

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.988

REQUERENTE: SCHERING CORPORATION. norte-americana.
industrial. com sede em 2000 Galloping
Hill Road Kenilworth. New Jersey
07033. Estados Unidos da América do
Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A DESIDRATAÇÃO DE INTERME-
DIARIOS CORTICOESTEROIDES"

INVENTORES: NICHOLAS CARRUTHERS e SOHAILA GARSHASB

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

27 de Novembro de 1989 sob o No.441,500 nos Estados
Unidos da América do Norte

SCHERING CORPORATION

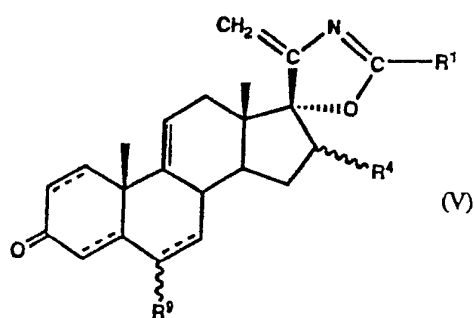
"PROCESSO PARA A DESIDRATAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS CORTICOSTE-
RÓIDES"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

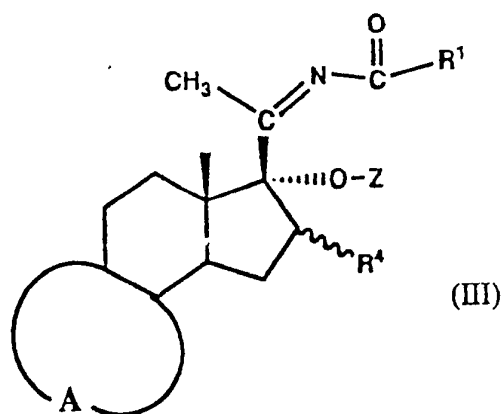
Resumo

Processo para a preparação de intermediários oxazo-
lina de corticoesteróides de fórmula (V):

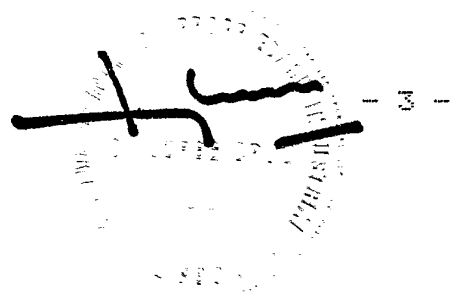


em que R^1 representa hidrogénio (H), alquilo inferior, fenilo ou fenilalquilo; R^4 representa H ou alquilo inferior, de preferên-
cia metilo com estereoquímica quer α quer β ; e R^9 representa
hidrogénio, fluoro, cloro ou alquilo inferior.

O processo compreende pôr em contacto um composto de fórmula (III):



o seu tautómero ou suas misturas, em que Z representa hidrogénio, alcoxialquilo ou trialkilsililo de fórmula: o sistema de anel A representa, por exemplo, um éter enólico adequado, com (A) reagente de Vilsmeier, seguido por hidrólise ácida para se obter o composto de fórmula V; ou, alternativamente, com (B) um ácido com um pK_a inferior a 5, para se obter o composto de fórmula V.

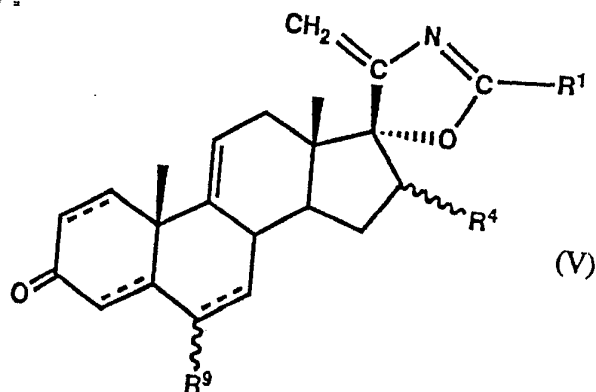
 - 3 -

ANTECEDENTES DO INVENTO

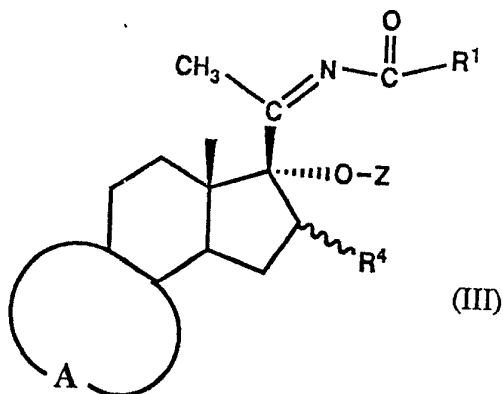
Os esteróides 9α -OH são intermediários úteis na preparação de corticoesteróides. Os corticoesteróides são úteis no tratamento da psoríase, de doenças dermatológicas e de inflamações. A Patente dos E.U.A. 4,127,596 descreve um processo de desidratação de compostos do tipo 9α -hidroxiandrostenediona com ácido clorossulfônico para dar origem a esteróides Δ^9 ,11. A Patente dos E.U.A. 4,102,907 e o Pedido de Patente Europeia N^o 87201933.6 ensinam a desidratação de intermediários esteróides. O Pedido de Patente do Reino Unido GB 2086907A concedido a Barton et al ensina a preparação de intermediários esteróides de oxazolina utilizando um perácido. A Patente dos E.U.A. 4,585,590 ensina um processo de preparação de uma forma C_3 -protegida de uma oxazolina a partir de intermediários esteróides específicos. Todavia, nenhuma destas referências ensina a desidratação e formação de oxazolina concomitantes a partir de um 9α -hidroxisteróide com um ácido possuindo um pK_a igual ou inferior a cerca de 5 com Reagente de Vilsmeier. Em Barton et al é demonstrado como a fracção oxazolina constitui um precursor útil de pregnanos e corticoesteróides. Seria desejável proporcionar um processo para a preparação de Δ^9 ,11 esteróides possuindo a fracção oxazolina exigida a partir de materiais de partida 9α -hidroxisteróides. Os esteróides contendo a ligação dupla Δ^9 ,11 são intermediários úteis para a preparação de corticoesteróides farmacologicamente activos, tal como se explica em Louis F. Fieser e Mary Fieser, Steroids (Esteróides), Reinhold Publishing Corporation, New York (1959). Assim, seria desejável proporcionar um processo para a preparação de esteróides Δ^9 ,11 possuindo a fracção oxazolina exigida, e que pudesse também reduzir os passos necessários para a sua preparação.

SUMARIO

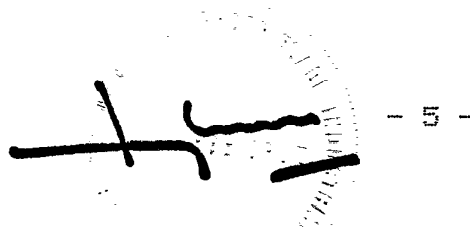
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de intermediários corticoesteróides de oxazolina de fórmula (V):



em que R^1 representa hidrogénio (H), alquilo inferior, fenilo ou fenilalquilo; R^4 representa H ou alquilo inferior, de preferência metilo com estereoquímica α ou β ; e R^9 representa hidrogénio, flúor, cloro ou alquilo inferior. O processo compreende fazer contactar um 9α -hidroxiesteróide de fórmula:

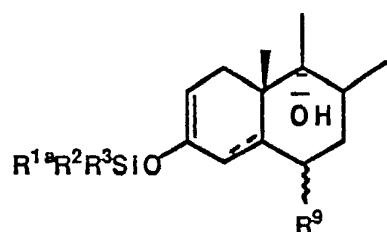


o seu tautómero ou suas misturas, em que Z representa hidrogénio, alcoialquilo, sililo trissubstituído de fórmula $-\text{SiR}^{1a}\text{R}^{2a}\text{R}^{3a}$ em que R^{1a} , R^{2a} e R^{3a} representam independentemente alquilo inferior, fenilo ou fenilalquilo;

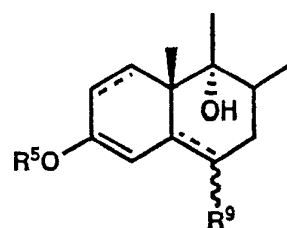


representa

um éter enólico de fórmula:

