

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 85 624

**REQUERENTE:** SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã  
com sede em Berlim e Bergkamen,  
170-178 Mullerstrasse, Berlim 65,  
Alemanha

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 13 $\alpha$ -AL-  
QUILGANANA- $\Delta$ -9(11)-5,10-EPÓXIDOS"

**INVENTORES:** Gunfer Neef e Harry Vierhufe

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Alemanha, em 01 de Setembro de 1986, sob o No. P 36 30 030

Memória descritiva referente à  
patente de invenção de SCHERING  
AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, indus-  
trial e comercial, com sede em  
Berlim e Bergkamen (endereço pos-  
tal: 170-178 Müllerstrasse, Ber-  
lin 65), República Federal Ale-  
mã, (inventores: Dr. Günfer Neef  
e Harry Vierhufe, residentes na  
República Federal Alemã), para  
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  
13 $\alpha$ -ALQUILGONANO  $\Delta^{9(11)}$ -5,10-  
-EPÓXIDOS"

Memória descritiva

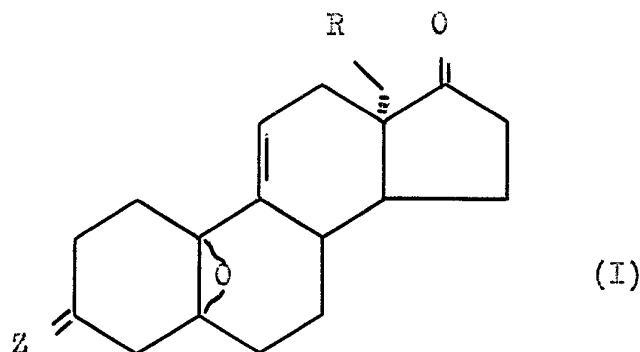
Já foram descritos como antigestagêneos  
e antiglucocorticoides eficazes 13 $\alpha$ -alquilgonanos substituídos  
por arilo na posição 11 $\beta$  (Steroids 44, 349/1984/publicação do  
pedido de patentes europeia nº 0129499).

A sua preparação pelo processo até ago-  
ra conhecido realiza-se através do produto intermediário 13 $\alpha$ -  
-alquil-5 $\alpha$ -hidroxi-17-oxo-gonano substituído por arilo na posi-  
ção 11 $\beta$ , o qual é transformado no produto final pretendido por  
adição nucleófila de uma cadeia lateral à 17-cetona, eventual-  
mente a variação do substituinte em C-17 e em seguida uma disso-  
ciação de água com dissociação simultânea de grupos de bloqueio  
existentes. Um inconveniente agravante deste processo é a intro-

dução da cadeia lateral em C17 no esqueleto esteroide, que decorre de forma não estereoselectiva. Consequentemente, torna-se necessária uma separação dos 2 epímeros que reduz o rendimento e na maior parte dos casos é laboriosa.

A invenção resulta, pois, do problema de se dispôr de um produto intermediário que conduza apenas ao isómero com a cadeia lateral pretendida, e de um processo para a sua preparação. Este problema é solucionado de acordo com a invenção. A invenção refere-se pois aos objectivos especificados nas reivindicações, nomeadamente aos novos 13 $\alpha$ -alquilgonano -  $\Delta^{9(11)}$ -5,10-epóxidos, assim como ao processo para a sua preparação.

Os compostos de acordo com a invenção são descritos pela fórmula geral I



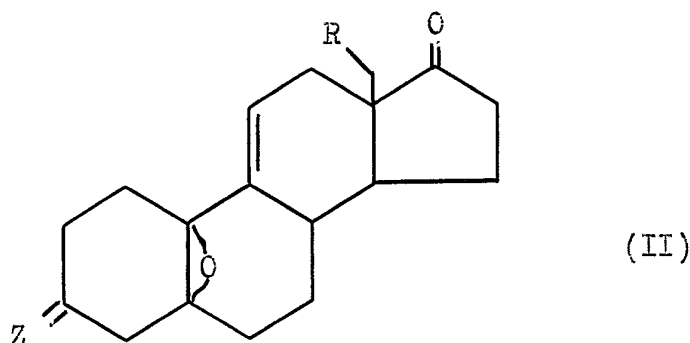
em que

R representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou etilo e

Z representa um grupo cetónico bloqueado na forma de um cetal ou tiocetal.

