

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.202

REQUERENTE: MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC., norte-ame-
ricana, com sede em 2110 East Galbraith
Road, Cincinnati, Ohio 45215, Estados Unidos
da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de inibidores de en-
zima esteroidais substituídos por halogenoeti-
lo"

INVENTORES: Joseph Paul Burkhart,
John O'Neal Johnston,
Norton Paul Peet,

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

U.S.A., 02 de Abril de 1990, sob o Nº 503,191

MERRELL DOW PHARMACEUTICAL, INC.

" PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE EN-
ZIMA ESTEROIDAIS SUBSTITUIDOS POR HALOGENOETILO

ANTECEDENTES DA PRESENTE INVENÇÃO

As hormonas estrogénicas, estrona e estradiol que participam em diversos processos fisiológicos formam-se a partir do colesterol através de diversos passos enzimáticos. O enzima aromatase é o enzima final na conversão irreversível das hormonas androgénicas, testosterona e androstenediona, nas hormonas estrogénicas, estradiol e estrona. Compostos tais como os inibidores da aromatase podem assim regular ou inibir a conversão de androgénio em estrogénio e têm utilidade terapêutica no tratamento de situações clínicas potenciais pela presença de estrogénios.

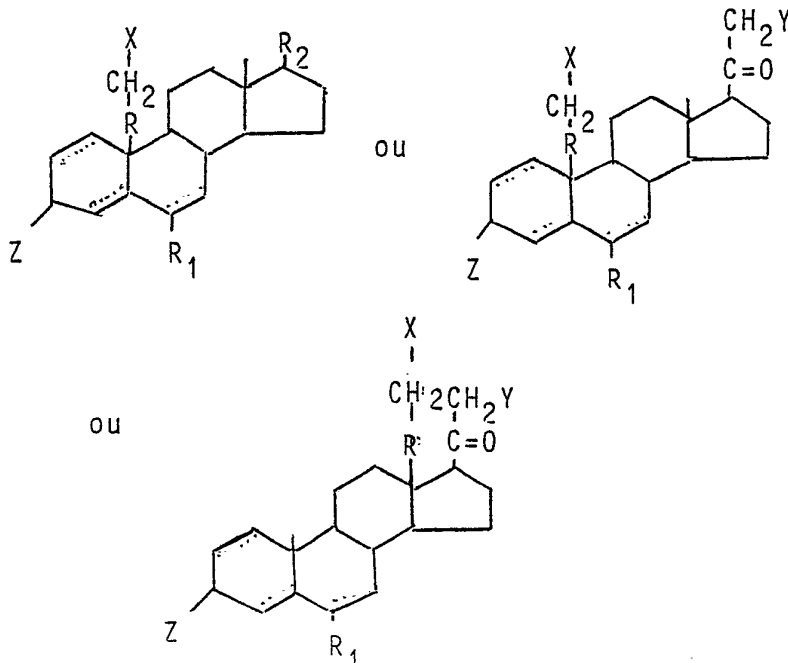
Sabe-se que a 19-nordesoxicorticosterona (19-norDOC) induz a hipertensão mineralocorticóide. Na formação por biossíntese de 19-noresteróides, tais como 19-norDOC, o passo inicial consiste na hidroxilação de C₁₉ das supra-renais de um esteróide adequado, tal como a desoxicorticosterona (DOC). A inibição da formação por biossíntese de 19-norDOC por inibição de 19-hidroxilação de DOC serviria deste modo para diminuir o nível de 19-norDOC presente no animal envolvido e reduziria os efeitos hipertensores atribuíveis à presença deste material.

A aldosterona é uma hormona esteróide que se sintetiza nas células da zona glomerular das glândulas supra-renais. A função

biológica primária do composto é a regulação da retenção de sais. De um modo especial a aldosterona desempenha o principal papel no controlo da reabsorção dos iões de sódio a partir dos filtrados renais. Deste modo, a insuficiência do enzima responsável pela síntese da aldosterona é uma característica dos pacientes com um síndrome de falta de sal, enquanto o hiperaldosteronismo primário pode resultar de hiperbiossíntese de aldosterona causada por exemplo por um tumor adrenocortical ou pela administração de determinados fármacos. O hiperaldosteronismo pode englobar hipertensão, hipocalcémia, alcalose, fraqueza muscular, poliúria e polidipsia. Deste modo, o tratamento do hiperaldosteronismo e de situações associadas com o hiperaldosteronismo seriam possíveis por bloqueio da síntese enzimática de aldosterona.

SUMÁRIO DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos inibidores enzimáticos esteróides substituídos por halogenoetilo, aos seus compostos intermédios e a processos para a sua preparação. Estes compostos podem representar-se nas seguintes fórmulas:



em que

o símbolo ---- representa uma ligação simples ou dupla,

X representa um átomo de bromo, cloro ou de iodo,

R representa um grupo CHOH ou C=O

R₁ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo

C₁-C₄, =O ou hidroxilo,

R₂ representa um grupo =O, hidroxilo ou -O-[alcanoilo (C₁-C₄)],

Z representa um grupo =O, =CH₂, hidroxilo ou -O-[alcanoilo (C₁-C₄)]; e

Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxilo ou -O-[alcanoilo (C₁-C₄)] e quando Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxilo ou -O-[alcanoilo (C₁-C₄)],

Z pode não incluir um grupo hidroxilo e R₁ pode não incluir um grupo =O ou hidroxilo.

Os exemplos de grupos alquilo C₁-C₄ incluem os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo. Os exemplos de grupos alcanoílo C₁-C₄ incluem os grupos formilo, acetilo, propionilo e butirilo. Quando R representa um grupo CHOH podem existir dois isómeros ópticos. A presente invenção abrange os isómeros puros individuais ou as misturas de dois isómeros em qualquer proporção. Para a actividade da aromatase dá-se preferência ao isómero (R) para o radical halogenidrina em C₁₀.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção são inibidores da biossíntese da aromatase, da 19-hidroxilase e da aldosterona. Como inibidores da aromatase são utilizáveis no tratamento de situações de hiperestrogenemia. Estes compostos são utilizáveis para controlar os níveis anormalmente elevados de estrogénios, quer quando os níveis elevados observados são relativamente estacionários, quer quando são surtos breves de níveis elevados que fazem parte de funções orgânicas cíclicas. Podem tratar-se indivíduos do sexo feminino e indivíduos do sexo masculino, embora como é óbvio o nível de estrogénio que possa ser considerado elevado nos indivíduos do sexo masculino deva ser muito inferior do que a quantidade considerada elevada nos indivíduos do sexo feminino. Estes compostos também são úteis como agentes anti-fertilidade para evitar a ovulação ou a implantação em fêmeas ou para reduzir o comportamento reprodutor nos indivíduos do sexo masculino em que é necessária a aromatização cerebral para um tal comportamento. Estes compostos são também valiosos no tratamento da ginecomastia, infertilidade masculina resultante de elevados níveis de estrogénio e de hiperestrogenemia, que pode ser originada por enfarte do miocárdio. Estes compostos também podem ser valiosos no tratamento de cancro da mama e de diversos distúrbios induzidos por estrogénio ou estimulados por estrogénio tais como a hipertrofia prostática benigna e a hiperplasia do endométrio.

A bioconversão da desoxicorticosterona pela via da 19-hidroxilase em 19-nordesoxicorticosterona potencia a sua actividade mineralcorticóide. O excesso mineralcorticóide origina um sindro-

ma caracterizado por hipocalcemia, alcalose metabólica, polidipsia, poliuria e situações de hipertensão. Referiu-se uma excreção aumentada de 19-nordesoxicorticosterona nos pacientes hipertensos, incluindo os com aldosteronismo primário, síndrome de Cushing, insuficiência de 17 α -hidroxilase e em indivíduos com hipertensão essencial. Uma vez que são inibidores de 19-hidroxilase, estes compostos podem ser utilizáveis como agentes anti-hipertensores e no tratamento de situações em que existem edemas muitas vezes associados com retenção de sódio e perda de potássio.

Como inibidores da aldosterona estes compostos são utilizáveis no tratamento de hiperaldosteronismo e de várias situações em que uma redução da quantidade excessiva de aldosterona responsável por essa situação possa ser benéfica. Deste modo são utilizáveis no tratamento de hiperaldosteronismo e de qualquer situação associada de hipertensão, edema e retenção de sódio, sempre que estas situações sejam um resultado de algum distúrbio orgânico ou quando resultam da administração de algum agente. Como resultado destes efeitos sobre os factores responsáveis pelo edema ou pela retenção de sódio os compostos indicados poderão ser úteis no método de tratamento com agentes diuréticos.