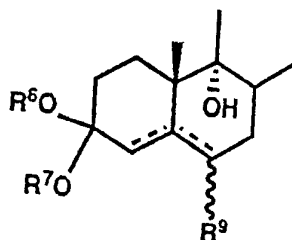


ou

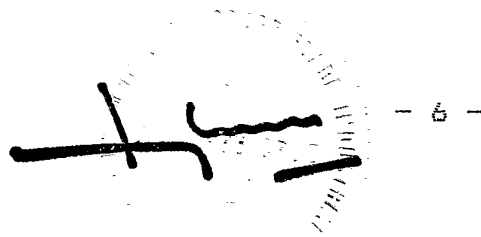


em que R^5 representa alquilo inferior e R^9 é tal como atrás foi definido, em que R^{1a} , R^2 e R^3 são tal como atrás foram definidos;

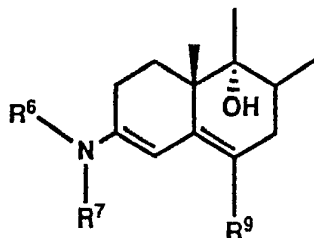
um cetal de fórmula



em que R^6 e R^7 representam independentemente alquilo inferior ou $-(CR^{20}R^{21})_v-$ e $-(CR^{30}R^{31})_w-$, respectivamente, em que R^{20} , R^{21} , R^{30} e R^{31} representam independentemente H, alquilo inferior, ou arilo, e w e v independentemente representam um número inteiro de 0 a 6 e $v + w$ é um número inteiro de 2 a 12, de preferência 2, e em que $-(CR^{20}R^{21})_v-$ ou $-(CR^{30}R^{31})_w-$ estão ligados num anel ou através de um átomo de oxigénio ou azoto; e R^9 é tal como atrás foi definido;

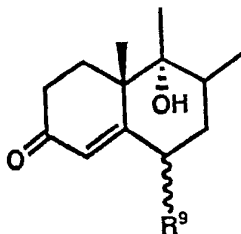


uma enamina de fórmula



em que R^6 e R^7 são tal como atrás definidos; ou

uma cetona de fórmula

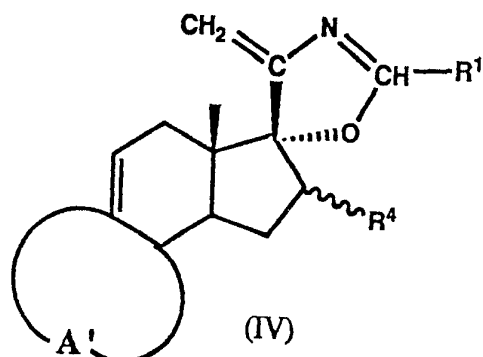
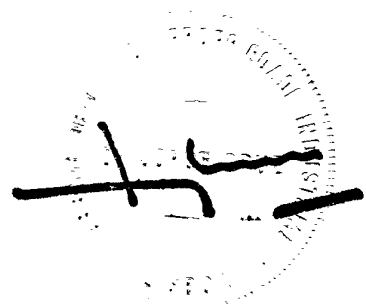


em que R^9 é tal como atrás definido; com

(A) Reagente de Vilsmeier, seguido por hidrólise ácida para dar origem ao composto de fórmula (V); ou, alternativamente,

(B) um ácido de pK_a igual ou inferior a cerca de 5, para dar origem ao composto de fórmula (V). O ácido pode ser ácido clorossulfónico, sulfúrico, fosfórico, metanossulfónico, perclórico ou ácidos trifluoroacéticos ou suas misturas, de preferência ácido clorossulfónico.

Numa outra realização, o presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula (IV):

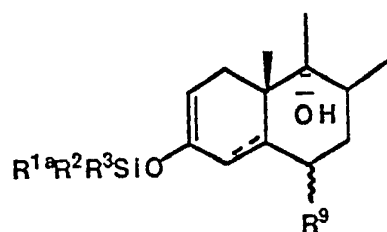


em que R^1 e R^4 são tal como atrás definidos; e

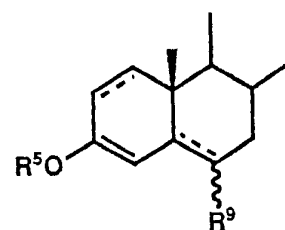


representa

um éter enólico de fórmula:

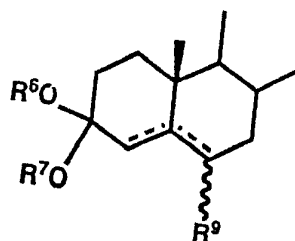


ou



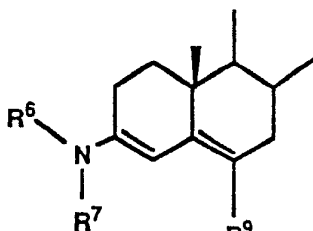
em que R^5 representa alquilo inferior e R^9 é tal como atrás definido, em que R^{12} , R^2 e R^3 são tal como atrás definidos;

um cetal de fórmula



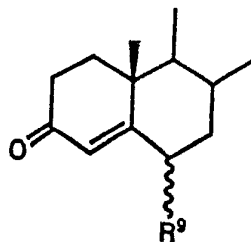
em que R^6 e R^7 representam independentemente alquilo inferior ou $-(CR^{20}R^{21})_v-$ e $-(CR^{30}R^{31})_w-$, respectivamente, em que R^{20} , R^{21} , R^{30} e R^{31} representam independentemente H, alquilo inferior, ou arilo, e w e v independentemente representam um número inteiro de 0 a 6 e $v + w$ é um número inteiro de 2 a 12, de preferência 2, e em que $-(CR^{20}R^{21})_v-$ ou $-(CR^{30}R^{31})_w-$ estão ligados num anel ou através de um átomo de oxigénio ou azoto; e R^9 é tal como atrás foi definido;

uma enamina de fórmula



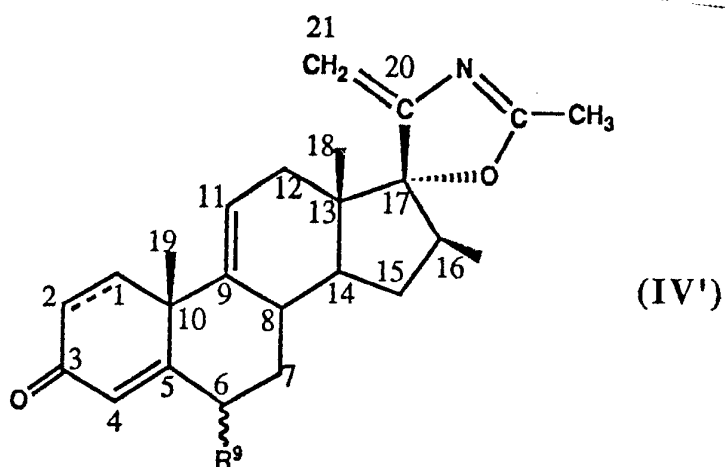
em que R^6 e R^7 são tal como atrás definidos; ou

uma cetona de fórmula



em que R^9 é tal como atrás definido. O processo compreende fazer contactar o composto de fórmula (III) com Reagente de Vilsmeier sob condições eficazes para se obter o composto de fórmula (IV).

Numa realização, o presente invento proporciona compostos preferidos de fórmula



em que a linha pontuada representa uma ligação dupla facultativa e em que a numeração é indicada para os compostos preferidos.

O presente processo tem a vantagem inesperada e surpreendente de desidratar de modo concomitante e regio-específico o 9α -OH e formar o esteróide $\Delta^9,11$ possuindo a desejada fracção oxazolina para a produção de tais esteróides num passo único ou recipiente de reacção. Uma tal combinação é útil para a produção de corticoesteróides a partir do composto 9α -hidroxian-drost-4-eno-3,17 diona derivado de esteróide. O presente processo tem também a vantagem um processo de um passo só em que o produto de fórmula (V) permite a ligação apropriada de grupos funcionais importantes na posição C-21 adjacente à fracção oxazolina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES

Os termos a seguir indicados, quando utilizados na presente memória descritiva e nas reivindicações anexas, têm os significados a seguir referidos, salvo indicação em contrário:

O termo "alquilo" ou "alquilo inferior" diz respeito a uma fracção hidrocarboneto de cadeia linear saturada contendo 1 a 6 átomos de carbono, ou uma fracção hidrocarboneto de cadeia ramificada saturada de 3 a 6 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metilo (i.e. $-\text{CH}_3$), etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo e outros análogos.

