correspondentes.

Exemplo 7

Ao reagente de Grignard preparado a partir de 4,5 g de brometo de 4-(5,5-dimetil-1,3-dioxano-2-il)-fenilo e de 0,8 g de Mg em 15 ml de tetra-hidrofurano anidro, adicionaram-se 300 mg de CuCl e 2,2 g de (5 α ,10 α ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxo-5,10-epoxi-estra-9(11)-eno-17-ol, preparado no Exemplo 3, em 10 ml de tetra-hidrofurano anidro. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, adicionou-se a mistura a 200 ml de uma solução saturada de NH₄Cl. Após extração com acetato de etilo e, lavagem, secagem e concentração da fase orgânica, cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando hexano/acetato de etilo 1/1 como eluente. Após cristalização a partir de éter isopropílico, obtiveram-se 1,7 g de (5 α ,11 β ,14 β ,17 α)-3,3-etilenodioxo-11-[4-(5,5-dimetil-1,3-dioxano-2-il)fenil]estra-9-eno-5,17-diol; ponto de fusão: 176-177°C. Aqueceu-se uma solução de 1,5 g deste composto em 30 ml de ácido acético a 80%, durante 45 minutos a 75°C. Após arrefecimento e neutralização com NH₄OH concentrada, extractou-se o produto com acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando, como eluente, hexano/acetato de etilo 1/1. Após cristalização a partir de éter isopropílico, obtiveram-se 0,6 g de (11 β ,14 β ,17 α)-

-22-

-11-(4-formilfenil)-17-hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona; ponto de fusão: 153-155°C.

Exemplo 8

Por oxidação de 1,25 g do composto estrenodiol, preparado no Exemplo 7, com 2 g de isopropóxido de alumínio numa mistura de 60 ml de tolueno e de 10 ml de ciclo-hexanona, sob condições de refluxo, obtiveram-se, após cristalização a partir de éter/hexano, 0,95 g de (5 α ,11 β ,14 β)-3,3-etilenodioxi-11-[4-(5,5-dimetil-1,3-dioxano-2-il)fenil]-5-hidroxi-estra-9-eno-17-ona; ponto de fusão: 158-160°C. Etinilou-se este produto com acetileto de lítio em tetra-hidrofurano, e dissolveram-se 0,4 g do material obtido em 5 ml de ácido acético aquoso a 80% e aqueceu-se durante 1 hora a 75°C. Após arrefecimento e neutralização com uma solução concentrada de NH₄OH, extractou-se o produto com éter. Após lavagem, secagem e concentração da fase orgânica, cromatografou-se o resíduo em sílica gel usando hexano/acetato de etilo 1/1 como eluente. Após cristalização a partir de éter isopropílico, obtiveram-se 210 mg de (11 β ,14 β ,17 β)-11-(4-formilfenil)-17-hidroxi-pregna-4,9-dieno-20-ino-3-ona; ponto de fusão: 223-225°C.

De uma forma análoga à que se descreve no Exemplo 7 e neste exemplo preparou-se o composto 11-(4-acetilfenilo) correspondente (ponto de fusão 179-180°C).

De uma forma análoga à que se descreve no Exemplo 7 e de acordo com o passo de oxidação deste Exemplo, seguindo-se a incorporação do grupo 3-tetra-hidropiranióxiprop-1-inilo na posição 17, e a ciclização como se descreve no Exemplo 5, obteve-se a (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-acetilfenil)-4',5'-di-hidro-espiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furano]-3-ona (α_D 165° em dioxano).

Exemplo 9

Aqueceu-se uma mistura de 4 g de 14 β -estrone-3-metiléter, 2,2 g de LiNH₂ e 38 g de brometo de metiltrifenilfosfónio em 130 ml de tolueno e 10 ml de dimetilsulfóxido, a 60°C durante 16 horas. Subsequentemente, adicionou-se a mistura a 300 ml de

-23-

água gelada e extractou-se com acetato de etilo. Por purificação por cromatografia obteve-se o composto 17-metileno correspondente. A uma solução de 11,2 g deste composto em 200 ml de tetra-hidrofurano anidro, adicionaram-se 100 ml de 9-borobiciclo nonano 0,5 molar em tetra-hidrofurano, gota a gota, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Subsequentemente, adicionaram-se, gota a gota e sucessivamente, 80 ml de H₂O, 80 ml de NaOH 3 N e 40 ml de H₂O₂ a 30%. Duas horas depois, adicionou-se a mistura a água e extractou-se o produto com acetato de etilo. Triturou-se o resíduo obtido, após lavagem, secagem e evaporação, com éter isopropílico, obtendo-se o composto 17 α -hidroximetilo correspondente. Convertiu-se este composto no derivado 3,3'-etilenodioxi- \blacktriangle ⁵⁽¹⁰⁾, \blacktriangle ⁹⁽¹⁰⁾ como se descreve no Exemplo 2. Convertiu-se uma parte deste derivado (2,4 g) no derivado 17 α -metoximetilo dissolvendo-o numa mistura de 84 ml de tetra-hidrofurano e de 15 ml de dimetilsulfóxido, e fazendo-o reagir com 4,8 g de uma dispersão a 50% de NaH em óleo, e com 3,6 ml de iodeto de metilo. Após agitação durante 16 horas à temperatura ambiente, adicionou-se a mistura a água gelada, extractou-se com éter, lavou-se, secou-se, evaporou-se e cromatografou-se o resíduo.

Analogamente ao procedimento que se descreve no Exemplo 3, converteram-se estes compostos, 17 α -hidroximetilo e 17 α -metoximetilo, respectivamente, na (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-hidroximetil-estra-4,9-dieno-3-ona (ponto de fusão 185°C) e na (11 β ,14 β ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-metoximetil-estra-4,9-dieno-3-ona ($\alpha_D = +214^\circ \text{C} = 1$, dioxano), Fez-se reagir o primeiro composto com anidrido acético em piridina à temperatura ambiente, tendo-se obtido o éster de ácido acético correspondente (ponto de fusão 142°C).

Exemplo 10

Agitou-se uma mistura de 60 g de t-butilato de potássio e de 256 g de iodeto de etiltrifenilfosfónio em 1200 ml de tetra-hidrofurano, durante 0,5 horas à temperatura ambiente. Subsequentemente, adicionaram-se 87 g de 14 β -estrona-3-metil-eter em 600 ml de tetra-hidrofurano. Manteve-se a mistura ao

-24-

refluxo durante 10 horas, adicionou-se depois a 6 l de H₂O e extractou-se com acetato de etilo. Por cromatografia do produto em sílica gel, obtiveram-se 104 g do composto 17-Z/E-etilideno correspondente. A uma solução de 106 ml de complexo BH₃.di metilsulfureto 10 M em 400 ml de tetra-hidrofurano, adicionaram-se, gota a gota a 0°C, 131 ml de 1,4-ciclo-octadieno. Após manter esta mistura ao refluxo durante 1 hora, adicionaram-se, à temperatura ambiente, 140 g do produto 17-Z/E-etilideno anterior em 400 ml de tetra-hidrofurano. Subsequentemente, levou-se esta mistura ao refluxo durante 3 horas. Adicionaram-se depois, sucessivamente, 484 ml de NaOH 3 N e 484 ml de H₂O₂ a 30%. Adicionou-se a mistura a 7 l de uma solução de Na₂SO₃ a 10%, e extractou-se com acetato de etilo. Obtiveram-se, por cromatografia, 17 g de (14β,17α,20S)-20-hidroxi-pregna-1,3,5(10)-trieno e 70 g de (14β,17α,20R)-20-hidroxi-pregna-1,3,5(10)-trieno. Por processos que se descrevem nos Exemplos 2 e 3, converteram-se estes compostos na (11β,14β,17α,20S)-11-(4-dimetilaminofenil)-20-hidroxi-pregna-4,9-dieno-3-ona (ponto de fusão 210-212°C) e na (11β,14β,17α,20R)-11-(4-dimetilaminofenil)-20-hidroxi-pregna-4,9-dieno-3-ona (α_D = +166° c = 1, dioxano).

Por oxidação do composto 20R obteve-se o composto 20-ceto correspondente (α_D = 215° c = 1, dioxano). Por esterificação dos compostos 20R e 20S com anidridopropiônico obtiveram-se, respectivamente, o 20-R-propionato (α_D = 176° c = 1, dioxano) e o 20-S-propionato (α_D = +227° c = 1, dioxano) correspondentes.

Exemplo 11

Os compostos seguintes foram testados num teste de interrupção da gravidez e num teste de antigluco corticoide.

Composto 1: (11β,14β,17α)-11-(4-dimetilaminofenil)-4',5'-di-hidro-espiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)furano]-3-ona (de acordo com o presente invento).

Composto 2: (11β,17β)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dieno-3-ona.

-25-

Composto 3: (11 β ,13 α ,17 α)-11-(4-dimetilaminofenil)-17-
-hidroxi-17-(3-hidroxipropil)estra-4,9-dieno-3-ona.

O teste de interrupção da gravidez foi realizado de uma forma similar à que se descreve em "Contraception", 1981, Vol. 24 nº. 3, págs. 289-299; a ratazanas grávidas administrou-se oralmente, 2 vezes ao dia, uma quantidade "X" de um dos compostos anteriores, desde o 6º dia até ao 10º dia de gravidez. Ao 15º dia sacrificaram-se as ratazanas e determinou-se o seguinte valor:

$$P = \frac{\text{(quantidade total de pontos de implantação - quantidade total de embriões vivos)}}{\text{quantidade total de pontos de implantação}} \times 100$$

O teste antigluocorticóide realizou-se como se segue. A ratazanas macho jovens administraram-se oralmente 5 μ g/dia de dexametasona (grupo 1) ou 5 μ g/dia de dexametasona + 1 mg/dia de um dos compostos anteriores (grupo 2) ou nada (apenas meio de veículo) durante 7 dias. No dia seguinte, sacrificaram-se as ratazanas, pesou-se o timo das ratazanas e calculou-se o seguinte valor:

$$Q = \frac{\text{peso do timo do grupo 2 - peso do timo do grupo 1}}{\text{peso do timo do grupo 3 - peso do timo do grupo 1}} \times 100$$

(quanto mais pequeno for o valor de Q mais baixa é a actividade antigluocorticóide).

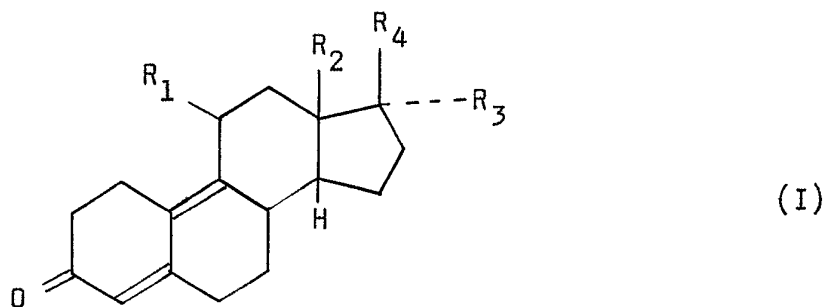
Na Tabela seguinte apresentam-se os resultados obtidos:

Tabela

	P para X = 0,5 mg	P para X = 1 mg	Q
Composto 1	96	100	5
Composto 2	-	100	92
Composto 3	49	100	70

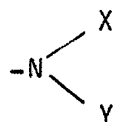
REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de derivados 11-arilo de esteroides caracterizado por terem a seguinte estrutura:



onde

R_1 é um grupo arilo homocíclico ou heterocíclico, contendo um dos substituintes seguintes: um radical hidrocarboneto ramificado ou não ramificado facultativamente saturado ou não saturado, contendo de 1-10 átomos de carbono, o radical hidrocarboneto contendo facultativamente um grupo hidroximino, um grupo oxo e/ou hidroxilo, ou um grupo



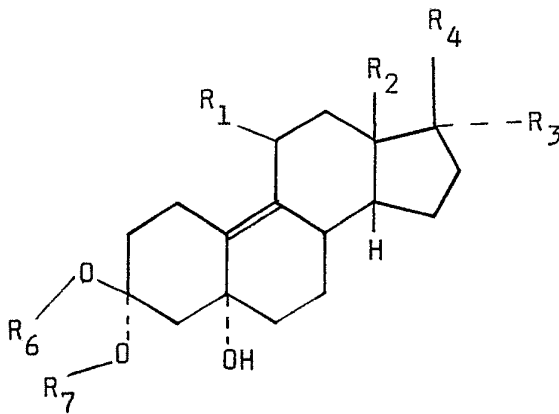
onde X e Y são cada um H ou um radical hidrocarboneto (C_{1-4}) ou formam conjuntamente um radical hidrocarboneto (C_{2-6});

- R_2 é um grupo alquilo contendo de 1-4 átomos de carbono;
- R_3 é H, OH, um radical hidrocarboneto, saturado ou não saturado, contendo de 1-8 átomos de carbono, facultativamente com um ou mais grupos hidróxilo, azido, nitrilo, oxo e/ou halogéneo, ou é um grupo acilóxilo (C_{1-18}) ou alcoialquilo (C_{2-8}) ou acilo (C_{1-18}) ou alcóxilo (C_{1-12});
- R_4 é H, OH, um grupo hidrocarboneto, saturado ou não saturado, contendo 1-8 átomos de carbono, facultativamente com um ou mais grupos hidróxilo, azido, nitrilo, oxo e/ou halogéneo,

-27-

ou é um grupo aciloxilo (C_{1-18}) ou alcoxialquilo (C_{2-8}) ou acilo (C_{1-18}) ou alcóxilo (C_{1-12}); ou R_3 e R_4 formam conjuntamente um sistema de anel ou um grupo alquilideno com de 1-6 átomos de carbono, e a linha a tracejado representa uma ligação facultativa entre os átomos de carbono 16 e 17 do esqueleto esteróide, com a condição de R_3 , ou R_4 , estar ausente quando a dita ligação entre os átomos de carbono 16 e 17 está presente, que compreende:

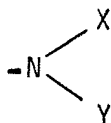
a desidratação e a hidrólise de um composto com a fórmula



onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm o significado anterior, com a condição de que se R_1 , R_3 e/ou R_4 representarem um grupo contendo oxigênio, R_1 , R_3 e/ou R_4 podem também ser um grupo contendo oxigênio estando o átomo de oxigênio protegido por um grupo hidrolisável, e onde R_6 e R_7 representam um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono ou R_6 e R_7 representam conjuntamente um grupo alquileno contendo de 2-5 átomos de carbono, para formar compostos com a fórmula (I) e subsequentemente, se desejado, a desidratação, esterificação ou eterificação de compostos compreendendo um grupo OH na posição 17α ou 17β e ainda, se desejado, a esterificação, eterificação ou oxidação dos compostos compreendendo um radical hidrocarboneto com um ou mais grupos hidróxilo.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 ser um grupo arilo contendo, como substituinte, um grupo acilo com de 1-4 átomos de carbono ou um grupo

-28-



onde X e Y são separadamente, H ou um grupo alquilo saturado com 1-3 átomos de carbono.

3 - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R_2 ser metilo ou etilo.

4 - Processo de acordo com as reivindicações 1-3, caracterizado por R_3 representar OH, alcóxilo (C_{1-8}), acilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}) facultativamente com um grupo hidroxilo ou alcoxi alquilo com a fórmula $C_n H_{2n+1} O C_m H_{2m}$ onde $n = 1-3$ e $m = 1-3$.

5 - Processo de acordo com as reivindicações de 1-4, caracterizado por R_4 representar H ou hidrocarbilo (C_{1-6}) facultativamente substituído com um grupo hidroxilo.

6 - Processo de acordo com as reivindicações 1-3, caracterizado por R_3 e R_4 formarem juntos um sistema de anel heterocíclico contendo 5 átomos no anel.

7 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica compreendendo como agente activo um composto preparado de acordo com a reivindicação 1, em associação com um transportador farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 22 JUN 1990

Por AKZO N.V.

- O AGENTE OFICIAL -