Para se atingir o efeito pretendido podem administrar-se os compostos da presente invenção por via oral, parenteral, por exemplo, por via intravenosa, intraperitoneal, intramuscular ou subcutânea, incluindo a injeção do ingrediente activo directamente no tecido ou nos sítios em que existem tumores no paciente que necessite desse tratamento. De acordo com a presente invenção o termo "paciente" refere-se a um animal de sangue quente, como,

por exemplo, mamíferos, tais como os seres humanos, primatas, gado bovino, cães, gatos, cavalos, cabras, ratos, ratazanas e porcos. Também se podem administrar estes compostos sob a forma de uma preparação farmacêutica e podem ser posteriormente incorporados em dispositivos de libertação controlada. A quantidade do composto administrado estará compreendida num intervalo relativamente largo o poderá ser qualquer quantidade eficaz. Dependendo do paciente que se pretende tratar, da situação a ser tratada, do modo de administração, a quantidade eficaz do composto administrado variará entre aproximadamente 0,01 a 150 mg/Kg do peso do corpo por dia e de preferência entre aproximadamente 0,1 e 50 mg/Kg do peso do corpo por dia.

Para administração oral podem formular-se os compostos em preparações sólidas ou líquidas, tais como cápsulas, pílulas, comprimidos, rebuçados, pós, soluções, suspensões ou emulsões. As formas de dosagem unitária sólidas podem ser cápsulas que podem ser de tipo de gelatina vulgar contendo o composto activo e um veículo, por exemplo, lubrificantes e uma carga inerte, tal como lactose, sacarose e amido de milho. De acordo com outro aspecto, pode comprimir-se o composto activo da presente invenção com as bases convencionais para comprimidos tais como lactose, sacarose e amido de milho em associação com ligantes, tais como acácia, amido de milho ou gelatina, agentes de desintegração, tais como amido de batata ou ácidos algínicos e um lubrificante, tal como o ácido esteárico ou estearato de magnésio.

Para administração parenteral os compostos podem ser administrados sob a forma de dosagens injectáveis de uma solução ou

suspensão do composto num diluente fisiologicamente aceitável com um veículo farmacêutico que pode ser um líquido esterilizado, tal como água-em-óleo com ou sem a adição de um agente tensioactivo e outros adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis. Como exemplos de óleos que podem ser utilizados nas preparações podem referir-se o óleo de petróleo, os óleos de origem animal, vegetal ou de síntese, como, por exemplo, o óleo de amendoim, o óleo de soja e o óleo mineral. De um modo geral, dá-se preferência aos veículos líquidos especialmente para soluções injectáveis, como a água, solução salina, dextrose aquosa e soluções açucaradas, etanois e glicóis, tais como propilenoglicol ou o polietilenoglicol.

Podem administrar-se os compostos na forma de emplastos cutâneos, injeções de acção prolongada, ou preparações de implantações que podem ser formuladas de modo a permitir uma libertação lenta do ingrediente activo. O ingrediente activo pode ser comprimido em grânulos ("pellets") ou pequenos cilindros ou implantado subcutaneamente ou intramuscularmente sob a forma de injeções de libertação lenta ou de implantações de libertação lenta. Nas implantações podem utilizar-se materiais inertes, tais como os polímeros biodegradáveis e silicones de síntese como, por exemplo, Silastic[®], borracha de silicone fabricada pela Dow Corning Corporation. Mais informação sobre veículos farmacêuticos adequados e técnicas de formulação adequadas encontram-se em textos clássicos, tais como Remington's Pharmaceutical Sciences, Easton, Pennsylvania, Mack Publishing Company.

Demonstra-se a inibição da actividade aromatase utilizando métodos laboratoriais similares aos procedimentos descritos na

patente de invenção norte-americana Nº 4 322 416 e tal como é publicado por Johnston et al., Endocrinology 115 (1984) 776 e Burk-nart et al., Steroids 45 (1985) 357.

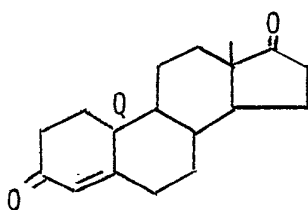
De acordo com este ensaio efectua-se a incubação prévia do inibidor com o enzima antes de se efectuar o ensaio para a actividade na presença de elevados níveis de substrato. Um decréscimo da actividade enzimática ao longo do tempo pode ser um indicativo da ligação irreversível do inibidor ao enzima.

De acordo com o ensaio dependente do tempo adiciona-se uma quantidade de inibidor de enzima em 100 μ l de tampão de ensaio anteriormente descrito que proporcionará as concentrações de ensaio úteis e compreendidas entre 1 nM e 10 μ M a tubos de 35 ml de centrífugadora contendo 600 μ l de um sistema gerador de NADPH. Inicia-se a pré-incubação mediante a adição de 700 μ l de uma preparação de aromatase, habitualmente 50-800 μ g de proteína microsomal por ml de tampão de ensaio. Misturam-se estas preparações utilizando um misturador turbilhonar e incubam-se durante 0, 5, 10 ou 20 minutos a 25°C. Adiciona-se então 100 μ l de androstenediona (~5,8 μ M) contendo 1β -³H-androstenediona em tampão de ensaio para se obter uma concentração de ensaio de substrato (0,50 μ M) que é pelo menos 10 vezes a Km da androstenediona (0,04 μ M). A seguir à agitação turbilhonar prolonga-se a incubação do enzima durante 10 minutos antes de se interromper por adição de clorofórmio. Determinou-se a quantidade de radioactividade na fracção aquosa de acordo com procedimentos de cintilação. Calculou-se a actividade enzimática de cada concentração de inibidor em cada período de tempo de pré-incubação como uma percentagem do respec-

tivo veículo de controle a que se atribuiu arbitrariamente o valor 100%. Deste modo, a inibição da enzima relativa presente exprime-se como uma percentagem (100% menos a percentagem de actividade enzimática na presença de um inibidor).

Na análise cinética do enzima utilizaram-se diagramas de Kitz-Wilson para os ensaios dependentes do tempo. Estas análises proporcionaram estimativas da K_i aparente da inactivação que representa a concentração do inibidor necessária para produzir metade da velocidade máxima de inactivação do enzima. Determinou-se a pseudo-constante de velocidade de primeira ordem para a inactivação do enzima (K_{cat}) e o semi-tempo de inactivação (T_{50}) para concentrações infinitas de inibidor. A relação K_{cat}/K_i (inactivação) deu um valor indicador que aumenta com a crescente eficácia da inactivação do enzima e com a crescente afinidade do inibidor para o sítio activo do enzima.

Os compostos que a seguir se referem apresentaram os seguintes resultados.



| Q | K_i (nM) | T_{50} (min) | K_{cat}/K_i |
|--|------------|----------------|---------------|
| HOCHCH ₂ Br (S):(R):: 9:1 | 1134 | 5,33 | 1,900 |
| HOCHCH ₂ Br diastereómero (R) puro | 26 | 4,85 | 92,100 |
| O=CCH ₂ Br | 190 | 32,7 | 1,860 |
| HOCHCH ₂ Cl (R):(S):: 9:1 | 63 | 3,60 | 50,700 |
| HOCHCH ₂ I (R):(S):: 9:1 | 11 | 2,22 | 490,000 |

Os compostos que se pretendiam ensaiar quanto a actividade de inibição de 11 β /19-hidroxiase foram solubilizados em dimetil-sulfóxido (DMSO) numa concentração de 10 mM e diluídos com tampão de ensaio (KCl 10 mM, EDTA 1 mM, Tris 100 mM a pH 8,0) para se obter as concentrações necessárias. Efectuaram-se os ensaios em tubos de vidro de 35 ml conservados a 25°C num agitador de Dubnoff com uma atmosfera de 95% de O₂/5% de CO₂. Os tubos de ensaio continham o seguinte: 100 μ l de um sistema gerador de NADPH (NADP 5 mM, glucose-6-fosfato 15 mM e 5 I.U./ml de glucose-6-fosfato-desidrogenase), 300 μ l de proteína mitocondrial suprarenal de hamster, 50 μ l do composto de ensaio ou de tampão (controlo) e 50 μ l de substrato marcado com trício, isto é 1 μ M de ³H DOC.

Observaram-se os compostos quanto à sua inibição mediante incubação com uma preparação de enzima enriquecida com um sistema gerador de NADPH durante 0 a 60 minutos a 25°C, antes de se adicionar o substrato marcado radioactivamente. Incubaram-se os ensaios durante vários intervalos de tempo compreendidos entre 1 e 60 minutos. Extinguiram-se ("quenched") bruscamente os ensaios pela adição de 5 ml de acetato de etilo. Adicionaram-se esteróides não marcados radioactivamente e extraíram-se as amostras duas vezes com 5 ml de acetato de etilo e evaporou-se o dissolvente sob atmosfera de azoto a 30^o-4^oC.

Voltou a efectuar-se a dissolução dos resíduos em acetato de sódio 10mM acetonitrilo a 1:1, v/v, (pH 6,0), e utilizou-se a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) para se separarem os produtos em duas colunas C₁₈ Radial Pak (Waters, Millipore Corporation, Milford, MA) em série (partículas de 5 μ M, de 0,8X10

cm cada). O tampão cromatográfico A continha 10% de CH₃CN / 90% de acetato de sódio 10 mM (pH 6,0) e o tampão B continha 80% de CH₃CN / 20% de acetato de sódio 10 mM (pH 6,0). Separou-se a quantidade restante de substrato DOC marcado e os produtos hidroxilados iniciais, corticosterona e 19-hidroxi-DOC e quantificou-se a radioactividade contida em cada pico. A actividade de 19-hidroxilase baseia-se na quantidade de DOC radiomarcado metabolizado, uma vez que a corticosterona suprarenal do hamster e 19-hidroxi-DOC são produtos de um único enzima.