O termo "alcoxi" diz respeito a uma fracção alquilo ligada covalentemente a um elemento estrutural adjacente através de um átomo de carbono, tal como, por exemplo, metoxi ($-\text{OCH}_3$), etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, hexoxi e outros análogos.

O termo "alcoxialquilo" diz respeito a uma fracção alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono ligados covalentemente a uma fracção alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

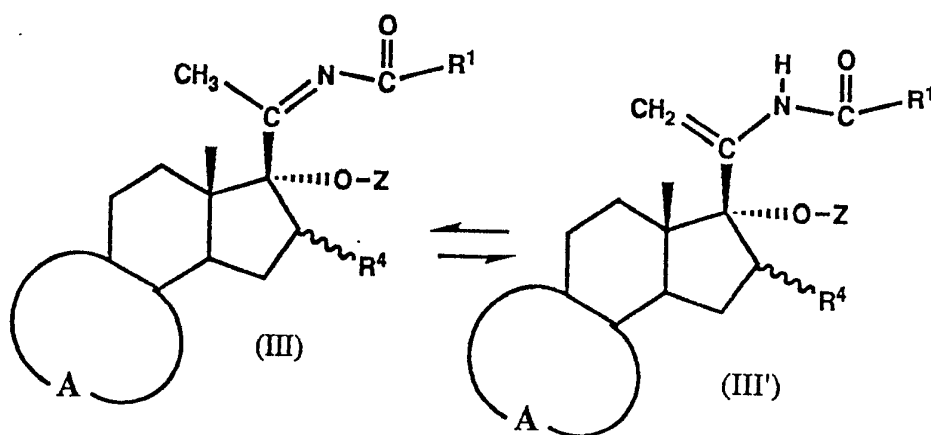
O termo "fenilalquilo" diz respeito a uma fracção fenilo ligada covalentemente a uma fracção alquilo com um a seis átomos de carbono tal como, por exemplo, fenilmetilo, 2-feniletilo e outros análogos.

O termo "ácido clorossulfónico", conhecido como clorohidrina sulfúrica, tem a fórmula empírica ClSO_2OH . O ácido clorossulfónico é um composto conhecido, formado por tratamento de trióxido de enxofre ou ácido sulfúrico fumegante com ácido clorídrico.

O termo para "Z" pode representar qualquer grupo suficientemente lábil para permitir a formação da oxazolina desejada. Tais grupos incluem, embora não estejam a eles limitados, hidrogénio, alcoxialquilo, sílilo trissubstituído de fórmula $-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ em que R^1 , R^2 e R^3 representam independentemente

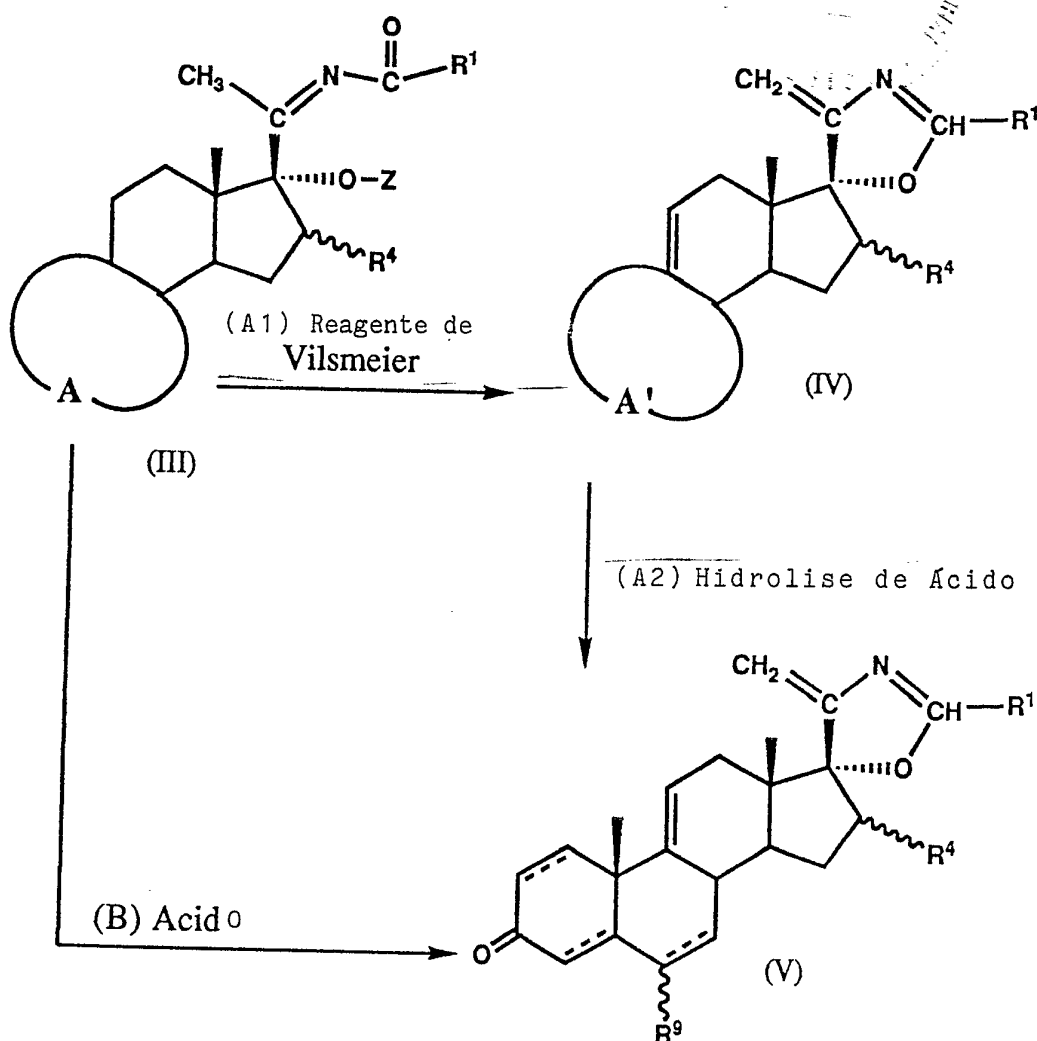
alquilo inferior, fenilo ou fenilalquilo, de preferência $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Os especialistas na técnica reconhecerão que os materiais de partida de fórmula (III) podem existir nas formas tautoméricas (III) e (III'), tal como a seguir se indica:



No presente processo está subentendida a utilização de qualquer um dos tautómeros ou de suas misturas.

Os processos do presente invento podem ser representados, de forma esquemática, como se segue:



O processo (A) compreende os passos (A1) e (A2). No passo (A1), o Reagente de Vilsmeier ou suas variações pode ser usado para converter o composto de fórmula (III) no corticoesteróide de oxazolina de fórmula (V) desejado. O Reagente de Vilsmeier pode ser preparado misturando uma formamida de fórmula

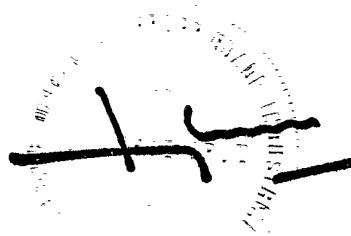


em que R^{40} e R^{41} representam independentemente alquilo ou fenilo, com cloreto de tionilo ou cloreto de fosforilo, de preferência cloreto de tionilo. Uma formamida VI preferida é aquela em que R^{40} e R^{41} são ambos metilo, conhecida como dimetilformamida (DMF). O Reagente de Vilsmeier pode ser preparado de acordo com



métodos conhecidos, tal como se descreve em Louis F. Fieser e Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis (Reagentes para Síntese Orgânica), John Wiley and Sons, Inc. Nova Iorque, (1967), J. March (ed.) Advanced Organic Chemistry (Química Orgânica Avançada), 3ª Edição, John Wiley and Sons, Nova Iorque, 1985, pp.487-488, R.S. Kittila, "DMF Chemical Uses" (Aplicações Químicas da DMF) (1967) e R.S. Kittila, "Supplement to DMF Chemical Uses" (Suplemento a Aplicações Químicas da DMF), E.I. DuPont De Nemours and Co. Inc. (1973). Os ensinamentos sobre a preparação destas referências são aqui incluídos a título de referência. Para a preparação do Reagente de Vilsmeier, faz-se contactar um excesso a cerca de uma quantidade equimolar de formamida (VI) com uma mole de cloreto de tionilo ou cloreto de fosforilo para dar origem ao Reagente de Vilsmeier, de preferência cerca de 3 a cerca 1,2 moles de formamida (VI). O Reagente de Vilsmeier pode ser preparado de modo simples, embora o seja de preferência na presença de um solvente tal como DMF ou diclorometano (CH_2Cl_2) a uma temperatura entre cerca de -25°C e cerca de 25°C , de preferência a cerca de 10°C . Nos casos em que DMF é usada num excesso molar, pode servir como reagente ou como solvente.