Os grupos de bloqueio cobertos por Z são grupos facilmente dissociáveis em meio ácido, como por exemplo os grupos etilenodioxicetal, etilenoditiocetal ou 2,2-dimetiltrimetilenodioxicetal.

Os novos 13 $\alpha$ -alquilgonano-  $\Delta^9(11)$ -5,10-epóxidos de fórmula geral I são preparados de acordo com a invenção pelo processo reivindicado. Parte-se para o efeito de um  $\Delta^9$ -estreno-epóxido, obtido por exemplo de acordo com Tetrahedron Letters 26, 2096 (1985), de fórmula geral II



em que R e Z têm os significados indicados para a fórmula I. Este epóxido é transformado, por radiação com luz ultravioleta, no seu epímero em 13 .

A reacção fotoquímica é realizada neste caso, de preferência, num aparelho de imersão ou por meio de um fotoreactor de película descendente, utilizando-se como fonte de radiação uma lâmpada de mercúrio de alta pressão. O aparelho é construído em vidro de quartzo ou num vidro especial de transparência espectral adequada. Os solventes apropriados são dissolventes apróticos não polares, tais como hexano, ciclohexano, benzeno, tolueno, tetrahydrofurano, dioxano ou as suas misturas. A duração de radiação ascende a 1 a 4 h, utilizando-se um intervalo de temperaturas de -30 até +30°C. Os produtos de fórmula geral I são purificados por cristalização ou de preferência por cromatografia. A concentração das soluções submetidas à radiação é de 0,5 a 3,0% em peso. Os rendimentos conseguidos situam-se num intervalo de 45 a 60%.

Através do processo de acordo com a invenção obtêm-se os novos produtos intermediários de fórmula geral I que na subsequente adição nucleófila da cadeia lateral em C17- como se mostra na obtenção do 3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxi)-5  $\alpha$ , 10  $\alpha$ -epóxi-13  $\alpha$ -metil-17  $\beta$  -[3-(tetrahidropirano-2-iloxi)-propa-1-inoil]-9-(11)-goneno-17  $\alpha$ -ol citada como exemplo - conduzem em seguida ao epímero em  $\alpha$ -hidroxi pretendido:

Uma solução de 13,5 g de éter propargil-THP em 160 ml de tetrahidrofurano absoluto é misturada a 0°C e gota a gota com 76,7 ml de uma solução 1,6 molar de n-butilítio em hexano. Agita-se 15 min. a 0°C, repetidamente, arrefece-se depois até -20°C e adiciona-se em seguida, gota a gota, uma solução de 4,91 g do composto obtido de acordo com o exemplo 1, 3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxi)-5  $\alpha$ , 10  $\alpha$ -epóxi-13  $\alpha$ -metil-gona-9(11)-eno-17-ona em 80 ml de tetrahidrofurano absoluto. Depois da adição agita-se ainda 60 min. a -20°C, verte-se depois em cerca de 2 l de água e extrai-se com acetato de etilo. Depois de cromatografia do produto bruto através de alumina (Merck, neutra, grau III) com hexano/acetato de etilo, obtêm-se 5,48 g (81,1% do rendimento teórico) de 3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxi)-5  $\alpha$ , 10  $\alpha$ -epoxi-13  $\alpha$ -metil-17  $\beta$  -[3-(tetrahidropirano-2-iloxi)-propa-1-inoil]-9(11)-goneno-17  $\alpha$ -ol na forma de um óleo incolor, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,86 ppm (s, 3H, 13  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>); 0,98 (s, 3H, cetal-CH<sub>3</sub>); 1,05 (s, 3H, cetal-CH<sub>3</sub>); 4,32 (dd, 2H, C=C-CH<sub>2</sub>OTHP); 4,82 (m, 1H, O-CH-O); 6,08 (m, 1H, H-11).

A introdução subsequente do substituinte pretendido em 11  $\beta$ -arilo realiza-se por exemplo de acordo com o método descrito na patente europeia EP 57 115, EP 129 499, na patente alemã DE 3 438 500 ou em Steroids 44, 349 [1984]. Como exemplo menciona-se aqui a preparação do 11  $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetileno-dioxi)-13  $\alpha$ -metil-17  $\beta$  -[3-tetrahidropirano-2-iloxi)-propa-1-inil]-9-goneno-5  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -diol:

Uma suspensão de 630 mg de magnésio em 10 ml de tetrahidrofurano absoluto é misturada gota a gota com 0,05

ml de iodeto de metilo e seguidamente com uma solução de 5,9g de 4-bromo-dimetilanilina em 29 ml de tetrahidrofurano, ajustando-se a velocidade da adição gota a gota de tal modo que a temperatura interna não ultrapasse 45°C. Depois de completada a dissolução das aparas de magnésio arrefece-se até 0°C, adicionam-se 132 mg de CuCl e agita-se 15 min. a 0°C, antes de se adicionar uma solução de 1,17 g do produto de adição de propargilo descrito acima em 20 ml de tetrahidrofurano, goata a gota. Seguidamente agita-se durante mais 2 horas à temperatura ambiente, verte-se em solução aquosa de amoníaco e extrai-se com acetato de etilo. Depois da cromatografia do produto bruto por alumina com hexano/acetato de etilo obtêm-se 1,24 g (84,3%) de 11 $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxi)-13 $\alpha$ -metil-17 $\beta$ -[3-(tetrahidropirano-2-iloxi)-propa-1-inil]-9-goneno-5 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol na forma de um óleo incolor, que é idêntico ao produto descrito no pedido de patente europeia 847 300 62.1 (publicação nº. 0129499).

A posterior transformação no produto final biologicamente activo em 4,9-gonadieno-3-ona (isto é, eventualmente a variação de cadeia lateral em C17, dissociação de água com dissociação simultânea dos grupos de bloqueio existentes) realisa-se de acordo com processos conhecidos da literatura (ver por exemplo EP 129 499, EP 57 115, Steroids 44, 349 [1984]).

A invenção será agora elucidada com base nos exemplos seguintes, sem que de modo algum se limite a estes.

#### Exemplo 1:

Uma solução de 4,0 g de 3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxi)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-estro-9-eno-17-ona em 600 ml de hexano é irradiada a 25°C durante 3 h com todo o espectro de uma lâmpada de mercúrio de alta pressão (Philips HPK 125) num aparelho de imersão de vidro de quartzo. Seguidamente o dissolvente é eliminado em vácuo de trompa de água e o resíduo é cro-

matografado através de 700 g de alumina (Merck, neutra, grau III) com hexano/acetato de etilo. Obtêm-se 1,96 g de 3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxo)-5  $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxi-13  $\alpha$ -metil-gona-9(11)-eno-17-ona na forma de um óleo incolor,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =0,83 ppm (s,3H,H-18); 1,03 (largo s, 6H,cetal- $\text{CH}_3$ ); 5,96 (m,1H,H-11),  $[\alpha]_D^{20}$ -31,9 $^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , c=0,510).

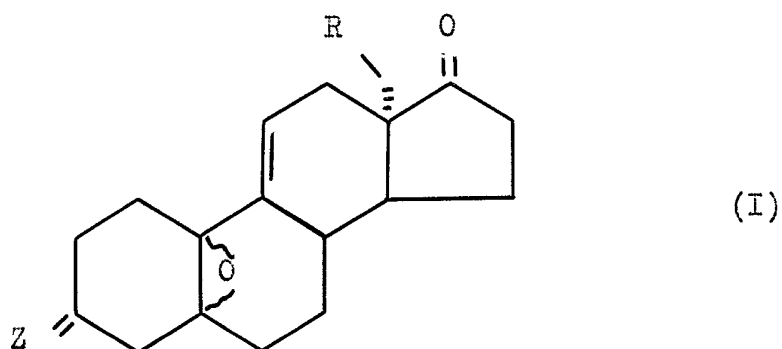
### Exemplo 2

Uma solução de 4,0g de 3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxo)-5  $\beta$ ,10  $\beta$ -epoxi-estro-9-eno-17-ona em 600 ml de dioxano é irradiada durante 1,5 h a 20 $^\circ\text{C}$  nas condições do exemplo 1. Depois da cromatografia obtêm-se 1,72 g de 3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxo)-5  $\beta$ ,10  $\beta$ -epoxi-13  $\alpha$ -metil-gona-9(11)-eno-17-ona como uma espuma sólida,  $[\alpha]_D^{20}$ -119,8 $^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , c=0,630),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =0,86 ppm (s,3H,H-18); 1,05 largo s, 6H,cetal- $\text{CH}_3$ ); 5,78 (m, 1H,H-11).

## REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de 13  $\alpha$ -alquil  
gonano-  $\Delta^{9(11)}$ -5,10-epóxidos de fórmula geral I

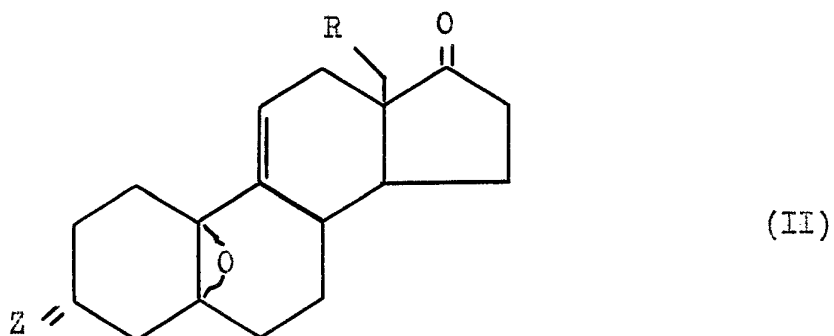


em que

R representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou etilo  
e

Z representa um grupo cetónico bloqueado na forma de cetal ou  
tiocetal,

caracterizado pelo facto de se submeter à radiação com luz ul-  
travioleta um composto de fórmula geral II



em que R e Z têm os significados indicados para a fórmula I.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxi)-5  $\alpha$ , 10  $\alpha$  -epóxi-13  $\alpha$ -metil-gona-9(11)-eno-17-ona,

3,3-(2,2-dimetil-trimetilenodioxi)-5  $\beta$ , 10  $\beta$  -epóxi-13  $\alpha$ -metil-gona-9(11)-eno-17-ona.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 1 de Setembro de 1986, sob o nº. P 36 50 030.6.

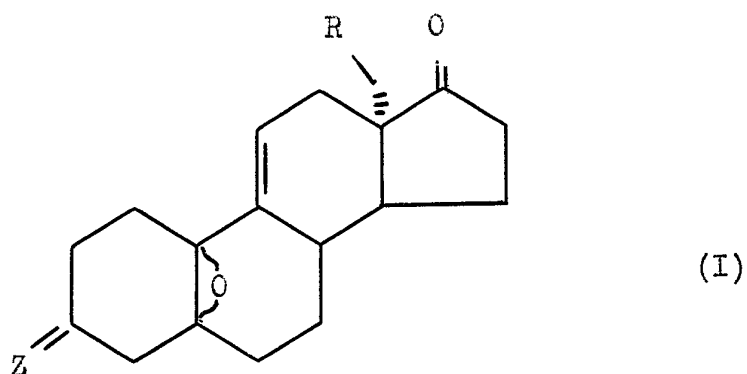
Lisboa, 31 de Agosto de 1987

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

## R E S U M O

### PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 13 $\alpha$ -ALQUILGONANO- $\Delta^{9(11)}$ -5,10- -EPÓXIDOS"

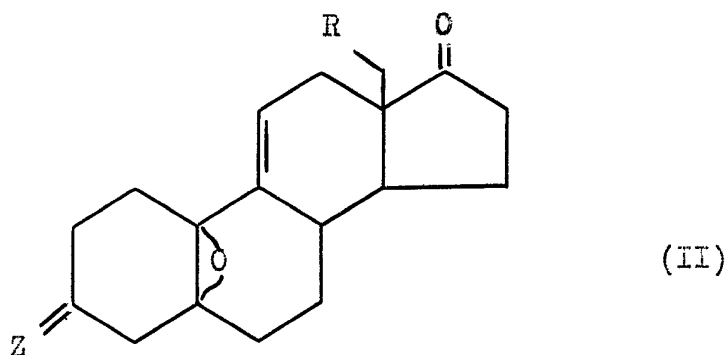
A invenção refere-se a um processo para a preparação de 13 $\alpha$ -alquilgonano-  $\Delta^{9(11)}$ -5,10-epóxidos de fórmula geral I



em que

R representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou etilo e Z representa um grupo cetónico bloqueado na forma de cetal ou tiocetal,

que compreende submeter-se à radiação com luz ultravioleta um composto de fórmula geral II



em que R e Z têm os significados indicados para a fórmula I.