Monitorizaram-se os esteróides não marcados para se verificar a sua absorvância a 240 nm com um espectrómetro em linha. Assumiu-se que os coeficientes de extinção para os derivados de DOC eram idênticos aos de DOC ($\epsilon = 17\ 200\ m^{-1}\ cm^{-1}$). Mediu-se a radioactividade dos metabolitos de DOC utilizando um espectrómetro de cintilação em linha com uma célula de fluxo de 1 ml.

Estimou-se a inibição enzimática dependente do tempo pré-incubando o enzima com o composto esteróide durante 0 ou 60 minutos a 25°C, antes de se adicionar o substrato radiomarcado para um ensaio com a duração de 5 minutos. Foi possível estimar-se a Km aparente para a hidroxilação inicial de DOC de acordo com o duplo diagrama recíproco de Lineweaver-Burk. Foi possível estimar-se graficamente IC₅₀ a partir de diagramas lineares-logarítmicos das actividades enzimáticas e de logarítmicos de concentrações de inibidor.

A actividade dos presentes compostos como inibidores da biossíntese da aldosterona pode ser demonstrada de acordo com o seguinte procedimento que mede a inibição dos enzimas na síntese da

aldosterona.

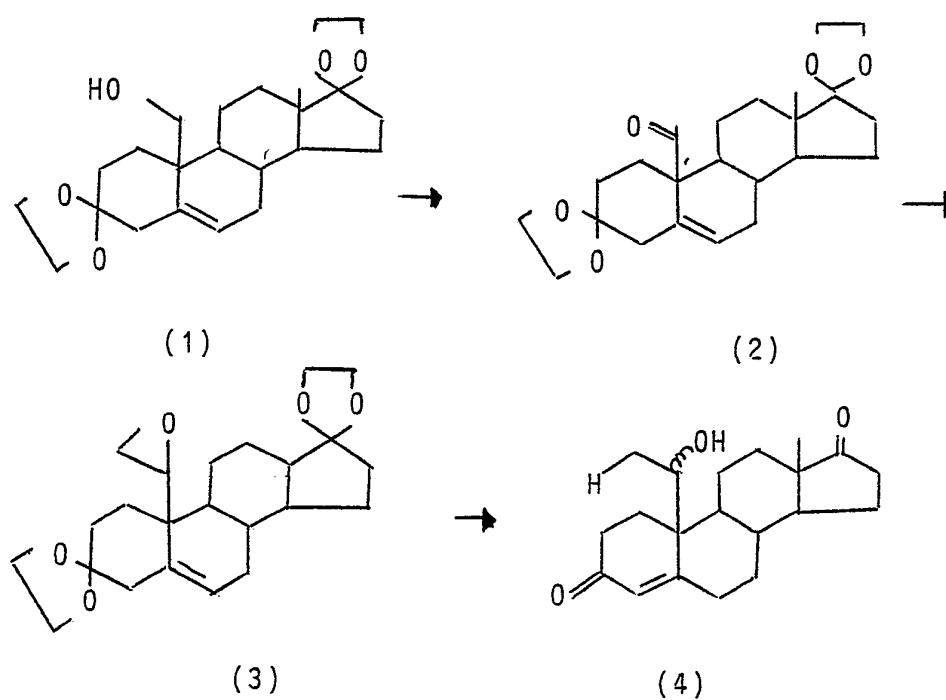
Conservaram-se ratazanas jovens machos Borague-Dawley com uma dieta com insuficiência de sódio durante aproximadamente duas semanas antes de se utilizarem. A partir destes animais prepararam-se homogeneizados das cápsulas suprarenais/glomérulos das suprarenais (6 mg/ml) em tampão de ensaio a pH 7,4 [MgCl₂ 8,5 mM, CaCl₂ 2,7 mM, KCl 3,13 mM, NaCl 7,591 mM, TRIS 50 mM, a 0,1% de trietilamina] e centrifugou-se a 500 Kg durante 10 minutos.

Efectuaram-se os ensaios em tubos de vidro de 35 ml conservados a 25°C num agitador de Dubnoff com 95% de O₂/5% de CO₂. Os tubos continham o seguinte: 100 µl de um sistema gerador de NADPH, 300 µl de citosol das cápsulas suprarenais/glomérulos das suprarenais e 50 µl de composto de ensaio ou tampão (Controlo). Após intervalos de incubação inicial de 20 minutos iniciou-se o ensaio com a duração de 10 minutos adicionando 50 µl de substrato marcado com trício, isto é, 1 µM de [³H]-DOC. Extinguiram-se rapidamente as reacções pela adição de 5ml de acetato de etilo e também se adicionaram esteróides não marcados radioactivamente. Extraíram-se duas vezes as amostras com 5 ml de acetato de etilo e evaporou-se o dissolvente sob atmosfera de azoto a 30^o-40^oC.

Redissolveram-se os resíduos em metanol/água (40:60) com trietilamina a 0,1% e utilizou-se a cromatografia líquida de alta resolução para se separarem os produtos numa coluna C18 de fase inversa (4,6 X 250 mm, Shannon) (5 µ ODS-Hypersil) com um caudal de 1 ml/minuto utilizando um gradiente de MeOH/H₂O (dissolvente A 10/90:dissolvente B 90/10). Monitorizou-se o substrato não alterado e os produtos formados por absorvância de UV a 246 nm e de-

determinou-se a quantidade de compostos esteróides triciados presentes medindo a radioatividade.

Pode ilustrar-se a preparação destes compostos a partir do seguinte esquema:



Esquema 1

Fez-se reagir o álcool esteróide conhecido 3,3:17,17-bis-[1,2-etanodiolbis(Oxi)]-androst-5-en-19-ol (1) com dimetilsulfóxido e cloreto de oxalilo em CH_2Cl_2 . Adicionou-se Et_3N à mistura resultante. Tratou-se essa mistura com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ e separaram-se as fases. A cromatografia rápida das fases orgânicas deu o composto aldeído esteróide (2).

Tratou-se o aldeído esteróide (2) com dinitrato de sódio e iodeto de trimetilsulfônio. Depois adicionou-se esta mistura a uma mistura de $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ e separaram-se as fases. A fase orgânica proporcionou uma mistura de diasterômeros do epóxido esteróide (3). A uma solução de acetona do epóxido esteróide (3) adicionou-se halogeno-ácido em solução aquosa (HX, em que X = Br, Cl ou I) e depois CH_2Cl_2 . Após cromatografia rápida a fase orgânica deu o halogeno-álcool (4).

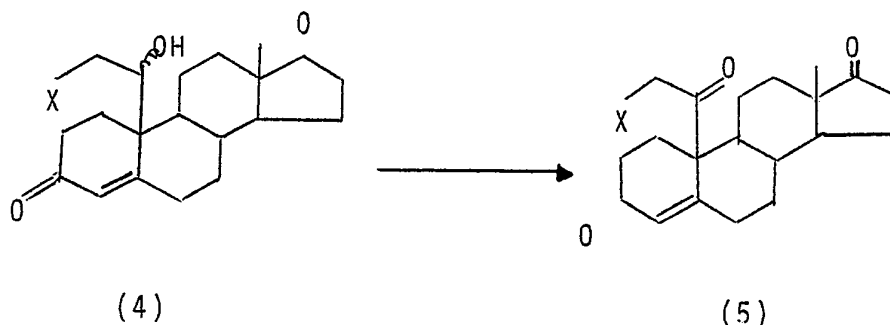
Para se preparar o composto 1,4-dieno correspondente, por exemplo 10-(2-bromo-1-hidroxietil)-estr-1,4-dieno-3,17-diona adicionou-se uma quantidade catalítica de ácido, tal como o ácido p-tolueno-sulfônico, a uma solução aquosa de acetona do epóxido esteróide (3).

Adicionou-se a mistura resultante a uma mistura de $\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3$. A cromatografia rápida da fase orgânica deu o epóxido esteróide 4-eno-diona sob a forma de uma mistura de diastereómeros. Fez-se reagir este produto com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinono em dioxano, com aquecimento, para se obter o epóxido correspondente 1,4-dieno-diona. Depois fez-se reagir este produto com ácido bromídrico em acetona para se obter 10-(2-bromo-1-hidroxietil)-estr-1,4-dieno-3,17-diona.

Para se preparar o composto 4,6-dieno correspondente, por exemplo, 10-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-estr-4,6-dieno-3,17-diona, fez-se reagir o epóxido correspondente 4-eno-diona com tetraclo-ro-1,4-benzoquinona em tolueno para se obter o epóxido correspon-dente 4,6-dieno-diona. Depois fez-se reagir este produto com áci-do bromídrico em acetona para se obter a 10-(2-bromo-1-hidroxi-e-til)-estr-4,6-dieno-3,17-diona.