Facultativamente e preferencialmente, o 9 α -hidroxies-teráide (III) e o Reagente de Vilsmeier são postos em contacto na presença de uma base para neutralizar o ácido formado durante a reacção. Essas bases podem incluir piridina, colidina, lutidina e suas misturas, de preferência colidina. A base pode ser usada em quantidades eficazes para neutralizar o ácido formado durante a preparação dos compostos (IV) ou (V) bem como do próprio Reagente de Vilsmeier. A quantidade de base pode variar entre um excesso e uma quantidade equimolar da base para uma mole de cloreto de tionilo ou cloreto de fosforilo, de preferência entre cerca de 10 e 2 moles de base, e de modo ainda mais preferido, cerca de 2 moles de base.



O Reagente de Vilsmeier usado no presente processo é utilizado numa quantidade suficiente para permitir a formação da ligação dupla $\Delta^9,11$ no anel esteróide de fórmula (III) e concomitantemente a formação da oxazolina desejada. Uma tal quantidade pode variar entre um excesso e uma quantidade aproximadamente equimolar de Reagente de Vilsmeier para uma mole de composto de fórmula (III), de preferência entre cerca de 5 e 2 moles de Reagente de Vilsmeier.

No passo (A1) a ordem pela qual se misturam os ingrediente não é crucial, embora a base, quando utilizada, seja de preferência misturada com o composto de fórmula (III) antes de se adicionar o Reagente de Vilsmeier. O processo (A1) pode ser conduzido à pressão ambiente e a temperaturas variando entre cerca de -50°C e cerca de 50°C , de preferência entre -20°C e cerca de 25°C , e de modo ainda mais preferido entre cerca de -20°C e cerca de 0°C . A mistura de reacção é agitada durante um período de tempo suficiente para se completar a reacção, que de um modo geral varia entre cerca de 30 minutos e cerca de 2 ou mais horas. Os corticoesteróides de oxazolina de fórmula (IV) desejados assim preparados podem ser recuperados adicionando água à mistura de reacção e diluindo a mistura aquosa com um solvente orgânico tal como diclorometano ou acetato de etilo. A mistura aquosa/orgânica diluída pode ser lavada com solução alcalina aquosa diluída tal como bicarbonato de sódio (NaHCO_3), e depois com salmoura tal como solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e seca com um agente secante tal como sulfato de magnésio (MgSO_4) ou sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidros para dar origem à oxazolina (IV) desejada.

No passo (A2), o composto de fórmula IV pode ser posto em contacto com um ácido orgânico ou mineral, presentes quantidades eficazes para hidrolisar o composto IV para dar

origem à oxazolina (V) desejada. Constituem exemplos de ácidos minerais ácido clorídrico, sulfúrico, fosfórico e outros análogos, de preferência ácido clorídrico. Constituem exemplos de ácidos orgânicos os ácidos alcanóicos C-1 a C-10 tais como ácido fórmico, acético, propanóico e outros análogos. O ácido pode ser usado numa quantidade variando entre um excesso e cerca de 0,1 equivalentes de ácido, de preferência entre cerca de 2 e 0,1 equivalentes de ácido. Os compostos podem ser postos em contacto a temperaturas variando entre cerca de -20°C e 50°C, de preferência a cerca de 0°C. A oxazolina (V) desejada assim preparada pode ser recuperada por métodos convencionais, tal como por evaporação de quaisquer solventes presentes, filtração, cristalização, cromatografia, destilação e outros análogos.

No Processo (B), os compostos de fórmula III são postos em contacto com um ácido possuindo um valor de pK_a igual ou inferior a 5, de preferência possuindo um pK_a inferior a 1, tal como aqueles que aqui foram descritos. Caso se utilize ácido clorossulfónico, o processo pode ser levado a cabo de modo simples, i.e. sem que a presença de um solvente seja necessária, embora esta seja preferida. Solventes adequados incluem hidrocarbonetos clorinados tais como clorofórmio, diclorometano e tetracloreto de carbono; e hidrocarbonetos alquilados, tais como hexano ou heptano. A quantidade de solvente utilizada deve ser suficiente para dissolver, pelo menos, os reagentes. A quantidade de solvente pode variar entre um excesso e cerca de 10 por cento em volume da mistura de reacção.

O ácido pode ser posto em contacto com o composto de fórmula (III) em quantidades variando entre cerca de 10 e cerca de 2 equivalentes molares de ácido para um equivalente de estereóide 9 α -hidroxi de fórmula III, de preferência entre cerca de 5 e cerca de 2 equivalentes molares de ácido. As temperaturas, os

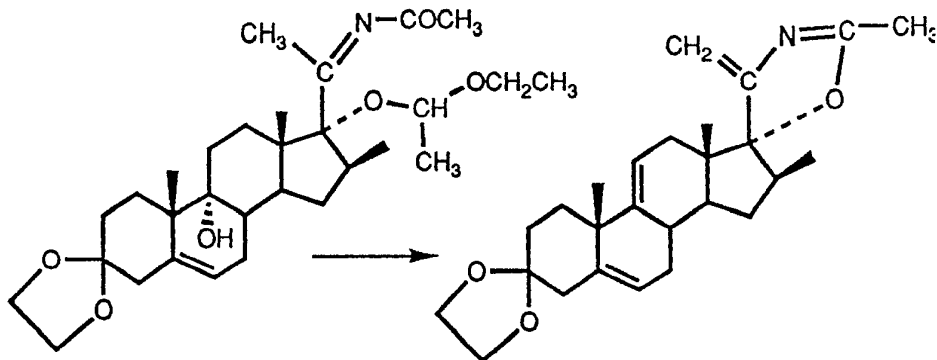


tempos de contacto e os métodos de recuperação para o processo (B) são análogos aos que foram descritos para o processo (A).

Os exemplos que se seguem ilustram várias realizações do presente invento, não devendo, todavia, ser de algum modo entendidos como constituindo limitações do mesmo. Todas as temperaturas são expressas em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

EXEMPLO 1 - PASSO (A1)

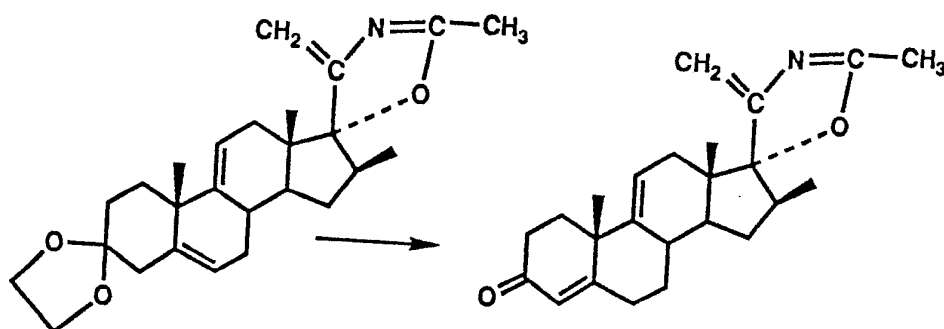
3,3-[1,2-ETANODIILBIS(OXI)]-2',16B-DIMETIL-4'-METILE-
NOSPIRO[ANDROSTA-4,9(11)-DIENO-17,5'(4'H)-OXAZOLE



O Reagente de Vilsmeier é preparado tratando uma mistura de dimetilformamida (0,56 ml) e diclorometano (15 ml) a 0° com cloreto de tionilo (0,5 ml). Passados 10 minutos, esta solução é adicionada a uma mistura de N-[3,3-[1,2-etanodiilbis-(oxi)]-17α-(1-etoxietoxi)-9α-hidroxi-16β-metilpregn-5-en-20-ili-denolacetamida (2,49 g), diclorometano (25 ml) e colidina (1,6 ml) a 0°. Após 30 minutos a esta temperatura, adiciona-se água (10 ml) e a mistura de reacção é agitada durante 15 minutos. A mistura de reacção é diluída com diclorometano (200 ml), a fase orgânica é separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio (100 ml), seca sobre sulfato de sódio e evaporada para dar origem ao composto em epígrafe (0,89 g). RMN (CDCl₃), δ ppm; 0,78, 1,09, 1,20, 2,0, 3,9, 4,3, 5,22 e 5,42.

EXEMPLO 1 - PASSO (A2)

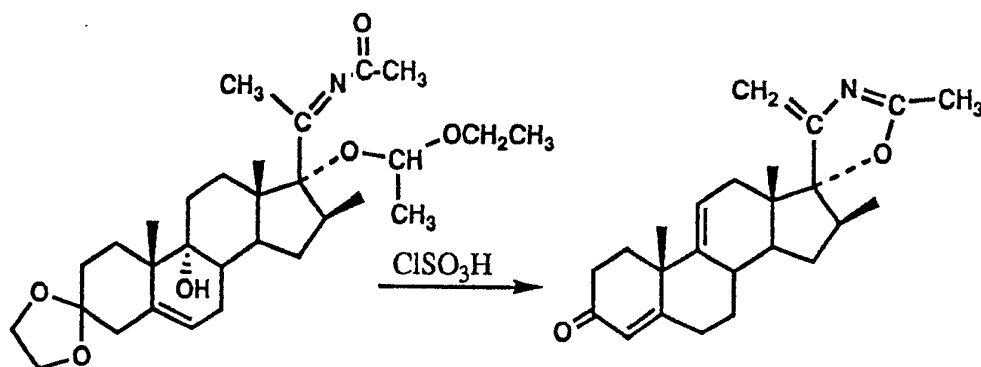
2',16 β -DIMETIL-4'-METILENOSPIRO[ANDROSTA-4,9(11)-DIE-
NO-17,5'(4'H)-OXAZOLI]-3-ONA



3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-2',16 β -dimetil-4'-metile-
nospiro[androsta-4,9(11)-dieno-17,5'(4')-oxazole (0,025 g) é
dissolvido em solução aquosa de metanol a 10% (1,5 ml) e tratado
com ácido clorídrico 2M (0,088 ml). Após 2 horas à temperatura
ambiente, a evaporação do solvente proporcionou o composto em
epígrafe (0,02 g). RMN (CDCl_3), δ ppm; 0,8, 1,08, 1,3, 2,05,
4,33, 5,27, 5,5 e 5,71.

EXEMPLO 3

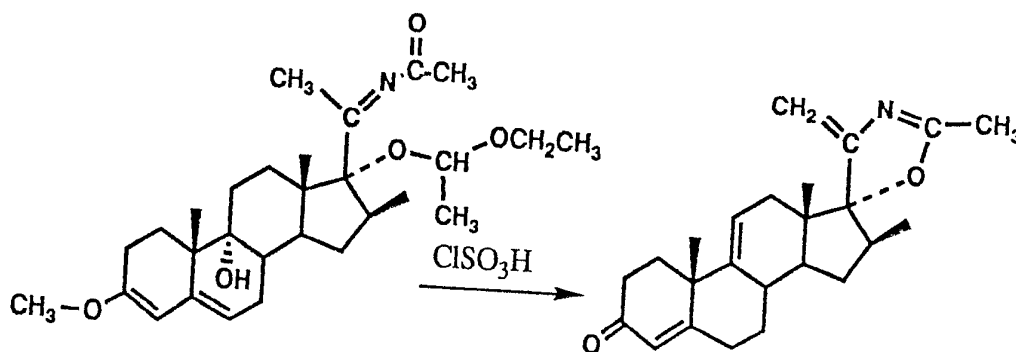
2',16β-DIMETIL-4'-METILENOSPIRO[ANDROSTA-4,9(11)-DIE-
NO-17,5'(4'H)-OXAZOLI-3-ONA



Uma mistura de N-[3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-17a-(1-
-etoxietoxi)-9α-hidroxi-16β-metilpregn-5-en-20-ilidenolacetamida
(0,52 g) e diclorometano (8 ml) é arrefecida para -20° e tratada
com uma solução de ácido clorossulfônico (0,2 ml) em diclorometa-
no (2 ml) gota a gota. Após 45 minutos, a mistura de reacção é
tratada com água (15 ml) e diclorometano (100 ml). A fracção
orgânica é separada, lavada com solução saturada de bicarbonato
de sódio (100 ml), solução saturada de cloreto de sódio (100 ml)
e seca sobre sulfato de sódio para dar origem ao composto em
epígrafe (0,3 g).

EXEMPLO 4

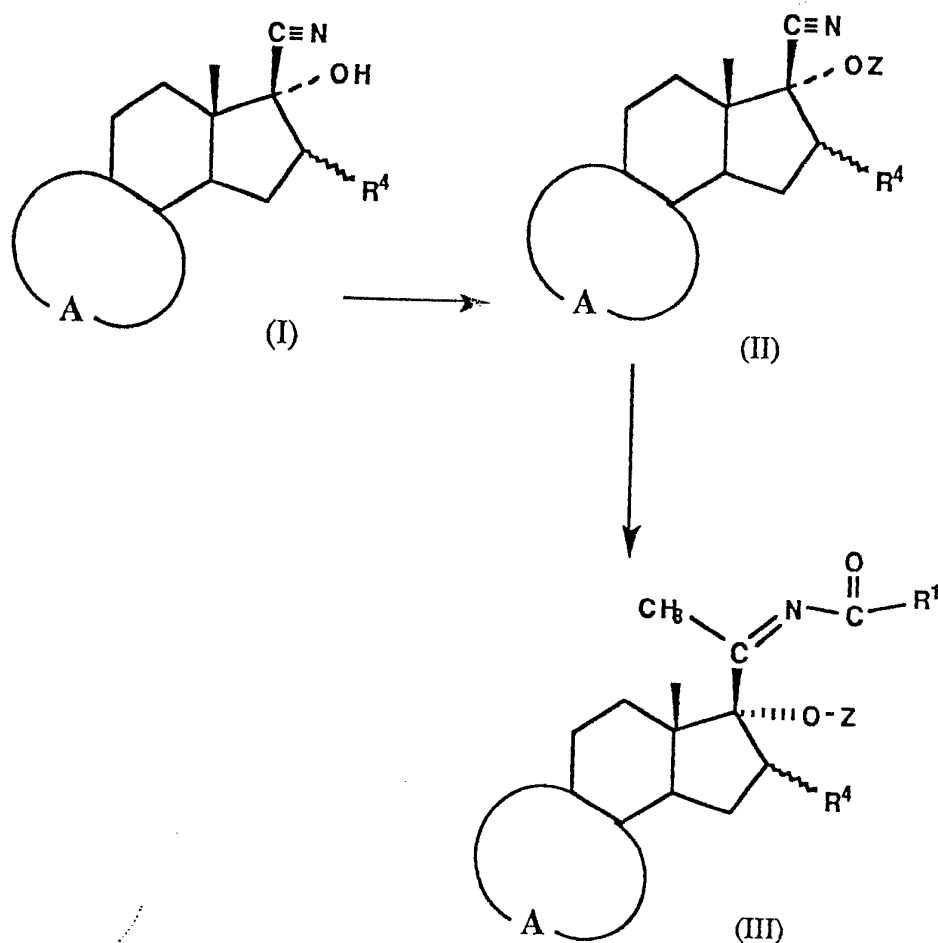
2',16β-DIMETIL-4'-METILENDSPIRODLANDROSTA-4,9(11)-DIE-
NO-17,5'(4'H)OXAZOLI-3-ONA



N-[17α-(1-etoxietoxi)-7α-hidroxi-3-metoxi-16β-metil-pregna-3,5-dieno-20-ilidenolacetamida (0,36 g) em diclorometano (5 ml) é arrefecida para -25° e tratada com uma mistura de ácido clorossulfônico (0,23 ml) e diclorometano (1,27 ml) gota a gota. A mistura é agitada a -25° durante 10 minutos e depois a uma temperatura entre -25° e -10° durante 15 minutos. A mistura de reacção é adicionada gota a gota a uma solução saturada de bicarbonato de sódio (30 ml), agitada durante 30 minutos e a fracção orgânica é separada. A fase aquosa é extraída de novo com acetato de etilo (2 x 50 ml) e as porções orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (50 ml), secas sobre sulfato de sódio e evaporadas para dar origem ao composto em epígrafe (0,23 g).