Para se preparar o composto 1,4,6-trieno, por exemplo, 10-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-estr-1,4,6-trieno-3,17-diona, fez-se reagir o epóxido correspondente 4,6-dieno-diona com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona em dioxano com aquecimento para se obter o epóxido correspondente 1,4,6-trieno-diona. Depois fez-se reagir este produto com ácido bromídrico em acetona para se obter a 10-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-estr-1,4,6-trieno-3,12-diona.

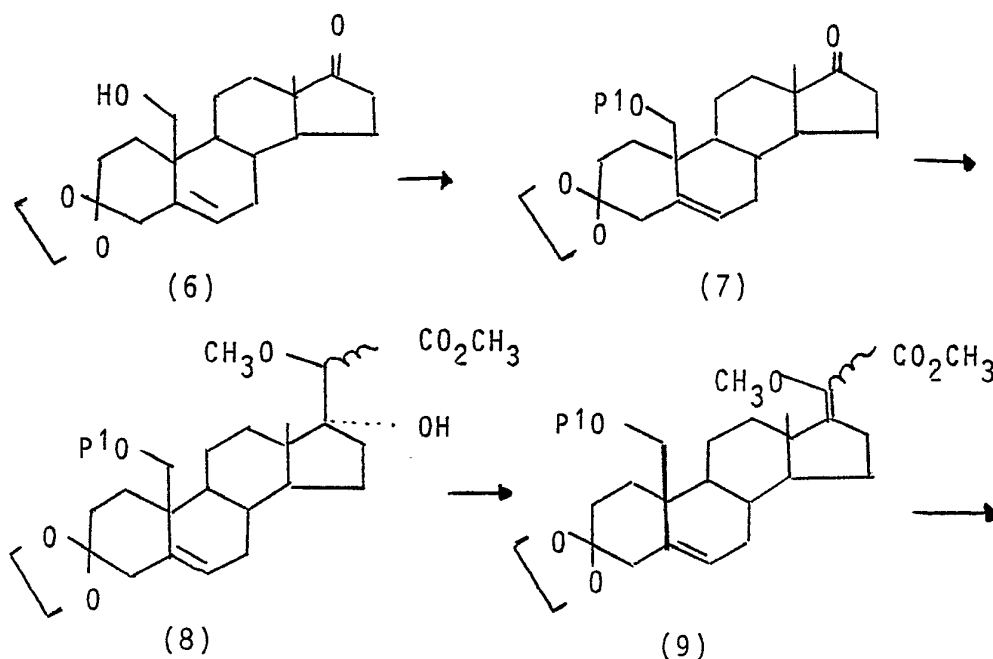
Pode preparar-se a halogeno-cetona (5) por oxidação do ál-cool (4) de acordo com o Esquema 2 que se segue:

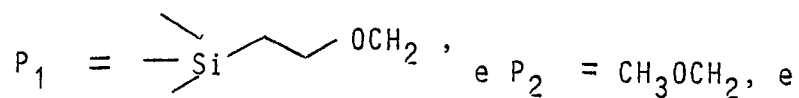
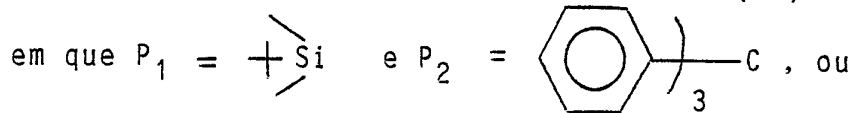
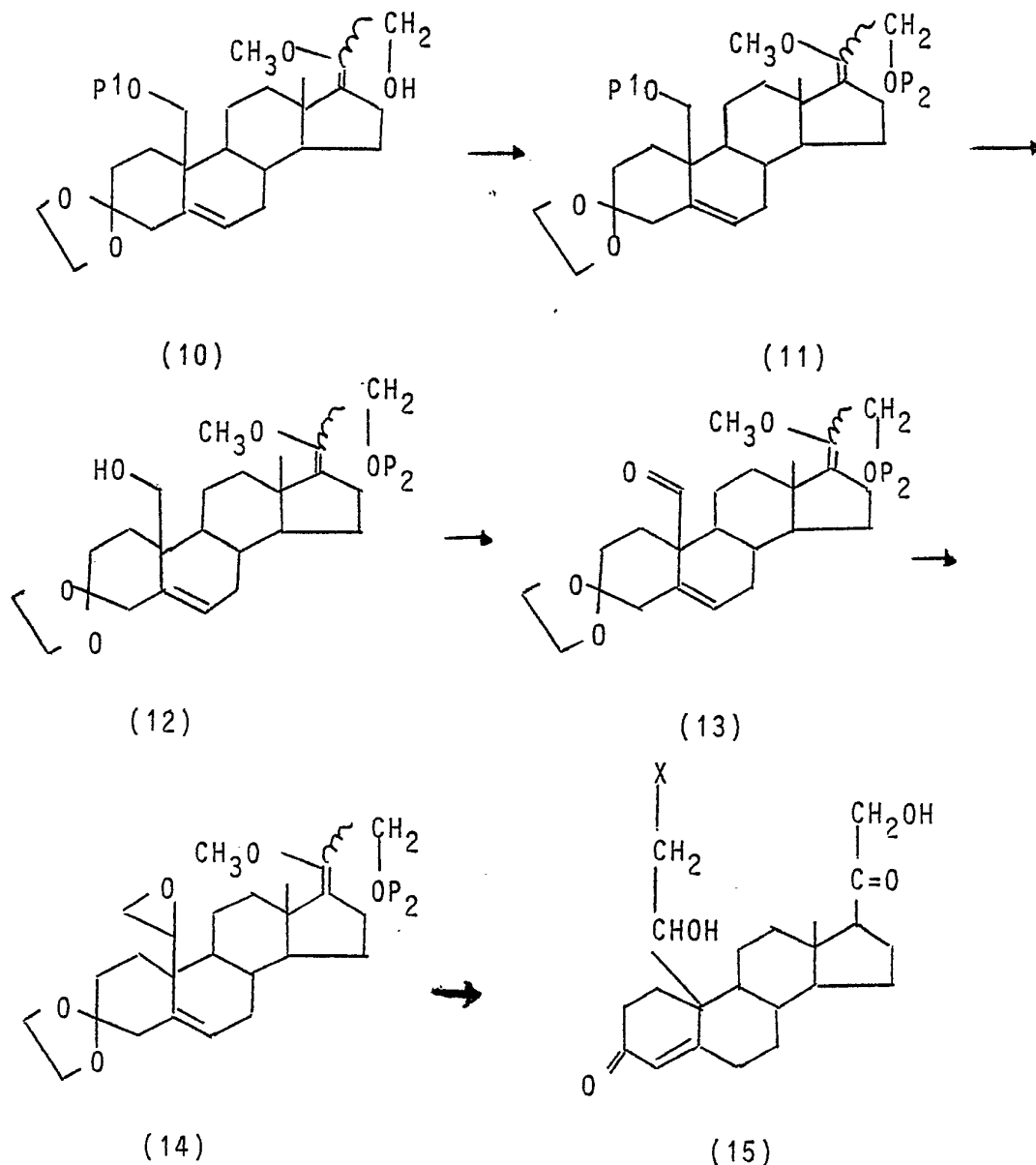


Esquema 2

A uma solução do halogeno-álcool (4) em acetona adicionou-se, gota a gota, o reagente de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$), extinguiu-se a reacção com o isopropanol, diluiu-se com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ e separaram-se as camadas, por cromatografia obteve-se a halogeno-cetona (5).

Para se prepararem compostos que possuíam o substituinte hidroxiacetilo na posição 17 utilizou-se o Esquema 3:



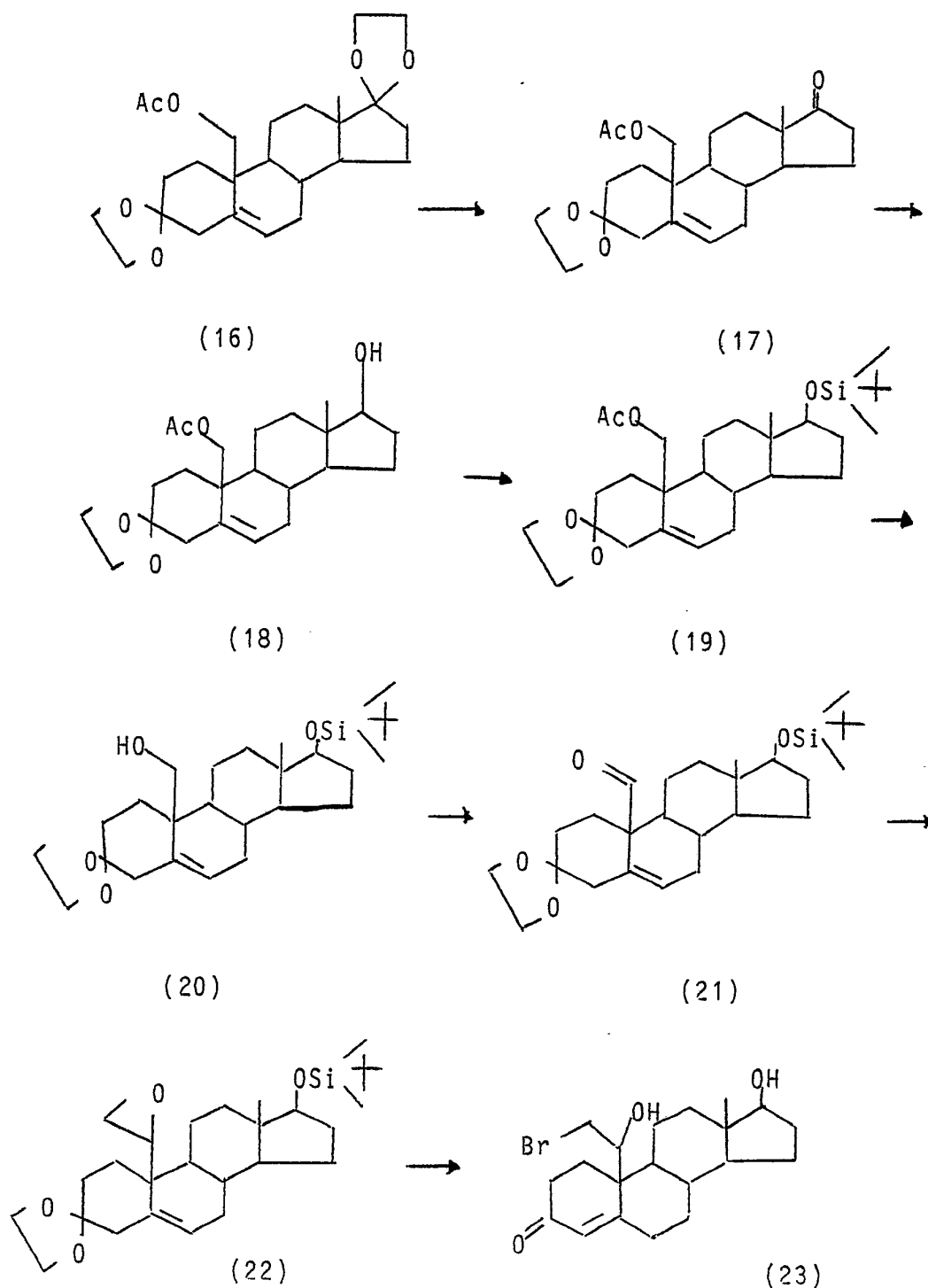


X = Br, Cl, ou I.

Especificamente, podem preparar-se os compostos 21-hidroxi-pregnano da presente invenção a partir do 17-ceto-esteróide. Assim, faz-se, por exemplo, reagir o composto 3,3-etilenodioxi-19-hidroxiandrost-5-en-17-ona (6) com (2-clorometoxietil)-trimetilsilano e diisopropiletilamina em cloreto de metileno para se obter o composto (7) correspondente no qual o álcool-19 se encontra protegido por um grupo 2-(trimetilsilil)-etoximetilo. Depois, faz-se reagir este composto com metoxiacetato de metilo e com diisopropilamideto de lítio após o que o éster indicado, (isto é o seu grupo metileno), se junta através da cetona 17 para se obter o esteroide 17-hidroxi 17-substituído (8). A desidratação utilizando cloreto de tionilo e piridina introduz uma ligação dupla (17-exocíclica e o éster α -metoxi (9) resultante e reduzido com DIBAL para o álcool 20-metoxi correspondente (10) que é posteriormente tratado com éter clorometilmetílico e com diisopropil-amina em cloreto de metileno para se proteger o grupo hidroxi, tal como no éster metoximetílico (11). Depois remove-se seletivamente o grupo protector sililo do álcool-19 por tratamento com fluoreto da tetra-(n-butil)-amônio em tetra-hidrofurano para se obter o composto 19-hidroxi (12). Depois oxida-se o grupo 19-hidroxi do aldeído correspondente (13) utilizando uma oxidação Swern normalizada. A reacção do aldeído com iodeto de trimetil-sulfônio em dimetilsulfóxido proporciona o oxirano (14) correspondente. A reacção do oxirano com ácido halogenídrico aquoso, ácido bromídrico, em acetona abre o anel do oxirano para dar a halidrina correspondente, por exemplo bromidrina. Ao mesmo tempo que abre o anel do oxirano o ácido utilizado também serve para remover os grupos protectores localizados em qualquer parte da

molécula. Isto é, o éter enólico e o éter metoximetílico que fazem parte do substituinte-17 no esteróide são removidos e originam o grupo hidroxiacetilo. Além disso, remove-se o grupo 3,3-etilenodioxí e obtém-se o composto 3-ceto- Δ^4 (15).

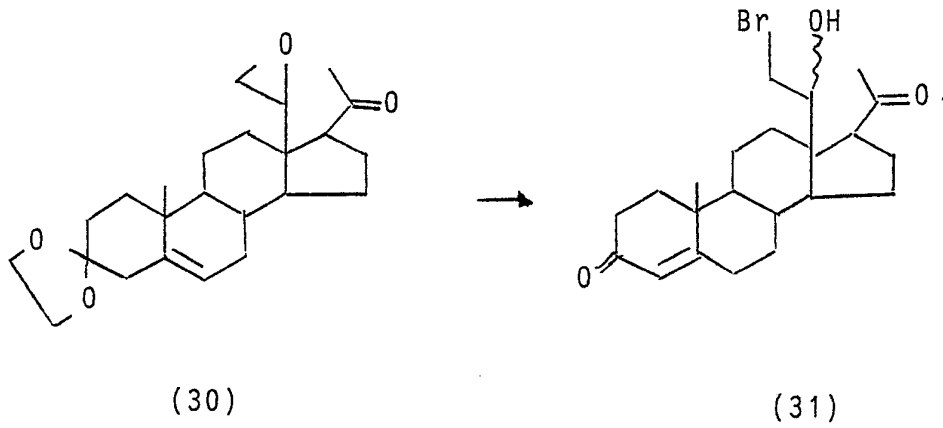
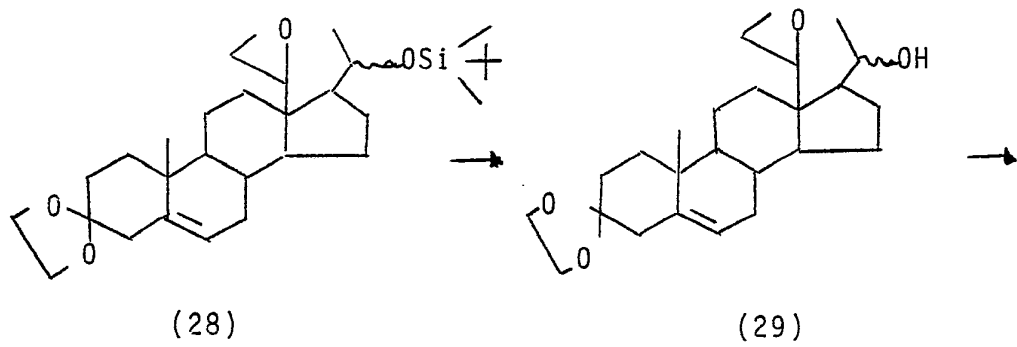
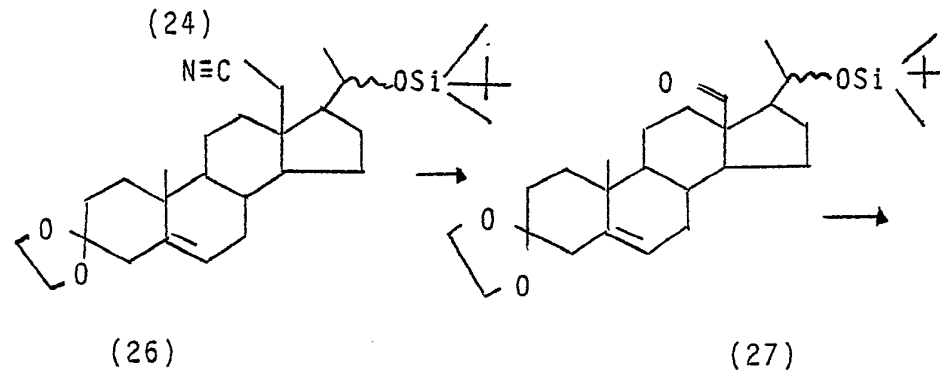
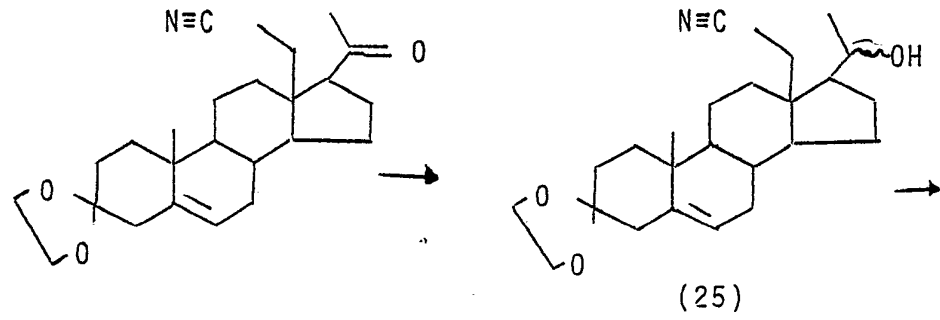
Para se prepararem os compostos em que R_2 representa um grupo hidroxilo pode utilizar-se o seguinte esquema:



Hidrolisa-se selectivamente o composto de partida 19-acetoxi-3,3,17,17-bis(etilenodioxi)androst-5-eno (16) utilizando ácido perclórico a 0,15% em t-butanol e cloreto de metileno para se remover o grupo cetal na posição 17 e se obter a 17-cetona (17) correspondente. Depois reduz-se a função cetona utilizando boro-hidreto de sódio em etanol para se obter o composto 17 β -hidroxi (18) correspondente. Depois faz-se reagir o composto 17-hidroxi com cloreto de t-butildimetilsililo num dissolvente inerte, tal como a dimetilformamida, na presença de 4-dimetilaminopiridina e de trietilamina para se obter o composto correspondente 17(t-butildimetilsililoxi) (19). Remove-se então o grupo 19-acetoxi por reacção do composto com hidróxido de lítio em solução aquosa em metanol e tetrahydrofurano para se obter o composto 17 β -(t-butildimetilsililoxi)-3,3-etilenodioxiandrost-5-en-19-ol (20).

Oxida-se depois 19-ol no aldeído (21) correspondente utilizando dimetilsulfóxido e cloreto de oxalilo em cloreto de metileno, seguido de uma amina terciária, tal como a trietilamina. Faz-se então reagir o aldeído com iodeto de trimetilsulfónio em dimetilsulfóxido para se obter o oxirano (22) correspondente. Converte-se então o oxirano na bromidrina correspondente (23) utilizando ácido bromídrico em acetona. As condições utilizadas para se abrir o anel do oxirano também servem para remover o grupo protector cetal na posição 3 e o grupo éter silílico na posição 17, obtendo-se assim o composto 10-(2-bromo-1-hidroxietyl)-17 β -hidroxiestr-4-en-3-ona (23).

Pode ilustrar-se a preparação dos compostos 18-halidrina de acordo com o seguinte esquema:



Fez-se reagir o composto 18-cianopregn-5-eno-3,20-diona-3-etilenocetal (24) Freerksen e outros, J. Am.Chem. Soc., 99 (1977) 1536 com boro-hidreto de sódio para se reduzir o grupo 20-cetona e obter uma mistura dos dois compostos epiméricos 20-hidroxi (25). Converteu-se esta mistura de álcoois numa mistura dos éteres (t-butil)-dimetilsilílicos (26) correspondentes fazendo reagir os álcoois com cloreto de (t-butil)-dimetilsililo, 4-dimetilaminopiridina e trietilamina em dimetilformamida. Depois fez-se reagir o éter 18-ciano-silílico correspondente com uma base forte, tal como diisopropilamideto de lítio em tetra-hidrofurano e hexametilfosforamida, seguida da oxidação e depois a reacção com trialquilfosfina, tal como trimetil ou trietilfosfito para se obter o 13-carboxaldeido correspondente, isto é, 3,3-etilenodioxi-20-(t-butildimetilsililoxi)-pregn-5-en-18-al (27). Depois fez-se reagir o aldeído com iodeto de trimetilsulfónio, dimetilsulfóxido de sódio em tetra-hidrofurano e dimetilsulfóxido para se obter o composto 13-oxiranilo (28) correspondente. Depois removeu-se o grupo protector sililo por tratamento do éter silílico com fluororeto de tetrabutylamónio para se obter o composto 20-hidroxi (29) livre que depois se submeteu a uma oxidação de Swern para se obter o composto 20-cetona (30) correspondente. Converteu-se depois o oxirano em 18-bromoetil-18-hidroxipregn-4-eno-3,20-diona por reacção com brometo de trimetilsililo, seguido de ácido diluído para se obter a bromidrina (31). De um modo alternativo, pode fazer-se reagir o oxirano (30) com ácido bromídrico a 48% em acetona para se formar bromidrina e remover o grupo protector 3-cetal simultâneamente e obter directamente o

produto desejado (31). Podem preparar-se os compostos cloridrina ou iodidrina correspondentes fazendo reagir o oxirano com ácido clorídrico ou com ácido iodídrico, respectivamente.

As sínteses anteriores são ilustrativas e muitas outras reacções convencionais se podem utilizar para se produzir ou para interconverter os compostos da presente invenção, podem encontrar-se estas reacções e condições convencionais por exemplo em Fieser et al., Steroids, New York, Reinhold, 1959; Djerassi, Ed., Steroid Reactions, San Francisco, Holden-Day, 1963; Kirk et al., Steroid Reaction Mechanisms, Amsterdam Elsevier 1968; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, Cambridge, U. Press, 1971; e Harrison et al., Compendium of Organic Synthetic Methods Nova Iorque, (Wiley-Interscience, 1971).

Apresentam-se os exemplos que se seguem para se ilustrar a presente invenção. Não devem de modo algum limitar a presente invenção.

EXEMPLO 1

3,3:17,17-Bis[1,2-etanodiilbis(oxi)-androst-5-en-19-a](2)

A uma solução agitada de cloreto de oxalilo (0,43 ml, 4,88 mmoles) em CH_2Cl_2 (13 ml) sob atmosfera de argon e arrefecida a -55°C adicionou-se lentamente DMSO (0,69 ml, 9,75 mmoles) diluído com CH_2Cl_2 (2 ml). Decorridos 4 minutos adicionou-se lentamente o composto 3,3:17,17-bis[1,2-etanodi-ilbis(oxi)]-androst-5-en-19-ol (1) (1,27 g, 3,25 mmoles) em CH_2Cl_2 (5 ml) e DMSO (0,5 ml).

Agitou-se a suspensão resultante a -55°C durante 35 minutos,

adicionou-se Et_3N (2,72 ml, 19,50 mmoles) agitou-se a mistura durante mais 5 minutos e depois deixou-se repousar à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura em CH_2Cl_2 (50 ml) / H_2O (50 ml). Separaram-se as fases e extraiu-se posteriormente a camada aquosa com CH_2Cl_2 (20 ml). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com HCl 0,5 N (15 ml), solução saturada de NaHCO_3 (25 ml) e depois com solução concentrada de cloreto de sódio (25 ml). Secou-se sobre (MgSO_4) e a concentração deu um sólido cor de bronze que se dissolveu em CH_2Cl_2 (2 ml) e se verteu numa coluna. A cromatografia rápida utilizando como eluentes EtOAc -hexano (35:65) proporcionou o aldeído desejado 3,3:17,17-bis[1,2-etanodiilbis(oxi)]-androst-5-en-19-ol (2) (1,07 g, 85% de rendimento) sob a forma de um sólido branco. (Ponto de fusão: $168^\circ\text{-}170^\circ\text{C}$).

Análise ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$): Calculada: C, 71,11; H, 8,30

Encontrado: C, 71,21; H, 8,40.

$^1\text{H-RMN}$: (CDCl_3): δ 9,69 (s, 1H, CHO), 5,81-5,87 (m, 1H, vini-
lo H), 3,78-4,02 (m, 8H, 2x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 0,79 (m, 3H, 18- CH_3).

EM: (EI) m/z (intensidade relat.): 388 (M^+ , 2), 360 (4), 359 (3), 298 (18), 297 (22), 253 (8), 235 (7), 99 (100).

(CI/ CH_4) m/z (intensidade relativa): 389 (MH^+ , 100), 361 (13), 327 (20), 299 (9), 99 (11).

EXEMPLO 2

Compostos 10^β -[(R)-Oxiranilo] e 10^β -[(S)-Oxiranilo] (3)

Diluiu-se uma solução agitada de dimesilato de sódio (27 ml,

1,52 M, 41,11 mmoles) sob atmosfera de árgon à temperatura ambiente, com THF (80 ml) depois arrefeceu-se num banho de gelo-sal. Adicionou-se lentamente uma solução de iodeto de trimetil-sulfônio (8,39 g, 41,11 mmoles) em DMSO (32 ml). Decorridos 10 minutos adicionou-se uma solução do composto do Exemplo 1 (3,55 g, 9,14 mmoles) em THF (35 ml). Após arrefecimento durante 1 hora num banho de gelo-sal removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. Decorridos 75 minutos à temperatura ambiente verteu-se a mistura Et₂O (850 ml)/H₂O (350 ml). Separaram-se as fases e extraiu-se posteriormente a camada aquosa com Et₂O (100 ml). Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com água (2 X 300 ml) seguida de solução concentrada de cloreto de sódio (150 ml). A secagem (MgSO₄) e a concentração proporcionaram uma espuma oleosa. A cristalização em Et₂O-hexano deu o composto 10^β-[(R)-oxiranilo] e 10^β-[(S)-oxiranilo] (1,12 g, mistura de diastereómeros; proporção 19R:19S:9:1). Efectuou-se a cromatografia rápida do filtrado utilizando como eluente EtOAc/hexano (3:7) para se obter o composto adicional (3) (1,62 g, como uma mistura de diastereómeros; proporção 19R:19S:9:1).

Análise (C₂₃H₃₄O₅): Calculado: C, 71,61; H, 8,71.

Encontrado: C, 71,67; H, 8,71.

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 5,56-5,61 e 5,49-5,56 (pr m, 1H, vinilo H), 3,80-4,00 (m 8H, 2 x OCH₂CH₂O), 3,04 e 2,95 (d e t, 1H, OCH), 2,52-2,78 (m, 3H), 0,94 e 0,86 (pr s, 3H, 18-CH₃).

EM: (EI) m/z (intensidade relativa): 402 (M⁺, 27), 358 (3), 99 (100).

(CI/CH₄) m/z (intensidade relativa): 403 (MH⁺, 100), 402(M⁺,20), 401 (27), 385 (32), 373 (45), 341 (57), 323 (18), 311 (20), 99 (30).

EXEMPLO 3

10-(-Bromo-1-hidroxietyl)-estr-4-eno-3,17-diona (4)

A uma solução agitada do composto do Exemplo 2 (165 mg, 0,41 mmole) em 3 ml de acetona, adicionou-se 0,5 ml de ácido bromídrico em solução aquosa a 48%. Decorridos 30 minutos diluiu-se a mistura reaccional até 25 ml com água e verteu-se em CH₂Cl₂ (35 ml)/H₂O (25 ml). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com mais CH₂Cl₂ (15 ml). Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com água (35 ml) seguida de solução concentrada de cloreto de sódio (20 ml). A secagem (MgSO₄) e a concentração proporcionaram a bromidrina bruta, 10-(2-bromo-1-hidroxietyl)-estr-4-eno-3,17-diona (4) sob a forma de um sólido ceroso oleoso e branco. Dissolveu-se este produto em CH₂Cl₂ (1 ml) verteu-se numa coluna de 2 x 12 cm de gel de sílica para cromatografia rápida e eluiu-se com EtOAc/hexano (40/60) e recolheram-se fracções de 15 ml. Reuniram-se as fracções 8-14 e concentrou-se, obtendo-se um sólido branco ceroso (131 mg). Obteve-se um espectro de RMN1H que revelou a bromidrina como uma mistura de ambos os diastereómeros numa proporção de aproximadamente 6:1. Triturou-se o sólido resultante das fracções 8-14 com alguns mililitros de Et₂O, raspou-se das paredes do balão e filtrou-se para se obter o produto (103 mg).

$^1\text{H-RMN}$: (CDCl_3) δ 5,97 e 5,93 (pr s, 1H, vinilo H), 4,38 e 4,08-4,16 (dt e m, 1H, CHO), 3,81 e 3,50 e 3,44 e 3,41 (quatro dd, 2H, CH_2Br), 2,59 e 2,57 (pr d, 1H, OH), 0,97 e 0,96 (pr s, 3H, 18- CH_3). Proporção 19R:19S::9:1.

EXEMPLO 4

10-(2-Cloro-1-hidroxietyl)-estr-4-eno-3,17-diona (4)

A uma solução agitada do composto do Exemplo 2 (0,25 g, 0,62 mmole) em 5 ml de acetona, adicionou-se 1 ml de ácido clorídrico em solução aquosa a 37%. Decorridos 30 minutos diluiu-se a mistura reaccional até 25 ml com água e transferiu-se para um funil de separação contendo CH_2Cl_2 (50 ml)/ H_2O (40 ml). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com uma quantidade adicional de CH_2Cl_2 (15 ml). Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com água (40 ml) seguida de solução concentrada de cloreto de sódio (20 ml). A secagem e a concentração deram a cloridrina bruta, 10(2-cloro-1-hidroxietyl)-estr-4-eno-3,17-diona (4) sob a forma de um sólido ceroso branco (0,20 g). Dissolveu-se este produto em CH_2Cl_2 (1 ml) e carregou-se numa coluna de 2 x 12 cm de gel de sílica para se efectuar a cromatografia rápida e eluiu-se com EtOAc/hexano (50:50) e recolheram-se fracções de 15 ml. Reuniram-se as fracções 5-7 e concentrou-se obtendo-se um sólido branco ceroso (163 mg). Adicionou-se a este produto 5 ml de Et_2O /hexano (2:1) raspando as paredes laterais do balão e depois filtrou-se o sólido branco resultante e secou-se sob vazio intenso, sob refluxo de acetona. Verificou-se uma leve descoloração do sólido de

branco para cor de bronze durante o aquecimento, pelo que se interrompeu o aquecimento. Depois secou-se a amostra durante 2 horas sob vácuo intenso sem aquecimento.

Análise ($C_{20}H_{27}ClO_3$): Calculado: C, 68,46; H, 7,76.

Encontrado: C, 68,27; H, 7,94.

1H -RMN: ($CDCl_3$) δ 5,97 e 5,92 (pr s, 1H, vinilo H), 4,33 e 4,09 (pr dt, 1H, CHO), 3,90 e 3,47-3,61 (dd e m, 2H, CH_2Cl), 2,64 e 2,62 (pr d, 1H, OH), 0,97 e 0,96 (pr s, 3H, 18- CH_3). Proporção 19R:19S::9:1.

EM:(CI/CH_4) m/z (intensidade relativa): 353(20), 352(17), 351(100), 315(21), 273(54).

IV: (KBr) 3456, 2956, 2932, 2882, 2854, 1738, 1664, 1616, 746, 692 cm^{-1} .

EXEMPLO 5

10-(2-iodo-1-hidroxietil)-estr-4-eno-3,17-diona (4)

A uma solução agitada do composto do Exemplo 2 (0,25 g, 0,62 mmole) em 5 ml de acetona, adicionou-se 1 ml de uma solução aquosa de ácido iodídrico a 50%. Decorridos 20 minutos diluiu-se a mistura reaccional até 25 ml com água e transferiu-se para um funil de separação contendo CH_2Cl_2 (35 ml)/ H_2O (60 ml). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com uma quantidade adicional de CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Reuniram-se as fases orgânicas e lavou-se com uma solução aquosa de $Na_2S_2O_3$ a 10% (25 ml) seguida de solução concentrada de cloreto de sódio (20 ml). A secagem ($MgSO_4$)

e a concentração proporcionaram a iodidrina bruta, 10-(2-iodo-1-hidroxietil)-estr-4-eno-3,17-diona (4) sob a forma de um óleo cor de laranja. A este produto adicionou-se Et₂O e concentrou-se a mistura para se obter um sólido amarelo (0,26 g). Dissolveu-se este produto em CH₂Cl₂ (1 ml) e carregou-se numa coluna de 2 x 12 cm de gel de sílica para se efectuar a cromatografia rápida e eluiu-se com EtOAc/hexano (50:50) e recolheram-se fracções de 15 a 20 ml. Reuniram-se as fracções 6-10 e concentrou-se obtendo-se um sólido branco (220 mg). Adicionou-se a este produto 4,5 ml de Et₂O/hexano (2:1) raspando as paredes laterais do frasco e filtrou-se o sólido branco resultante (171 mg) e secou-se sob vácuo intenso durante 4 horas (166 mg).

Análise (C₂₀H₂₇IO₃): Calculado: C, 54,31; H, 6,15.
Encontrado: C, 54,41; H, 6,25.

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 5,97 e 5,93 (pr s, 1H, vinilo H), 4,40 e 4,13 (pr ddd, 1H, CHO), 3,66 e 3,20-3,40 (dd e m, 2H, CH₂I), 0,97 e 0,96 (pr s, 3H, 18-CH₃). Proporção 19R:19S::9:1.

EM: (CI/CH₄) m/z (intensidade relativa): 4433(32), 317(20), 315(30), 273(100).

IV: (KBr): 3452, 2938, 2880, 2852, 1736, 1662, 1616, 668, 638 cm⁻¹.

EXEMPLO 6

10-(2-Bromoacetil)-estr-4-eno-3,17-diona (5)

A uma solução agitada do composto do Exemplo 3 (45 mg, 0,11 mmole) em 6 ml de acetona adicionou-se reagente de Jones

(CrO₃/H₂SO₄/H₂O), gota a gota, até persistir durante vários minutos no sobrenadante uma cor vermelha ou acastanhada. Arrefeceu-se rapidamente o reagente de Jones em excesso por adição de álcool isopropílico e diluiu-se a mistura reaccional com CH₂Cl₂ (35 ml)/H₂O (50 ml). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com uma quantidade adicional de CH₂Cl₂ (15 ml). Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com água (20 ml) seguida de solução concentrada de cloreto de sódio (15 ml). A secagem (MgSO₄) e a concentração proporcionaram o composto bruto 10-(2-brometil)-estr-4-eno-3,17,19-triona (5) sob a forma de um óleo amarelo claro. Dissolveu-se este produto em CH₂Cl₂ (1 ml) e carregou-se numa coluna de 2 x 12 cm de gel de sílica para se efectuar a cromatografia rápida eluindo com EtOAc/hexano (50:50) e recolheram-se fracções de 15 ml. Recolheram-se e concentraram-se as fracções 5-8 para se obter o composto (5) sob a forma de uma espuma branca (36 mg).

HRMS: MH⁺ Calculada para C₂₀H₂₅BrO₃ = 393,1065. MH⁺

Encontrado = 393,1045. Erro = -5,0 ppm.

¹H-RMN: (CDCl₃) δ 6,06 (s, 1H, vinilo H), 4,19 e 4,07 (pr d, 2H, CH₂Br), 0,99 (s, 3H, 18-CH₃).

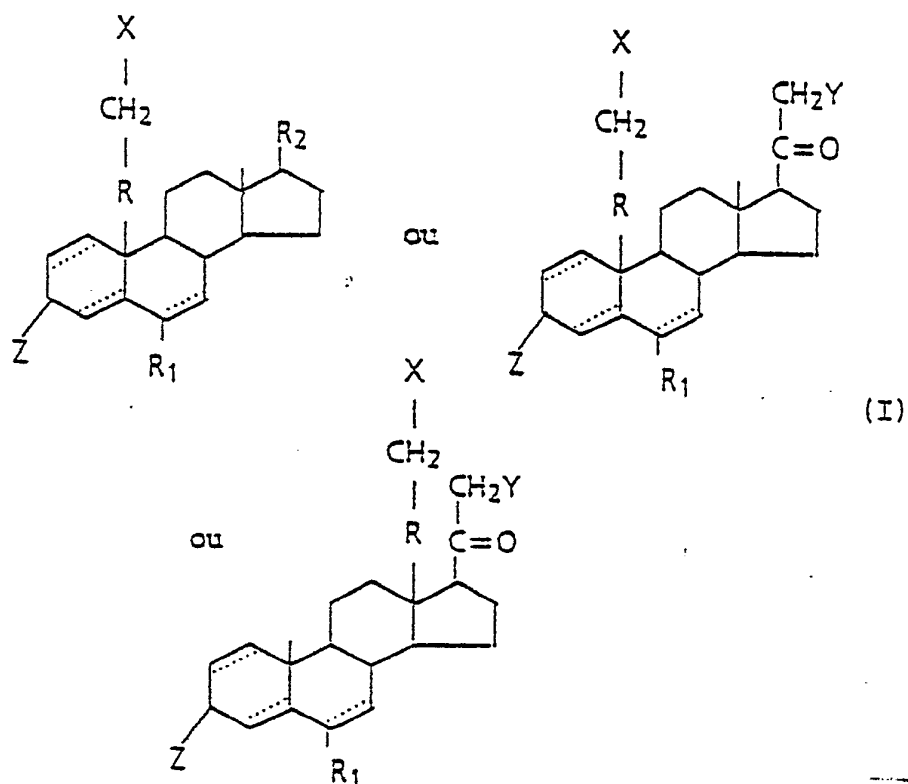
EM: (CI/CH₄) m/z (intensidade relativa): 395(97), 393(97), 377(13), 375(13), 343(12), 315(100), 297(16), 273(25), 272(13), 271(22).

IV: (KBr): 2940, 2856, 1736, 1674 cm⁻¹.

REIVINDICAÇÕES

- 1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral

...



em que

== representa uma ligação simples ou dupla;

X representa um átomo de bromo, cloro ou iodo;

R representa um grupo CHOH ou C=O;

R₁ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C₁-C₄, =O ou -OH;

R₂ representa um grupo =O, -OH ou -O-[alcanoílo(C₁-C₄)];

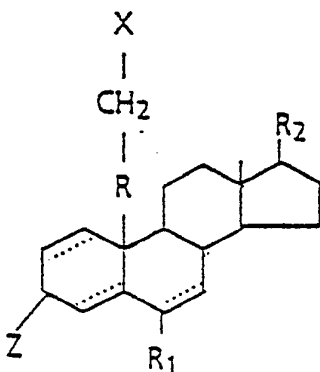
Z representa um grupo =O, =CH₂, -OH ou

-O-[alcanoílo(C₁-C₄)]; e

Y representa um átomo de hidrogênio ou um grupo

-OH ou -O-[alcanoílo(C₁-C₄)], e quando Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo -OH ou -O-[alcanoílo(C₁-C₄)], Z pode não incluir um grupo -OH e R₁ não pode incluir um grupo =O ou -OH; caracterizado pelo facto de se fazer reagir o composto correspondente na qual X-CH₂-R- representa um grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{C}- \end{matrix}$ e qualquer grupo =O ou -OH é opcionalmente protegido, com um ácido da fórmula HX, no seio de um dissolvente inerte, e, em seguida, eventualmente, de se oxidar para se obter os compostos em que R representa um grupo C=O.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

---- representa uma ligação dupla ou simples,

X representa um átomo de bromo, cloro ou iodo;


R representa um grupo CHOH ou C=O;

R₁ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄, =O ou -OH;

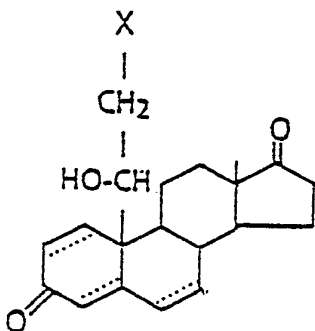
R_2 representa um grupo =O, -OH ou -O-[alcanoílo(C_1-C_4)];

Z representa um grupo =O, =CH₂, -OH ou -O-alcanoílo(C_1-C_4),

caracterizado pelo facto de se fazer reagir o composto correspondente

em que $X-CH_2-R-$ representa um grupo  e qualquer grupo =O ou -OH é opcionalmente protegido, com um ácido de fórmula geral HX, no seio de um dissolvente inerte, e, em seguida, eventualmente de se oxidar para se obter os compostos em que R representa um grupo C=O.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral

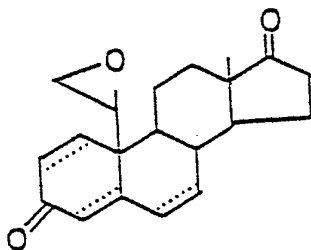


na qual

--- representa uma ligação simples ou dupla; e

X representa um átomo de bromo, cloro ou iodo, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um epóxido de fórmula

...



na qual os grupos carbonilo são opcionalmente protegidos, com um ácido de fórmula geral HX no seio de um dissolvente inerte.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 10-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-estr-4-eno-3,17-diona, caracterizado pelo facto de se fazer reagir 3,3,17,17-bis(etileno-dioxi)-10 β -oxiranilestr-5-eno com ácido clorídrico no seio de um dissolvente inerte.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 10-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-estr-4-eno-3,17-diona, caracterizado pelo facto de se fazer reagir 3,3,17,17-bis(etileno-dioxi)-10 β -oxiranilestr-5-eno com ácido bromídrico no seio de um dissolvente inerte.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 10-(2-iodo-1-hidroxi-etil)-estr-4-eno-3,17-diona, caracterizado pelo facto de se fazer reagir 3,3,17,17-bis(etileno-dioxi)-10 β -oxiranilestr-5-eno com ácido iodídrico no seio

de um dissolvente inerte.

7.- Método para tratar a hiperestrogenemia, distúrbios estimulados por estrogénio ou induzidos por estrogénio, condições hipertensivas ou edematosas e hiperaldosteronismo, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente 0,01 a 150 mg/kg de peso do corpo/dia de um composto de fórmula geral I quando preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1.

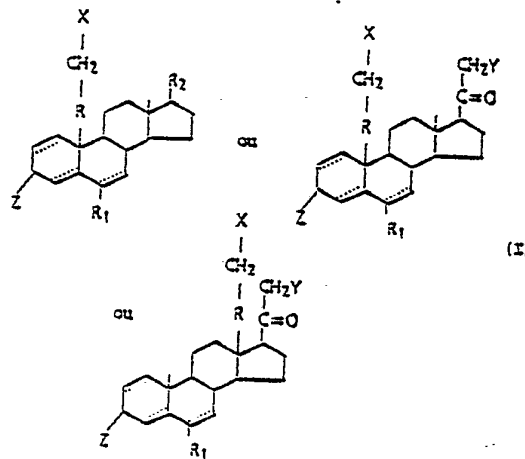
Lisboa, 28 de Março de 1991.
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE ENZIMA ESTEROIDAIIS
SUBSTITUÍDOS POR HALOGENOETILO"

A presente invenção refere-se a um processo para a pre
paração de compostos de fórmula geral I



fazendo-se reagir o composto correspondente com um ácido de fórmula geral HX no seio de um dissolvente inerte, oxidando-se, em seguida, opcionalmente, para se obter os compostos pretendidos que são inibidores da bio-síntese da aromatase, da 19-hidroxilase e da aldosterona.

Lisboa, 28 de Março de 1991
© Agente Oficial de Propriedade Industrial

Handwritten signature