Preparação dos Materiais de Partida

Os esteróides de fórmula I são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos tais como os que são descritos no Pedido de Patente Europeia 0263569, cuja preparação se ilustra a seguir de forma esquemática:

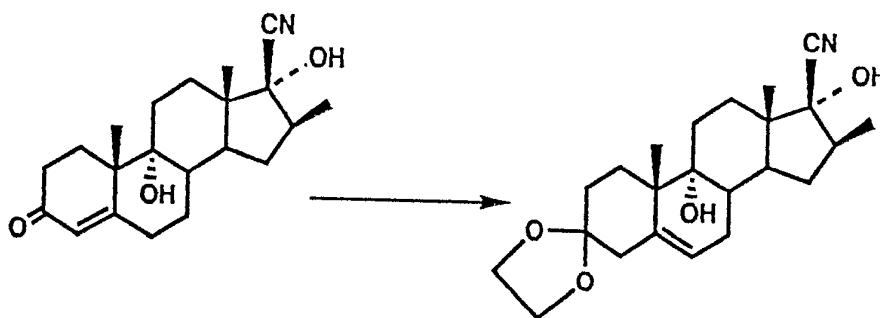


De um modo geral, um composto 17 α -hidroxi, 17 β -ciano de fórmula (I) pode ser tratado com um reagente que produza um éter tal como um éter alquil(inferior)vinílico, de que são exemplos éter etilvinílico, éter metilvinílico e outros análogos, na presença de um catalisador ácido tal como ácido para-toluenosulfônico, para-toluenossulfonato de piridínio e hidrocloreto de piridínio, para dar origem ao composto de fórmula II, em que A e R^4 são tal como atrás definidos, e Z é exemplificado por $-\text{CH}(\text{OR}^{50})\text{CH}_3$ em que R^{50} é alquilo inferior. O processo é realizado sob condições como aquelas que são descritas na Patente dos E.U.A. 4,585,590, cujas indicações sobre preparação são aqui incluídas a título de referência.

O éter de fórmula II pode ser tratado com metil-lítio (CH_3Li), seguindo-se um tratamento com anidrido acético (CH_3CO)₂O em presença de um solvente tal como éter dietílico ou cumeno a uma temperatura entre cerca de 0° e 40° ou à temperatura de refluxo do solvente, para dar origem ao composto de partida de fórmula (III).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 1

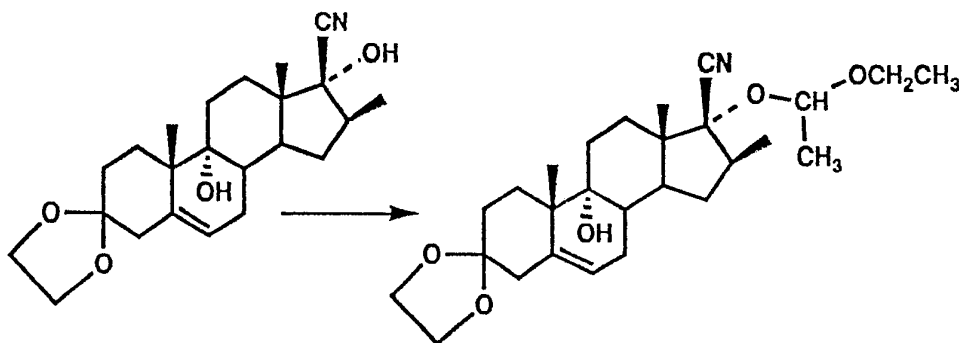
3,3-[1,2-ETANODIILBIS(OXI)]-9 α ,17 α -DI-HIDROXI-16 β -METIL-ANDROST-5-ENO-17 β -CARBONITRILÓ



Uma mistura de 9 α ,17 α -di-hidroxi-16 β -metil-3-oxoandro-4-eno-17 β -carbonitrilo (3,69 g), etileno glicol (30 ml), trimetilortoformato (3,8 ml) e benzeno (18 ml) é tratada com ácido para-toluenossulfônico (0,14 g) e agitada à temperatura ambiente. Após 4 horas, adiciona-se éter dietílico (34 ml), água (34 ml) e piridina (0,8 ml). Passada 1 hora, a mistura de reacção é filtrada e o resíduo sólido lavado com água (300 ml) e seco sob pressão reduzida para proporcionar o composto em epigrafe (2,0 g). RMN (CDCl_3), δ ppm; 0,92, 1,12, 1,28, 3,96 e 5,33.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 2

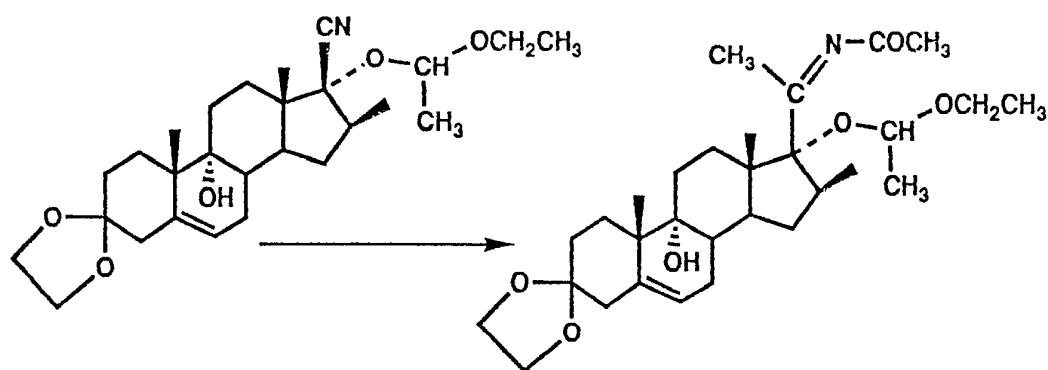
3,3-[1,2-ETANODIILBIS(OXI)]17 α -(1-ETOXIETOXI)-9 α -HI-
DROXI-16 β -METILANDROST-5-ENO-17 β -CARBONITRILLO



Uma mistura de 3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-9 α ,17 α -di-
-hidroxi-16 β -metilandrosta-5-eno-17 β -carbonitrilo (15,16 g),
diclorometano (100 ml), éter etilvinílico (50 ml) e hidrocloreto
de piridina (0,5 g) é aquecida num recipiente vedado a 55°
durante 18 horas. A mistura de reação é ventilada e o solvente
é evaporado para dar origem a um óleo que é filtrado através de
uma coluna curta de gel de sílica para proporcionar o composto em
epígrafe (17 g). RMN (CDCl_3), δ ppm; 0,92, 1,12, 1,18, 1,25,
1,30, 3,54, 3,90, 5,01 e 5,36.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 3

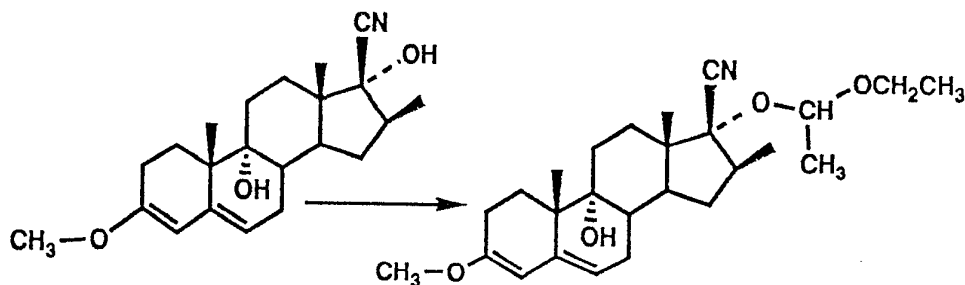
N-[3,3-[1,2-ETANODIILBIS(OXI)]]-17 α -(1-ETOXIETOXI)-9 α -
-HIDROXI-16 β -METILPREGN-5-EN-20-ILIDENOJACETAMIDA



Uma mistura de 3,3-[1,2-etanodibis(oxi)]-17 α -(1-
-etoxietoxi)-9 α -hidroxi-16 β -metilandrosta-5-eno-17 β -carbonitrilo
(22,63 g) e éter dietílico (50 ml) é tratada com metil-lítio em
cumeno (1,31M, 207 ml) a 0°. Uma vez completada a adição, a
mistura de reação é aquecida a 40°. Após 5 horas a 40°, a
mistura de reação é adicionada a uma solução de anidrido acético
(38 ml) em tolueno (100 ml) pré-arrefecida para a temperatura de
gelo/acetona. As soluções combinadas são lavadas com tampão
fosfato pH 7 (3 x 250 ml), solução saturada de bicarbonato de
sódio (2 x 250 ml), com tampão fosfato (250 ml), secas sobre
sulfato de magnésio e evaporadas para dar origem ao composto em
epígrafe (25 g). RMN (CDCl₃), δ ppm; 0,76, 1,12, 1,20, 1,90,
3,49, 3,92, 4,89 e 5,38.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 4

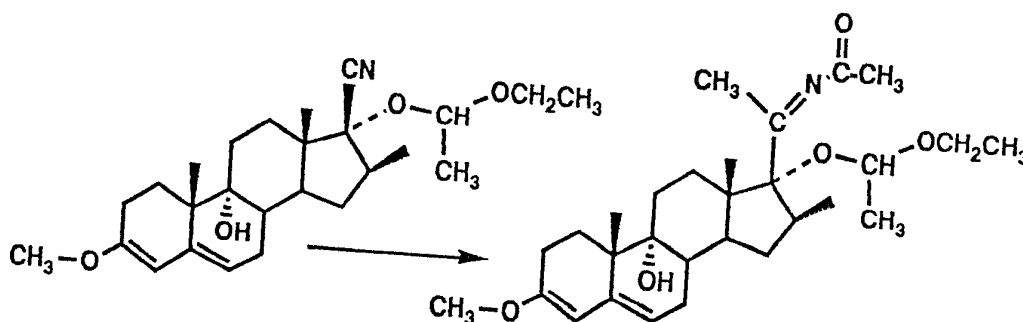
17 α -(1-ETOXIETOXI-9 α -HIDROXI-3-METOXI-16 β -METILAN-
DROSTA-3,5-DIENO-17 β -CARBONITRILÓ



Uma mistura de 9 α ,17 α -di-hidroxi-3-metoxi-16 β -metil-androsta-3,5-dieno-17 β -carbonitrilo (21,86 g), tolueno (180 ml), diclorometano (20 ml), éter etilvinílico (200 ml) e hidrocloreto de piridina (2,0 g) é aquecida num recipiente vedado a 80°. Passadas 24 horas, a mistura de reação é arrefecida, tratada com trietilamina (10 ml), lavada com tampão fosfato pH 7 (3 x 200 ml), solução saturada de cloreto de sódio (200 ml), seca sobre sulfato de sódio e evaporada para dar origem ao composto em epigrafe (19,25 g). RMN (CDCl₃), δ ppm; 0,99, 1,09, 1,19, 1,23, 1,35, 3,58, 5,05, 5,15 e 5,28.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 5

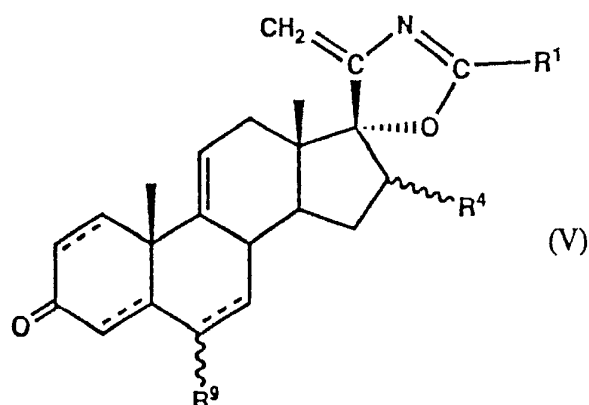
N-[17 α -(1-ETOXIETOXI)-9 α -HIDROXI-3-METOXI-16 β -METIL-
PREGNA-3,5-DIENO-20-ILIDENO]ACETAMIDA



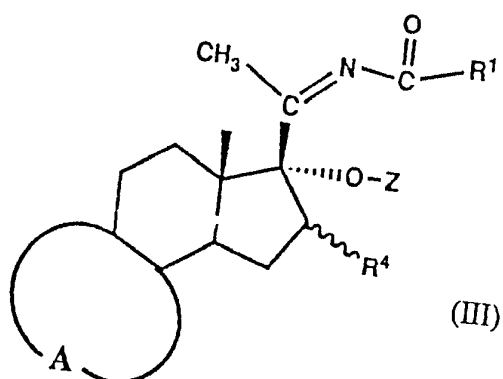
Uma mistura de 17 α -(1-etoxietoxi)-9 α -hidroxi-3-metoxi-16 β -metilandrosta-3,5 dieno-17 β carbonitrilo (1,5 g) e éter dietílico (5 ml) é tratada com metil-lítio em cumeno (1,25M, 15,4 ml) a 0°. Uma vez completada a reação, a mistura de reação é aquecida a 40°. Passadas 5 horas, a mistura de reação é adicionada a uma mistura de anidrido acético (2,7 ml) em tolueno (7 ml) pré-arrefecida para a temperatura do gelo/acetona. Esta solução é aquecida até à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois é tratada com tampão fosfato pH 7 (25 ml), agitada durante 30 minutos e diluída com acetato de etilo (150 ml). A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída de novo com acetato de etilo (150 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 100 ml), tampão fosfato (100 ml), secas sobre sulfato de magnésio e evaporadas para dar origem ao composto em epígrafe (1,56 g). RMN (CDCl₃), δ ppm; 0,72, 0,98, 1,12, 2,08, 3,48, 4,79, 5,08 e 8,21.

REIVINDICAÇÕES:

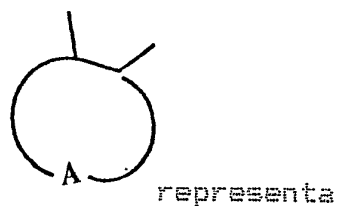
18. - Processo para a preparação de intermediários oxazolina de corticoesteróides de fórmula (V):



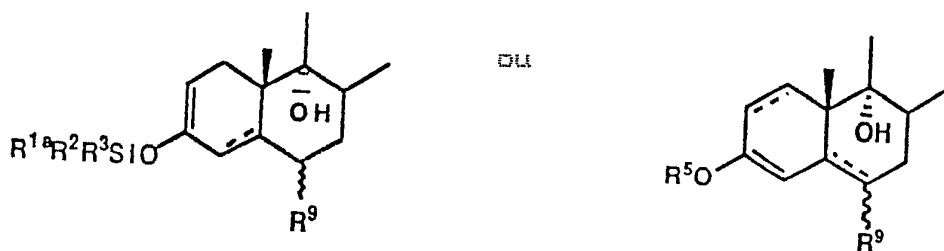
em que R^1 representa hidrogénio (H), alquilo inferior, fenilo ou fenilalquilo; R^4 representa H ou alquilo inferior, de preferência metilo com estereoquímica quer α quer β ; e R^9 representa hidrogénio, fluoro, cloro ou alquilo inferior, caracterizado por se pôr em contacto um composto de fórmula:



o seu tautómero ou suas misturas, em que Z representa hidrogénio, alcóxialquilo, trialquilsililo de fórmula $-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ em que R^1 , R^2 e R^3 independentemente uns dos outros representam alquilo inferior, fenilo ou fenilalquilo;

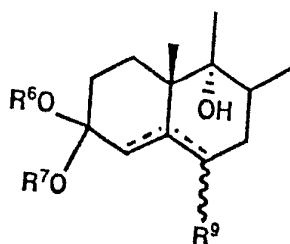


um éter enólico de fórmula:



em que R^5 representa alquilo inferior e R^9 é tal como foi atrás definido, e em que R^{1a} , R^2 e R^3 são tal como foram atrás definidos;

um cetál de fórmula



em que R^6 e R^7 independentemente um do outro representam alquilo inferior ou $-(CR^{20}R^{21})_v-$ e $-(CR^{30}R^{31})_w-$, respectivamente, em que R^{20} , R^{21} , R^{30} e R^{31} independentemente uns dos outros representam H, alquilo inferior ou arilo e w e v independentemente um do outro representam um número inteiro de 0 a 6 e $v + w$ é um número inteiro de 2 a 12, de preferência 2, e em que $-(CR^{20}R^{21})_v-$ ou $-(CR^{30}R^{31})_w-$ estão ligados num anel ou através de um átomo de oxigénio ou azoto; e R^9 é tal como foi atrás definido, com;

(A) reagente de Vilsmeier, seguido por hidrólise ácida para se obter o composto de fórmula V; ou, alternativamente,

(B) um ácido com um pK_a inferior a 5, para se obter o composto de fórmula V.

22. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar o reagente de Vilsmeier misturando uma formamida de fórmula



em que R^{40} e R^{41} independentemente um do outro representam alquilo ou fenilo, com cloreto de tionilo ou cloreto de fosforilo.

3a. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se preparar o reagente de Vilsmeier misturando formamida (VI) conhecida como dimetilformamida (DMF) com cloreto de tionilo.

4a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-3, caracterizado por se levar a cabo a hidrólise ácida pondo em contacto o composto (IV) com um ácido mineral ou orgânico, em quantidades eficazes hidrolisar o composto (IV) no composto (V).

5a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-4, caracterizado por o ácido orgânico ser ácido fórmico, acético ou propanóico.

6a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado por o ácido mineral ser ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico.

7a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-6, caracterizado por se pôr em contacto o 9a-hidroxiesteróide (III) e o reagente de Vilsmeier na presença de uma base.

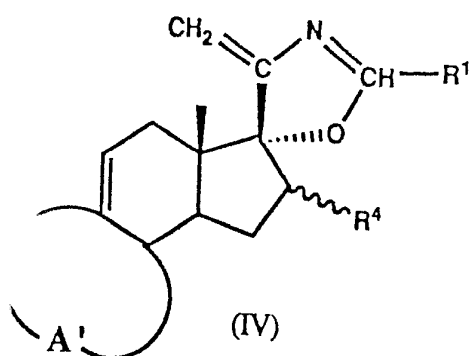
8a. - Processo de acordo com as reivindicações 1-7, caracterizado por a base ser piridina, colidina, lutidina ou suas misturas.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no Processo B os composto de formula III serem postos em contacto com um ácido de pK_a igual ou inferior a 1.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o ácido ser ácido clorossulfónico, sulfúrico, fosfórico, metanossulfónico, perclórico, trifluoroacético ou suas misturas.

11a. - Processo de acordo com as reivindicações 1, 9 ou 10, caracterizado por o ácido ser ácido clorossulfónico.

12a. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (IV):

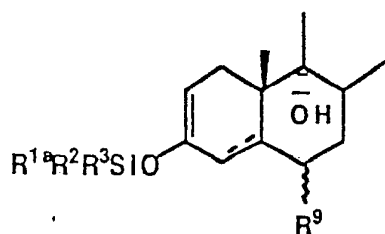


em que R^1 e R^4 são tal como atrás foram definidos, e

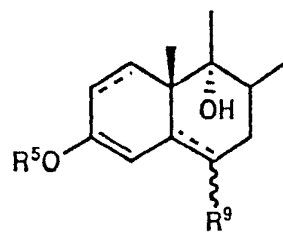


representa

um éter enólico de fórmula:

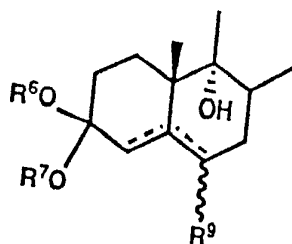


ou



em que R^5 representa alquilo inferior e R^9 é tal como atrás foi definido, em que R^{1a} , R^2 e R^3 são tal como atrás foram definidos;

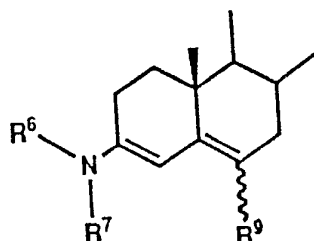
um cetal de fórmula



em que R^6 e R^7 independentemente um do outro representam alquilo inferior ou $-(CR^{20}R^{21})_v-$ e $-(CR^{30}R^{31})_w-$, respectivamente, em que R^{20} , R^{21} , R^{30} e R^{31} independentemente uns dos outros representam

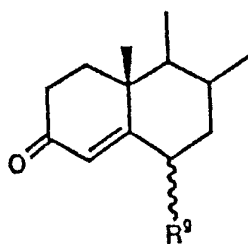
H, alquilo inferior ou arilo e w e v independentemente um do outro representam um número inteiro de 0 a 6 e $v + w$ é um número inteiro de 2 a 12, de preferência 2, e em que $-(CR^{20}R^{21})_v-$ ou $-(CR^{30}R^{31})_w-$ estão ligados num anel ou através de um átomo de oxigénio ou azoto; e R^9 é tal como foi atrás definido;

uma enamina de fórmula



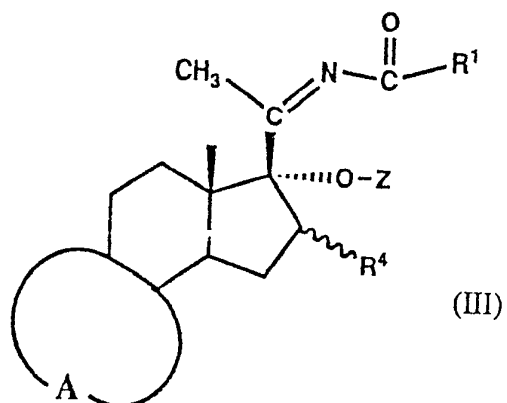
em que R^6 e R^7 são tal como foram atrás definidos; ou

uma cetona de fórmula



em que R^9 é tal como foi atrás definido;

caracterizado por se pôr em contacto o composto de fórmula (III)

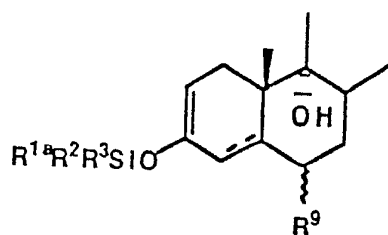


o seu tautômero ou suas misturas, em que Z representa hidrogénio, alcoxialquilo, sililo trissubstituído de fórmula $-\text{SiR}^{1a}\text{R}^2\text{R}^3$ em que R^{1a} , R^2 e R^3 independentemente uns dos outros representam alquilo inferior, fenilo ou fenilalquilo;

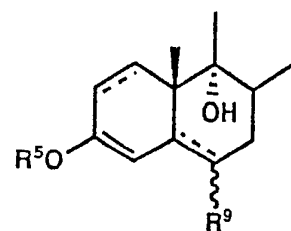


representa

um éter enólico de fórmula:

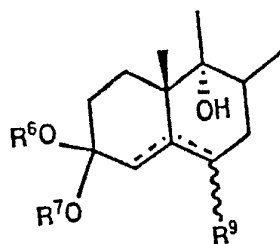


OU



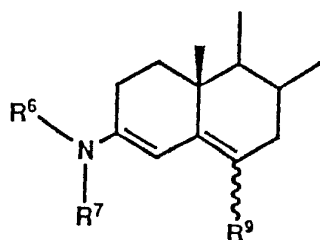
em que R^5 representa alquilo inferior e R^9 é tal como atrás foi definido, em que R^1 , R^2 e R^3 são tal como atrás foram definidos;

um cetál de fórmula

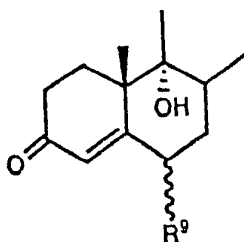


em que R^6 , R^7 e R^8 são tal como atrás foram definidos;

uma enamina de fórmula



em que R^6 e R^7 são tal como atrás foram definidos; ou
uma cetona de fórmula



em que R^9 é tal como atrás foi definido com Reagente de Vilsmeier
sob condições que permitam obter o composto de fórmula (IV).

Lisboa, 23 de Novembro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA