

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 86 283

REQUERENTE: ROUSSEL-UCLAF, sociedade anónima francesa,
industrial e comercial, com sede em 35 Bd
des Invalides, 75007 Paris, França

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS PRODUTOS
ESTERÓIDES CONTENDO NA POSIÇÃO 23 UM RADICAL
SULFINILO"

INVENTORES: Michel Vivat e Jean Buendia

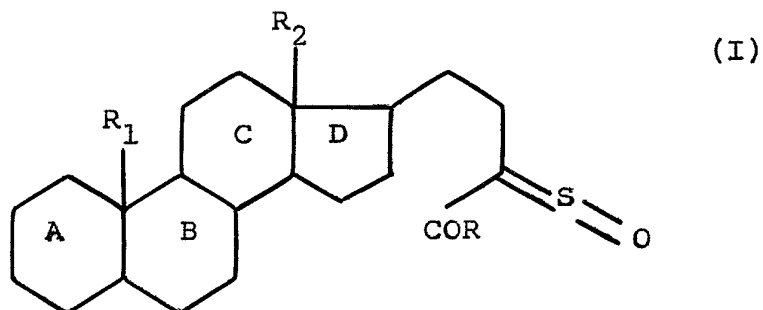
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

França, em 5 de Dezembro de 1986 sob o No.86-17050

Memória descritiva referente à patente de invenção de ROUSSEL-UCLAF, sociedade anónima francesa, industrial e comercial, com sede em 35, Bd des Invalides, 75007 Paris, França, (inventores: Michel Vivat e Jean Buendia, residentes na França, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS PRODUTOS ESTERÓIDES CONTENDO NA POSIÇÃO 23 UM RADICAL SULFINILO").

Memória descritiva

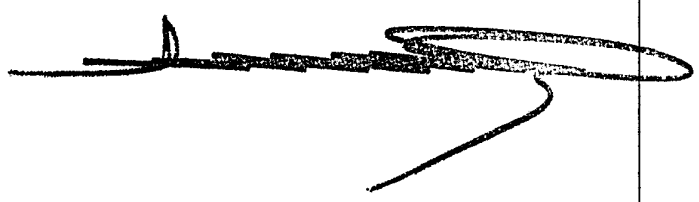
A presente invenção tem por objecto um processo para a preparação dos produtos com a fórmula geral I



na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um radical metilo, R_2 representa um radical metilo ou etilo, os núcleos A, B, C, D, contêm eventualmente uma ou várias duplas ligações e são eventualmente substituídos por uma ou várias funções hidroxilo ou cetona eventualmente protegidas por um ou vários átomos de halogênio, por um ou vários radicais alquilo ou alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou por um ou vários radicais alcenilo ou alcinilo contendo 2 a 4 átomos de carbono, R representa um átomo de halogênio, um radical hidroxilo, um radical alcoxi contendo 1 a 6 átomos de carbono, um radical aralcoxi contendo 7 a 15 átomos de carbono, um radical $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ em que R_3 e R_4 , iguais ou diferentes representam um átomo de hidrogênio, um radical alquilo contendo 1 a 6 átomos de carbono, um radical aralquilo contendo 7 a 15 átomos de carbono ou R_3 e R_4 formam em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados um heterociclo contendo eventualmente um outro heteroátomo escolhido no grupo dos átomos de azoto e oxigênio, ou R representa um radical alquiltio contendo 1 a 6 átomos de carbono, um radical ariltio ou aralquiltio contendo no máximo 15 átomos de carbono.

Quando os ciclos A, B, C e D contêm uma ou várias duplas ligações trata-se de preferência de duplas ligações em 1(2), 4(5), 5(6) ou 9(11) ou de um sistema de duplas ligações conjugadas em 3(4) e 5(6) ou em 4(5) e 6(7) ou de um sistema aromático com três duplas ligações 1, 3, 5 ou de um sistema de três duplas ligações 1(2), 4(5), 6(7). Utilizam-se de preferência contudo os produtos não contendo duplas ligações.

Quando os ciclos A, B, C e D são substituídos por uma ou várias funções hidroxilo, trata-se de preferência de uma ou várias funções hidroxilo em 3, 6, 7, 11 e/ou 12.



Quando os ciclos A, B, C e D são substituídos por uma ou várias funções cetona, trata-se de preferência duma função cetona em 3, 7, 11 ou 12.

Quando os ciclos A, B, C e D são substituídos por um ou vários átomos de halogéneo, trata-se de preferência de um átomo de flúor, cloro ou bromo, na posição 6 ou 9 alfa por exemplo.

Quando os ciclos A, B, C e D são substituídos por um ou vários radicais alquilo, trata-se de preferência do radical metilo ou etilo na posição 2, 6, 7, 16 alfa ou 16 beta.

Quando os ciclos A, B, C e D são substituídos por um ou vários radicais alcoksi, trata-se de preferência de um radical metoxi ou etoxi em 3 ou 11 beta.

Quando os ciclos A, B, C e D são substituídos por um ou vários radicais alcenilo, trata-se de preferência de um radical vinilo ou alilo na posição por exemplo 11 beta.

Quando os ciclos A, B, C e D são substituídos por um ou vários radicais alcinilo, trata-se de preferência do radical etinilo na posição por exemplo 11 beta.

Os grupos hidroxilo podem ser protegidos de acordo com os processos usuais conhecidos na literatura. Podem-se por exemplo citar os grupos acetônidos, carbonatos cíclicos, ortoésteres, sulfitos cíclicos, o éter formado com o tetrahidropiraniolo, grupo tritilo, benzilo, radicais acilo, tais como acetilo, succinilo ou formilo.



Os grupos cetónicos podem também ser igualmente protegidos pelos grupos protectores clássicos, como os cetais mais especialmente o etileno cetal, tiocetais hemitioacetais éteres de enóis acetatos de enóis enaminas, oximas.

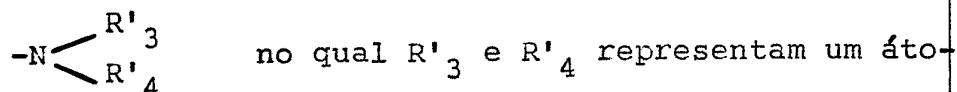
Preferem-se contudo os grupos cetais e especialmente o etileno cetal para proteger os grupos cetónicos. Quando os produtos de fórmula I contêm um grupo cetónico na posição 3, este grupo é de preferência protegido.

R pode representar um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de cloro ou de bromo, R pode igualmente representar um radical alcoxi tal como metoxi ou etoxi de preferência, mas igualmente propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, sec-butiloxi, tenc-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, R pode igualmente representar um radical benziloxi, feniletiloxi.

Os radicais R_3 e R_4 iguais ou diferentes podem representar um átomo de hidrogénio ou radicais metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tenc-butilo, pentilo, hexilo, benzilo, ou R_3 e R_4 formam em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados um radical morfolino, piperidino, pirrolidino. R pode igualmente representar um radical metiltio ou etiltio ou um radical alquiltio derivado dos radicais alquilo ou alcoxi indicados acima. R pode igualmente representar um radical feniltio ou benziltio.

A invenção tem mais particularmente por objecto um processo para a preparação dos produtos com a fórmula geral I como definida acima em que R_1 e R_2 representam cada um radical metilo e os núcleos A, B, C, D na posição 3 têm uma função hidroxilo eventualmente protegida e, eventualmente, uma ou várias outras funções escolhidas de entre as funções hidroxilo eventualmente prote

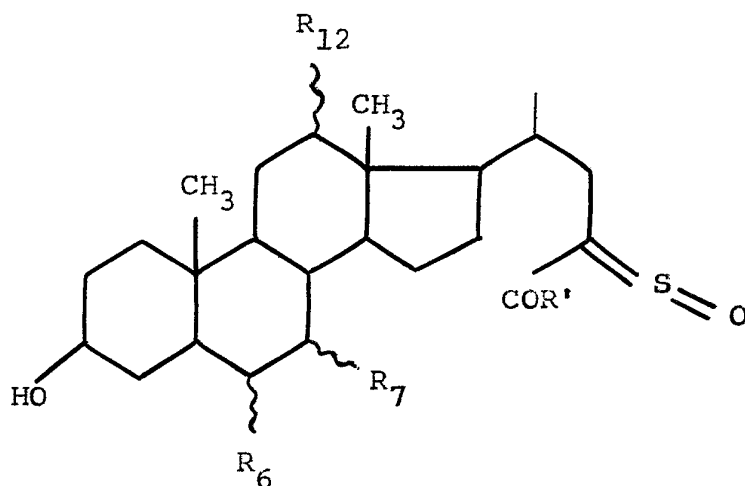
gidas na posição 6, 7, 11 e 12 e as funções cetona eventualmente protegidas na posição 7, 11 e 12 e R representa um átomo de halogéneo, um radical hidróxi, um radical alcoxi contendo no máximo 4 átomos de carbono ou um radical:



de hidrogénio, um radical alquilo contendo no máximo 4 átomos de carbono ou R'_3 e R'_4 formam em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados um radical piperidino, pirrolidino ou morfolino e mais especialmente um processo para a preparação de produtos de fórmula geral I tal como acima definida em que os núcleos A, B, C, D, contêm na posição 3 um radical hidroxilo eventualmente protegido e eventualmente uma ou várias outras funções escolhidas entre as funções hidroxilo eventualmente protegidas na posição 12 e as funções cetona eventualmente protegidas na posição 11 ou 12 e R representa um átomo de cloro ou um radical hidroxilo.

Entre os produtos preferidos obtidos de acordo com o processo da invenção, uma sub-família de produtos particularmente vantajosos é constituída pelos produtos de fórmula geral I tal como acima definida, na qual os núcleos A, B, C, D contêm na posição 3 um radical hidroxilo eventualmente protegido e, eventualmente, uma ou várias outras funções escolhidas entre as funções hidroxilo eventualmente protegidas na posição 6, 7 ou 12 e as funções cetona eventualmente protegidas na posição 7, 11 ou 12.

Nesta última família, podem citar-se os produtos obtidos de acordo com o processo contendo como esqueleto os ciclos A, B, C, D, os produtos derivados dos ácidos biliares naturais ou hemi-sintéticos. Estes produtos podem ser enumerados de acordo com a figura seguinte:

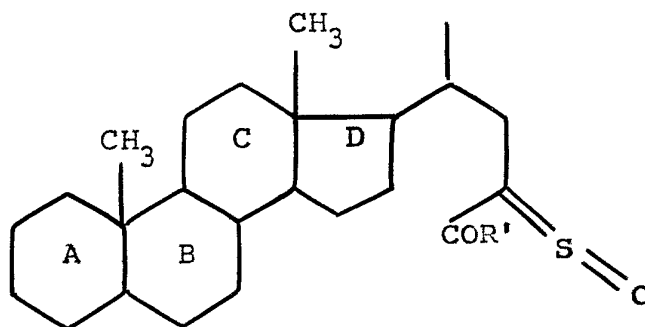


em que R' representa um átomo de cloro ou um radical hidroxilo R₆, R₇ e R₁₂ têm as significações seguintes:

R ₆	R ₇	R ₁₂
H	OH alfa	OH alfa
H	OH beta	OH alfa
H	H	H
H	H	OH alfa
H	OH alfa	H
OH alfa	H	H
H	OH beta	H
OH alfa	OH alfa	H
OH beta	OH alfa	H
OH beta	OH beta	H
H	OH alfa	OH alfa
H	H	OH alfa

Nestes produtos, o ou os radicais hidroxilos podem igualmente ser protegidos nomeadamente o radical hidroxilo na posição 3. O grupo protector preferido pode ser o grupo acetilo ou o grupo formilo.

Entre os produtos obtidos de acordo com o processo da invenção contendo uma ou várias funções, cetona preferem-se os produtos seguintes:



em que R' representa um radical hidroxilo e os substituintes na posição 3, 7, 11 e 12 têm as significações seguintes:

- 3 cetona protegida,
- 3 OH alfa, 7 ceto, 12 OH alfa,
- 3 OH alfa, 11 ceto
- 3 OH alfa, 7 OH alfa, 12 ceto
- 3 OH alfa, 7 ceto
- 3 OH alfa, 7 OH beta, 12 ceto
- 3 OH, 11 ceto, 12 OH
- 3 OH, 11 ceto

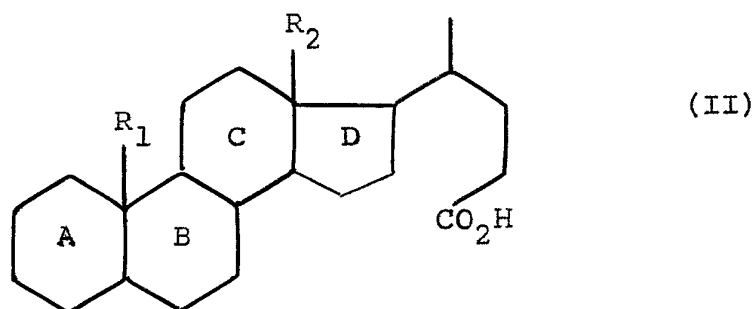
Entende-se, como anteriormente, que os radicais hidroxilo podem ser protegidos. O mesmo se aplica aos radicais cetónicos na posição 7 ou 12. O grupo protector preferido do grupo cetónico é um cetal cíclico ou não cíclico.

A invenção tem mais particularmente como objecto um processo para a preparação dos produtos descritos a seguir nos exemplos, e nomeadamente:

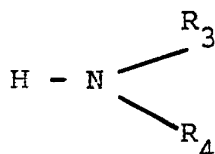
- ácido 3 alfa formiloxi 11-oxo 23-sulfinil 5 beta-colan-24-óico
- ácido 3 alfa hidroxil 11-oxo 23-sulfinil 5 beta-colan-24-óico

O processo para a preparação dos produtos de fórmula geral I, objecto da invenção, é carac

terizado por se tratar um produto de fórmula II:



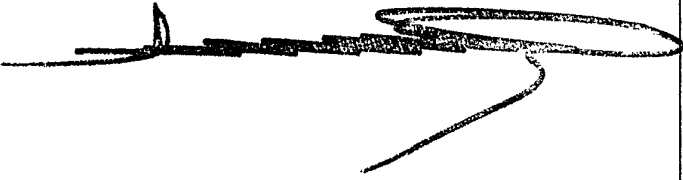
em que A, B, C, R₁ e R₂ têm a significação acima indicada, em primeiro lugar com um agente de formação de um halogeneto de acilo, em seguida com uma base terciária e depois com cloreto de tionilo, e finalmente eventualmente com água, um alcanol, uma amina primária ou secundária de fórmula:



em que R₃ e R₄ têm a significação acima indicada, um alquiltiol, um ariltiol ou um aralquiltiol de forma a obter-se um produto de fórmula I pretendido.

Num modo preferido de execução do processo acima referido, o agente de formação de um halogeneto de acilo que se utiliza é escolhido nomeadamente entre o cloreto de tionilo, cloreto ou brometo de oxalilo. Entre estes reagentes, o cloreto de tionilo é o reagente preferido.

A base terciária que se utiliza é escolhida entre a trietilamina, metiletilpiridina, piridina, diazabicycloocteno, diazabicyclononeno, diazabicyclo undecano, mais particularmente a trietilamina ou a piridina.



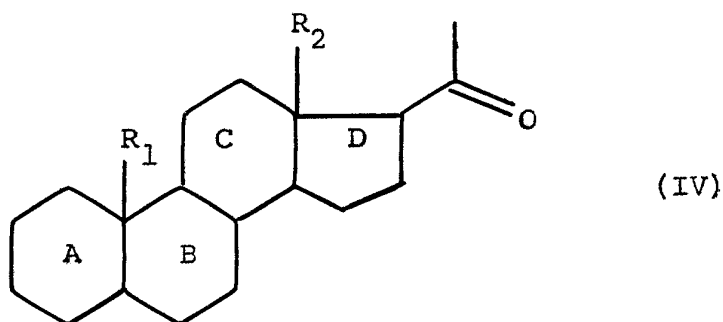
O alcanol ou aralcanol que se utiliza é de preferência o metanol, etanol ou álcool benzílico; a amina primária ou secundária que se pode utilizar é escolhida entre a metil- ou etilamina, dietilamina, morfina, piperidina, pirrolidina; pode-se bem entendido utilizar um tiol correspondente.

O alquiltiol, ariltiol ou aralquiltiol que se pode utilizar é escolhido de preferência, entre o metanotiol, etanotiol ou o álcool tiobenzílico.

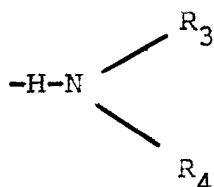
As reacções acima mencionadas podem de preferência ser efectuadas num solvente ou numa mistura de solventes pouco miscíveis ou não miscíveis com a água tal como o cloreto de metileno e o clorofórmio.

As reacções clássicas de bloqueio ou desbloqueio dos grupos funcionais que podem conter os ciclos A, B, C e D podem, bem entendido, ser efectuadas no início da síntese, com os produtos de fórmula II ou com os produtos de fórmula I obtidos. Podem submeter-se por exemplo os produtos de fórmula I em que o ciclo A contém na posição 3 um radical hidroxilo protegido por um radical acilo, tal como acetilo ou formilo, a uma reacção clássica de saponificação para se obter o produto correspondente em que o ciclo A contém um radical hidroxilo livre. Opera-se de acordo com os processos usuais por acção, por exemplo, de uma base tal como a soda cáustica, potassa cáustica ou o carbonato de potássio num solvente tal como o metanol, cloreto de metileno, água ou uma mistura desses solventes.

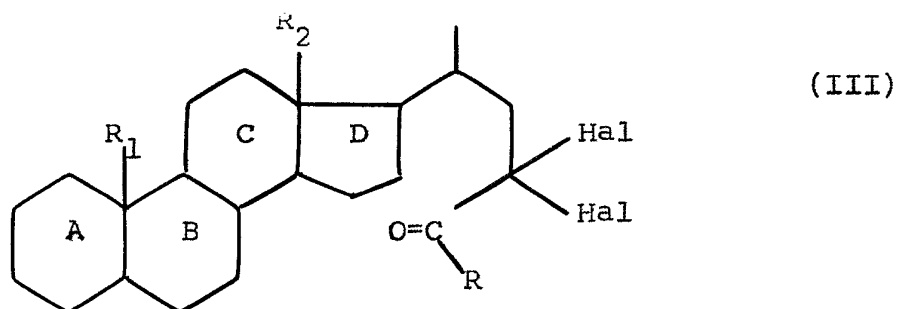
A presente invenção tem igualmente por objecto uma aplicação dos produtos de fórmula I tal como acima definida na preparação dos produtos de fórmula IV:



em que A, B, C, D, R_1 e R_2 têm a significação acima indicada, caracterizada por, quando R representa um radical hidroxilo, se tratar eventualmente um produto de fórmula I com um agente de formação de um halogeneto de acilo para se obter um produto de fórmula I em que R representa um átomo de halogéneo e em tratar-se um produto de fórmula I em que R tem a mesma significação acima indicada com um reagente de halogenação e quando R representa um átomo de halogéneo se tratar eventualmente o produto intermediário obtido com água, um alcanol, aralcanol, uma amina primária ou secundária de fórmula:



em que R_3 e R_4 têm a significação acima indicada, um alquiltiol, ariltiol ou aralquiltiol para se obter um produto fórmula III :



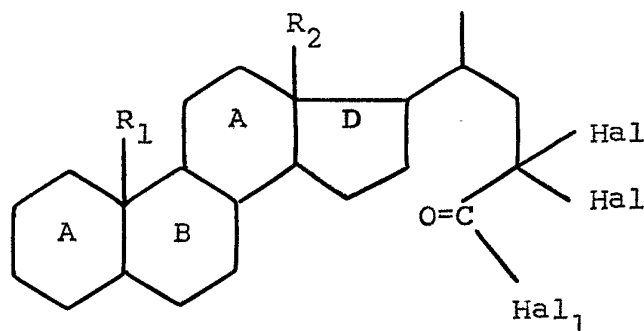
produto de fórmula III que se submete em primeiro lugar a um agente de desidrohalogenação e em seguida a um agente

oxidante de corte para se obter um produto de fórmula IV desejado.

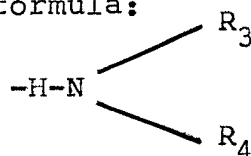
O agente de formação eventual de halogeneto de acilo é escolhido na lista acima indicada, e é de preferência o cloreto de tionilo.

O reagente de halogenação que se utiliza é um halogéneo como o bromo ou um reagente de halogenação como o cloreto de sulfurilo.

Obtem-se assim, quando R representa um átomo de halogéneo, um produto intermediário de fórmula III_A:



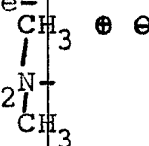
em que Hal e Hal₁ representam um átomo de halogéneo e que se faz reagir eventualmente e nas mesmas condições acima indicadas, com água, alcanol, aralcanol, uma amina primária ou secundária de fórmula:



um alquiltiol, ariltiol, aralquiltiol para se obter um produto de fórmula III tal como acima indicado.

O agente de desidrohalogenação que se faz reagir com o produto de fórmula (III) é de preferência

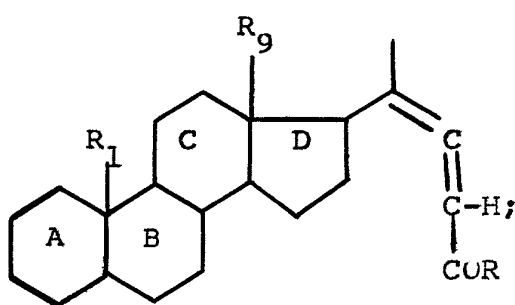
um agente básico forte como o Triton B (CH₆H₅CH₂N(CH₃)₂OH), um alcoolato de metal alcalino com o etanolato



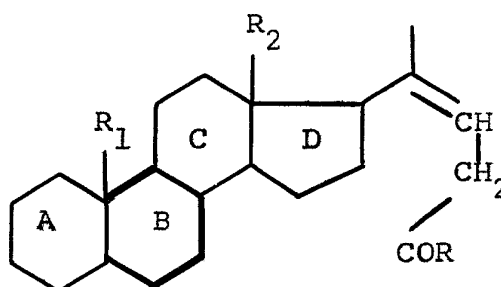
de sódio ou de potássio, t-butilato de potássio, um amide-
to de sódio ou de potássio. Podia-se igualmente encarar
a utilização de uma base como a soda cáustica ou a potas-
sa cáustica sob refluxo num alcanol como o metanol, etanol
ou o glimo. Pode finalmente encarar-se a utilização de
uma resina básica como a Amberlite.

O agente de corte oxidante que
se pode utilizar de modo a obter-se no final da síntese os
produtos de fórmula IV desejados é escolhido entre o ozono
e um oxidante como o óxido de ruténio ou o óxido de maga-
nês.

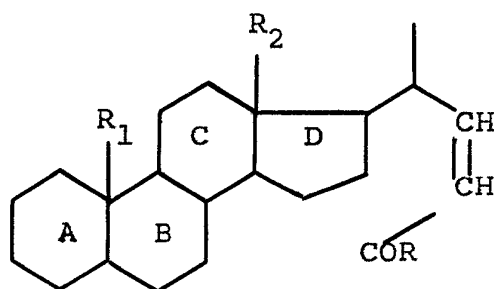
Após as constatações da reque-
rente, a acção de um reagente de desidrohalogenação nos pro-
dutos de fórmula III dá origem a uma mistura de produtos
que obedece às fórmulas seguintes:



(III₁)



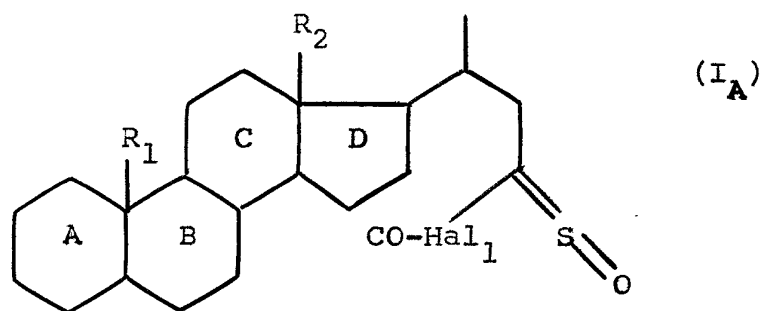
(III₂)



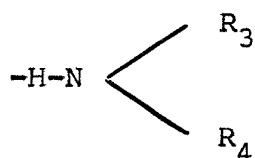
(III₃)

que são em seguida, para os produtos de fórmula III_1 e III_2 susceptíveis de conduzirem, depois do corte oxidante, aos produtos de fórmula IV. O procedimento da requerente só conduz a uma pequena quantidade do produto de fórmula III_3 não susceptível de conduzir ao produto final desejado.

A presente invenção tem igualmente por objecto um processo para a preparação dos produtos de fórmula IV tal como acima definida caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula II com um agente de formação de um halogeneto de acilo, uma base terciária seguida do cloreto de tionilo para se obter um produto de fórmula I_A :



na qual Hal_1 representa um átomo de halogéneo, produto sobre o qual se faz agir um reagente de halogenação e que em seguida se trata eventualmente o produto obtido com água, um alcanol, aralcanol, amina primária ou secundária de fórmula:



em que R_3 e R_4 têm a mesma significação acima indicada, um alquiltiol, ariltiol ou aralquiltiol para se obter um produto III tal como acima indicada e se trata o referido produto de fórmula III de acordo com o processo indicado para se obter o produto de fórmula IV desejado.



Os métodos de preparação e os reagentes utilizados no presente processo são os mesmos dos utilizados nos processos acima indicados.

A vantagem do presente processo que representa uma das variantes de execução do processo e de aplicação anteriores resume-se em se poder operar com um só recipiente e sem isolar o produto intermediário I_A.

Entenda-se que, na aplicação dos produtos de fórmula I na preparação dos produtos de fórmula IV no processo que conduz os produtos de fórmula II aos produtos de fórmula IV, os reagentes clássicos de bloqueio ou desbloqueio dos grupos funcionais que podem conter os ciclos A, B, C, e D podem ser efectuados quer com os produtos de partida de fórmula I e II respectivamente quer com os produtos intermediários da síntese.

Em particular, no caso em que a reacção de desidrohalogenação efectuada nos produtos intermediários de fórmula III conduz a uma saponificação do grupo protector acilo tal como acetilo ou formilo, pode-se reacilar o produto contendo um radical hidroxilo livre com a ajuda por exemplo do anidrido acético na presença de piridina.

A invenção tem igualmente por objecto os processos descritos acima, caracterizados por o agente de formação de um halogeneto de acilo que se utiliza ser o cloreto de tionilo.

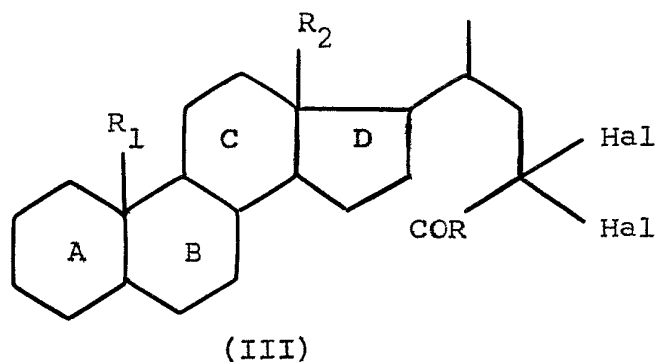
Como a reacção de formação da função sulfina característica dos produtos de fórmula I contém de qualquer modo a utilização do cloreto de tionilo, a cadeia dos reagentes acima indicados a saber:

- a/. acção de um agente de formação de halogeneto de acilo.
- b/. base terciária, e em seguida

c/. cloreto de tionilo,

resume-se, no modo preferido em que o agente de formação de um halogeneto de acilo é o cloreto de tionilo, pela acção, no produto de fórmula II do cloreto de tionilo na presença duma base terciária.

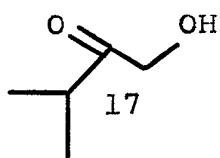
O processo da invenção permite preparar produtos intermediários novos, a saber os produtos de fórmula (III):



em que A, B, C, D, R, R₁, R₂ têm a significação indicada acima e Hal representa um átomo de halogéneo.

Os produtos de fórmula II utilizados à partida no processo de preparação dos produtos de fórmula I são produtos conhecidos, muitos são produtos naturais da série dos ácidos biliares, ou produtos que podem ser preparados segundo processos usuais a partir dos produtos naturais.

Os produtos de fórmula IV são produtos da série da progesterona. Estes produtos podem possuir propriedades farmacológicas interessantes. Por outro lado, estes produtos podem servir como matéria de base para a reconstrução da cadeia de desoxicortisona:



ou para outras cadeias na posição 17.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção sem todavia a limitarem.

Exemplo 1A : Ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 23-sulfinil 5-beta colan-24-óico.

Misturam-se 83,7 g do ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 5-beta colan-24-óico, 84C cm³ de cloreto de metileno, 168 cm³ de piridina, arrefece-se até +10°C, introduzem-se durante cerca de 5 minutos deixando a temperatura subir para +20°C, 32 cm³ de cloreto de tionilo, agita-se a 20°C durante 1 hora, introduzem-se durante cerca de 5 minutos a cerca de 0°C 84 cm³ de água, agita-se a 20°C durante 15 minutos, deita-se a mistura reaccional numa solução aquosa gelada de ácido clorídrico, agita-se, decanta-se, extrai-se com cloreto de metileno, trata-se com carvão activado, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida e obtêm-se 98,5 g do produto pretendido bruto (teórico 93 g) Rf. = 0,45 eluindo com uma mistura de clorofórmio, isopropanol e ácido acético (85/14/1).

Análise: C₂₅H₃₆O₆S (464,60)

Calculada para: C% 64,82 H% 7,81 S% 6,90

Determinada: 64,8 7,7 7,0

Espectro UV (etanol)


Máx a 282 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 157$ $\epsilon = 6\ 400$
ou 77% em sulfina.

Utiliza-se o produto tal e qual na fase seguinte.

Exemplo 1B: ácido 3-alfa hidróxi 11-oxo 23-sulfinil 5-beta-colan-24-óico.

Dissolve-se o ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 23-sulfinil 5-beta colan-24-óico obtido utilizando o processo descrito no exemplo 1A a partir de 4,18 g de ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 5-beta colan-24-óico numa mistura de 15 cm³ de metanol e 5 cm³ de cloreto de metileno. Adicionam-se 2 cm³ de água, e em seguida carbonato de potássio até à saturação. Mantem-se durante uma hora a 20°C, deita-se num excesso de ácido clorídrico 1N, extrai-se com cloreto de metileno, seca-se com sulfato de sódio e destila-se à secura. Cristaliza-se numa mistura de cloreto de metileno-éter isopropílico por concentração. Obtêm-se 1,45 g do produto pretendido. F = 221°C. Rf = 0,38 (solvente clorofórmio, isopropanol, ácido acético (85/14/1)).

Análise: C₂₄ H₃₆ O₅S = 436,59

Calculada: C% 66,02 H% 8,31 S% 7,34

Determinada: 65,8 8,3 7,0

Espectro UV:

Máx a 283 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 190$ $\epsilon = 8\ 300$

Exemplo 2: 3 alfa formiloxi 11,24-dioxo 23,33-dicloro 24-dietilamino 5-beta colano

Misturam-se 4,18 g do ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 5-beta colan-24-óico, 40 cm³ de cloreto de metileno, 8 cm³ de piridina, adiciona-se a 0°C 1 cm³ de cloreto de tionilo, e em seguida rapidamente 2,5 cm³

de cloreto de tionilo, agita-se a 20°C durante 30 minutos introduzem-se a 0°C 11 cm³ de dietilamina, agita-se a +5°C durante 30 minutos, deixa-se a temperatura subir para 20°C, deita-se numa solução aquosa (1,6N) gelada de ácido clorídrico, extrai-se com cloreto de metileno, lava-se com uma solução aquosa gelada de soda cáustica, lava-se com água, seca-se a fase orgânica, concentra-se à secura a pressão reduzida, cromatografa-se o resíduo em sílica eluindo com uma mistura de ciclohexano e de acetato de etilo (80/20) e obtêm-se 1,92 g do produto pretendido.

Controlo

Espectro IV (clorofórmio) em cm⁻¹

Ausência de ácido

Presença de formiato $\left\{ \begin{array}{l} 1\ 716 \quad >C=O \\ 1\ 198 \quad C-O \end{array} \right.$



1 703 ep. cetona não conjugada
1 646 amida terciária

Espectro de RMN (CDCl₃) em ppm

H de 18 Me	0,7	
H de 19 Me	1,18	
H de 20 Me e CH ₃ etilo	1,1	a 1,24
H de CH ₂ etilos desdobrados	3,34	a 3,77
H de H ₃	4,8	
H de CHO	8,0	

Exemplo 3: 3-alfa acetoxi 11,20-dioxo 5 beta pregnano

1º/.

Desclorohidratação:

Misturaram-se 1,7 g de (3-alfa, 5-beta) 23,23-dicloro N,N-dietil 3-(formiloxi) 11-oxo colan-24-amida, 17 cm³ de triton B, ou hidróxido de benzil trimetil amónio a 40% em água, 17 cm³ de metanol, mantem-se durante 1 hora sob refluxo, arrefece-se, deita-se a mistura reaccional em água, extrai-se com acetato de etil-

lo concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida e obtêm-se 1,3 g do produto pretendido.

2º/.

Acetilação:

Misturam-se 1,3 g do produto bruto acima obtido, 2,5 cm³ de piridina, 5 cm³ de anidrido acético, deixa-se a temperatura subir para 20°C durante 16 horas, arrefece-se para 0°C, adicionam-se gota a gota 20 cm³ de água, agita-se, decanta-se, extrai-se com acetato de etilo, concentra-se à secura a pressão reduzida e obtem-se o produto acetilado utilizado tal e qual na fase seguinte.

3º/.

Ozonólise:

Mistura-se o produto acetilado obtido acima em 20 cm³ de cloreto de metileno com 3 cm³ de ácido acético, faz-se passar uma corrente de ozono durante 30 minutos, destroi-se o ozonido adicionando 3 gotas de dissulfureto de dimetilo, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida, cromatografa-se o resíduo em sílica (eluente: ciclohexano-acetato de etilo (90/10) e (ciclohexano-acetato de etilo 80/20) e obtêm-se 0,370 g do produto pretendido.

Espectro IV (clorofórmio) em cm⁻¹

21 CH₃ 1363
 \C = O (acetato) 1 725
 \C = O (11 ceto) 1 705

Exemplo 4: 3-alfa formiloxi 11,24-dioxo 23,33-dibromo 24-dietilamino 5-beta colano.

Misturam-se, em atmosfera inerte, 418 g do ácido 3 alfa formiloxi 11-oxo 5 beta colan 24-óico, 400 cm³ de cloreto de metileno, 80 cm³ de piridina, introduzem-se a 0°C, 10 cm³ de cloreto de tionilo, e em se-


guida imediatamente 16 cm³ de bromo, agita-se a 20°C durante 30 minutos, adicionam-se a 0°C 108 cm³ de dietilamina, agita-se a +5°C durante 30 minutos, deita-se a mistura reaccional numa solução aquosa gelada de ácido clorídrico, extrai-se com cloreto de metileno, lava-se com água, e em seguida com uma solução aquosa N de soda cáustica com gelo, a seguir com água, seca-se, trata-se com carvão ativado, filtra-se, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida, obtêm-se 65,1 g do produto bruto, adiciona-se um volume de éter isopropílico, isola-se por escorrimento o precipitado formado, lava-se, seca-se e obtêm-se 51,6 g do produto. F = 148°C.

Cristaliza-se 1 g do produto obtido numa mistura de cloreto de metileno e de éter do petróleo (eb = 60 - 80°C), escorre-se, lava-se, seca-se e obtêm-se 840 mg do produto pretendido puro. F = 162°C.

Espectro IV (clorofórmio) em cm⁻¹

Ausência de ácido; presença de formiato, cetona (1 703), amida terciária (1 637)

Espectro de R.M.N. em ppm

H de 18 Me	0,7
H de 19 Me	1,19
H de 20 Me	1,1-1,18
H ₃	4,9
H de CH ₂ N	3,4-3,9
H de CH ₀	8,1

Exemplo 5: 3-alfa formiloxi 11,24-dioxo 23,23-dibromo 24-dietilamino 5-beta-colano

Misturam-se, em atmosfera inerte, 1,4 g do ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 23-sulfuril 5-beta colan-24-óico, 14 cm³ de cloreto de metileno, 0,97 cm³ de piridina, adicionam-se a +10°C, 0,24 cm³ de cloreto de tionilo, agita-se a 20°C durante 10 minutos, adiciona-se



a 0°C 1 gota de peróxido de diterbutilo, e em seguida em dois minutos 0,28 cm³ de bromo, agita-se a 20°C durante 1 hora, introduzem-se a 0°C, 1,32 cm³ de dietilamina, agita-se durante 15 minutos, deita-se a mistura reaccional numa solução aquosa com gelo de ácido clorídrico, extrai-se com cloreto de metileno lava-se com água, com uma solução aquosa 2 N de soda cáustica, com água concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida, adicionam-se ao resíduo cloreto de metileno e sílica agita-se durante 30 minutos, filtra-se, lava-se, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida e obtêm-se 1,4 g do produto pretendido. Empastando com 500 mg deste produto em dois volumes de éter isopropílico, obtêm-se 375 mg do produto purificado utilizado tal e qual na fase seguinte.

Espectro IV (clorofórmio) em cm⁻¹

C = O 1 700 - 1 720

C = O 1 637 lactama

Exemplo 6: 3-alfa-acetoxi 11,20-dioxo 5 beta pregnano

1º/.

Desbromohidratação:

Misturam-se, em atmosfera inerte, 6,6 g de 3-alfa formil 11,24-dioxo 23,23-dibromo 24-dietilamino 5 beta colano, 65 cm³ de metanol, 65 cm³ de triton B ou hidróxido de benzil trimetil amónio em solução aquosa de concentração 43,3 g(ml), mantem-se durante 1 hora sob refluxo, arrefece-se com água, extrai-se com cloreto de metileno, lava-se com uma solução aquosa 0,5 M de fosfato monossódico, com água, seca-se, adiciona-se florissil e carvão activado agita-se, filtra-se, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida e obtêm-se 4,3 g do produto pretendido utilizado tal e qual na fase seguinte.

2º/.

Acetilação:

Misturam-se em atmosfera inerte o produto acima obtido, 20 cm³ de piridina, 12 cm³ de anidrido acético, agita-se a 20°C durante 20 horas, adiciona-se água, agita-se, deita-se a mistura reaccional em água, extrai-se com acetato de etilo, lava-se com água, seca-se, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida, arrasta-se o resíduo de piridina com tolueno, eliminam-se os solventes a pressão reduzida, cromatografa-se o resíduo (1,85 g em sílica eluindo com uma mistura de ciclohexano) e acetato de etilo (50/50)), recolhem-se 3,17 g do produto destilado pretendido utilizado tal e qual na fase seguinte.

3º/.

Ozonização:

Misturam-se em atmosfera inerte o produto acetilado acima obtido, 54 cm³ de dicloroetano, 21 cm³ de ácido acético, leva-se a 0°C, faz-se borbulhar ozono a +5°C durante 30 minutos, deita-se a mistura reaccional em água, extrai-se com cloreto de metileno, lava-se com água, seca-se, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida, cromatografa-se o resíduo em sílica eluindo com uma mistura de ciclohexano-acetato de etilo (75-25) e obtém-se 1,44 g de 3-alfa acetoxi 11,20-dioxo 5-beta pregnano que se cristaliza em 4 cm³ de éter isopropílico. Recolhem-se 1,27 g de produto pretendido puro F = 128°C.

$[\alpha]_D = 120,5^\circ$ (c = 1% dimetil formamida).

Análise: C₂₃H₃₄O₄ (374,41) :

Calculada: C% 73,76 H% 9,15

Determinada: 73,79,2

Por cristalização em éter isopropílico, obtém-se um produto com rendimento de 80%.

F = 135°C.

Exemplo 7: Ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 23,23-dibromo
5-beta-colan-24-óico

Introduzem-se, durante 5 minutos, 8 cm³ de cloreto de tionilo deixando a temperatura subir para 20°C numa solução à temperatura de +5°C de 20,9 g do ácido 3-alfa formiloxi 11-oxo 5 beta-colan-24-óico em 200 cm³ de cloreto de metileno e 32 cm³ de piridina. Agita-se durante 1 hora a 20°C, arrefece-se para 10°C e introduzem-se durante 5 minutos 8 cm³ de bromo. Agita-se durante uma hora a cerca de 20°C, deita-se numa mistura de água-gelo, decanta-se, reextrai-se com cloreto de metileno, seca-se com sulfato de magnésio, trata-se com carvão activado e destila-se a seco. Retoma-se com 40 cm³ de ácido fórmico, e em seguida aquece-se durante 5 minutos à ebulição. Arrefece-se adicionando 40 cm³ de éter isopropílico, gelo, escorre-se, lava-se com éter isopropílico, gelo, lava-se com éter isopropílico, seca-se e obtêm-se 24,6 g do produto pretendido. F = 248°C. Rf = 0,4 (clorotórmio-isopropanol-ácido acético : 85/14/1).

Análise: C₂₅H₃₆O₅Br₂ : 576,38
Calculada: C% 52,09 H% 6,3 Br% 27,73
Determinada: 52,0 6,3 27,4

Exemplo 8: 3-alfa hidroxí 11,20-dioxo 5-beta pregnano.

Aquece-se durante 16 horas sob refluxo uma suspensão de 6 g de 3-alfa formiloxi 11,24-dioxo 23,23-dibromo 24-dietilamino 5 beta-colano obtido nos exemplos 4 e 5 em 60 cm³ de etanol e 6 cm³ de soda cáustica 10 N. Arrefece-se a +15°C, deita-se em 400 cm³ de água com gelo, extrai-se com 3 vezes 150 cm³ de acetato de etilo, lava-se com água salgada, seca-se, leva-se à secura a 400°C a pressão reduzida. Recolhem-se 4,04 g do produto que se dissolvem em 200 cm³ de cloreto de metileno e 20 cm³ de metanol e arrefece-se a -65°C em atmosfera inerte. Faz-se borbulhar ozono durante 20 minutos, coloca-se de novo em

atmosfera inerte e introduzem-se a -65°C 1,9 g de fosfito de trimetilo. Agita-se durante 15 minutos a -65°C , e em seguida deixa-se regressar a 20°C . Leva-se à secura a 40°C a pressão reduzida e obtêm-se 6 g de óleo que se cromatografa em sílica eluindo com acetato de etilo. Recolhem-se as fracções contendo o produto pretendido e obtêm-se 1,5 g do produto desejado após levar à secura a 40°C . $F = 168-170^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{25} = +100,50 + 30 \quad c=1\% \text{ acetona.}$

Exemplo de referência: (3-alfa, 5-beta)-4- β -3-(acetiloxi)-11,23,24-trioxo-colan-24-il morfolina

Fase A: Ácido (3-alfa, 5-beta)-3-(acetiloxi) 11-oxo colan-24-óico

Misturam-se 200 g do ácido 3-alfa hidroxil 11-oxo 5-beta-colan-24-óico, 400 cm^3 de anidrido acético, aquece-se a mistura a 45°C , introduzem-se de uma só vez 2 g de ácido paratolueno sulfónico e 20 cm^3 de ácido acético, a temperatura eleva-se para 63°C em 5 minutos, mantem-se a temperatura durante 1 hora a 60°C , arrefece-se a 55°C , introduzem-se durante 1 hora aproximadamente 400 cm^3 de água destilada a $+55^{\circ}\text{C}$, arrefece-se a $+10^{\circ}\text{C}$, escorre-se o precipitado formado, lava-se, seca-se a pressão reduzida para se obterem 211 g do produto desejado, $F=225^{\circ}\text{C}$ (pureza próxima de 99%).

Solubilizam-se em cloreto de metileno 106 g do produto obtido, filtra-se em sílica, eluindo com uma mistura de cloreto de metileno e de acetato de etilo (9/1), e obtêm-se 105 g do produto purificado $F = 225^{\circ}\text{C}$.

Controlo:

Espectro IV (clorofórmio) em cm^{-1}

OH ácido



complexo

1720 (ep)

1705 (max)



acetato 1251

Espectro de RMN (CDCL₃) em ppm

H de CH ₃ em 18	0,62-	H de ACO	2,03
H de CH ₃ em 21	0,88-0,93	H em 3	4,72
H de CH ₃ em 19	1,2	H de COOH	8,1

Fase B: (3-alfa, 5-beta)-4- $\angle$ 3-(acetiloxi) 11,23,24-tri-oxo-colan 24-il $_7$ morfolina.

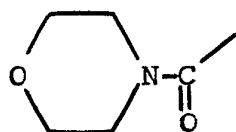
Misturam-se, em atmosfera inerte, 68 g do ácido (3-alfa, 5-beta) 3-(acetiloxi) 11-oxo-colan-24-óico, 250 cm³ de cloreto de metileno, 0,35 cm³ de N,N-dimetil formamida a que se adicionam sob refluxo cloreto de metileno, durante cerca de 15 minutos, 12,8 cm³ de cloreto de tionilo. Mantem-se sob refluxo durante 45 minutos, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida, adiciona-se o cloreto de acilo, cristalizam-se 250 cm³ de cloreto de metileno e introduzem-se a -15°C 12,8 cm³ de cloreto de tionilo. Adiciona-se a -25°C durante 1 hora e 30 minutos aproximadamente, uma mistura de 46,5 cm³ de trietilamina e 46,5 cm³ de cloreto de metileno, agita-se a suspensão assim obtida durante 30 minutos, adiciona-se mantendo a temperatura a -25°C durante aproximadamente 30 minutos uma mistura de 35,3 cm³ de morfolina e 50 cm³ de cloreto de metileno, agita-se durante 30 minutos, adicionam-se em 10 minutos aproximadamente 350 cm³ de água deixando a temperatura atingir cerca de 0°C. Adicionam-se 4,7 cm³ de ácido acético, adiciona-se a +2°/+5°C em 1 hora e 30 minutos aproximadamente 49,6 g de permanganato de potássio e dilui-se durante esta introdução com 240 cm³ de água agitando a +2°/+5°C durante 1 hora. Adicionam-se a

+5°/+10°C durante 30 minutos aproximadamente 43 g de bis-sulfito de sódio e simultaneamente uma solução de 12 cm³ de ácido sulfúrico concentrado em 150 cm³ de água gelada. Decanta-se, lava-se a fase clorometilínica com água, seca-se, adicionam-se 5 g de sulfato de magnésio, depois 60 g de alumina CBT₁ com uma boa agitação, a 20°C, durante cerca de 1 hora e 30 minutos. Agita-se durante mais 1 hora e 30 minutos à temperatura ambiente, filtra-se, concentra-se o filtrado à secura por destilação a pressão reduzida. Adicionam-se ao resíduo 80 cm³ de acetato de etilo, concentra-se à secura por destilação a pressão reduzida para eliminar o cloreto de metileno residual e adicionam-se ao resíduo 100 cm³ de etanol. Solubiliza-se com agitação a cerca de 40°C, arrefece-se a 0°C, inicia-se a cristalização, deixa-se em repouso durante 16 horas e isolam-se 57,6 g do produto desejado. F = 122-123°C.

As águas mães são concentradas à secura, obtem-se um resíduo de 22 g com o teor de 83,5% do produto desejado.

Controlo:

Espectro IV (clorofórmio) em cm⁻¹

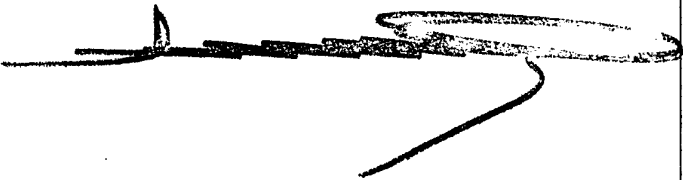


1641

região		1723 (ep)
		1715
		1704

Espectro de RMN (CDCL₃) em ppm

H de CH ₃	em 18	0,67
H de CH ₃	em 21	0,9-1,0
H de CH ₃	em 19	1,17
		- 26 -

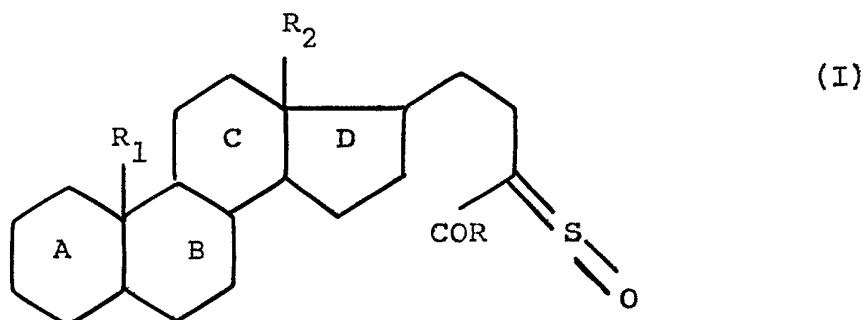


H de ACO	2,0
H em 3	4,7
H da morfologia	3,4-3,8

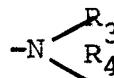
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de produtos com a fórmula geral (I):

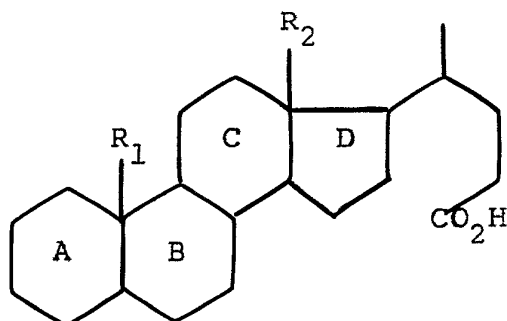


na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um radical metilo, R_2 representa um radical metilo ou etilo, os núcleos A, B, C, D contêm eventualmente uma ou várias duplas ligações e são eventualmente substituídos por uma ou várias funções hidroxilo ou cetona eventualmente protegidas, por um ou vários átomos de halogéneo, por um ou vários radicais alquilo ou alcoxi contendo 1 a 4 átomos de carbono ou por um ou vários radicais alcenilo ou alcinilo contendo 2 a 4 átomos de carbono, R representa um átomo de halogéneo, um radical hidroxilo, um radical alcoxi contendo 1 a 6 átomos de carbono, um radical aralcoxi contendo 7 a 15 átomos de carbono, um radical



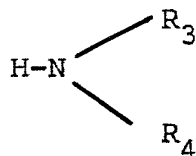
no qual R_3 e R_4 , i-

guais ou diferentes representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo contendo 1 a 6 átomos de carbono, um radical aralquilo contendo 7 a 15 átomos de carbono ou R_3 e R_4 formam em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados um heterociclo contendo eventualmente um outro heteroátomo escolhido entre os átomos de azoto e de oxigénio, ou R representa um radical alquiltio contendo 1 a 6 átomos de carbono, um radical ariltio ou aralquiltio contendo no máximo 15 átomos de carbono, caracterizado por se tratar um produto com a fórmula (II):



(II)

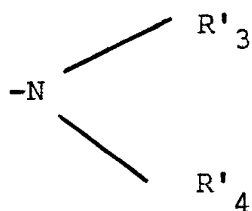
na qual A, B, C, D, R_1 e R_2 têm a significação anteriormente indicada, em primeiro lugar com um agente de formação de um halogeneto de acilo, e em seguida com uma base terciária, depois com cloreto de tionilo e finalmente eventualmente com água, um alcanol, um aralcanol, uma amina primária ou secundária com a fórmula:



na qual R_3 e R_4 têm a significação anterior, um alquiltiol, um ariltiol ou um aralquiltiol para se obter o produto de fórmula I pretendido.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolherem o produto de fórmula (II) utilizado à partida e os reagentes de maneira a obterem-se produtos com a fórmula (I) em que R_1 e R_2 representam cada um, um radical metilo e os núcleos A, B, C, D contêm na posição 3 uma função hidroxilo eventualmente protegida e, eventualmente, uma ou várias outras funções escolhidas de entre as funções hidroxilo eventualmente protegidas na posição 6, 7, 11 e 12 e as funções cetona eventualmente protegidas na posição 7, 11 e 12 e R representa um átomo de halogéneo, um radical hidroxil, um radical alcoxi contendo no máximo 4 átomos de carbono ou um radical:



na qual R'_3 e R'_4 representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo contendo no máximo 4 átomos de carbono ou R'_3 e R'_4 formam em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados um radical piperidino, pirrolidino ou morfolino.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se escolher o produto de fórmula (II) utilizado à partida e os reagentes de forma a prepararem-se os produtos de fórmula (I) na qual os núcleos A, B, C, D contêm na posição 3 um radical hidroxilo eventualmente protegido e eventualmente uma ou várias outras funções escolhidas de entre as funções hidroxilo eventualmente protegidas na posição 12 e as funções cetona eventualmente protegidas na posição 11 ou 12 e R representa um átomo de cloro ou um radical hidroxilo.

- 4ª -

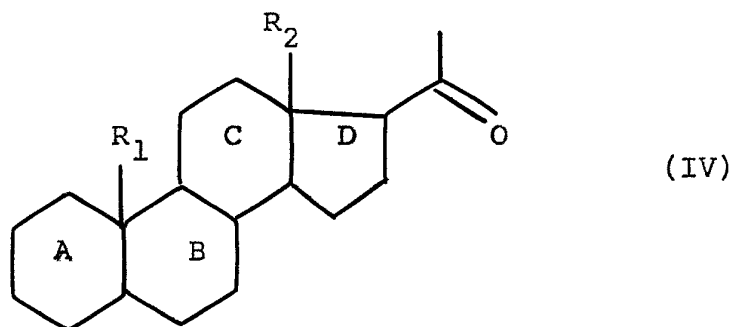
Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

- Ácido 3 alfa-formiloxi 11-oxo 23-sulfinil 5-beta-colan-24-óico
- Ácido 3 alfa-hidroxi 11-oxo 23-sulfinil 5-beta-colan-24-óico

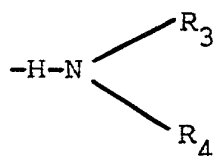
- 5ª -

Processo para a preparação de produtos com a fórmula (IV):

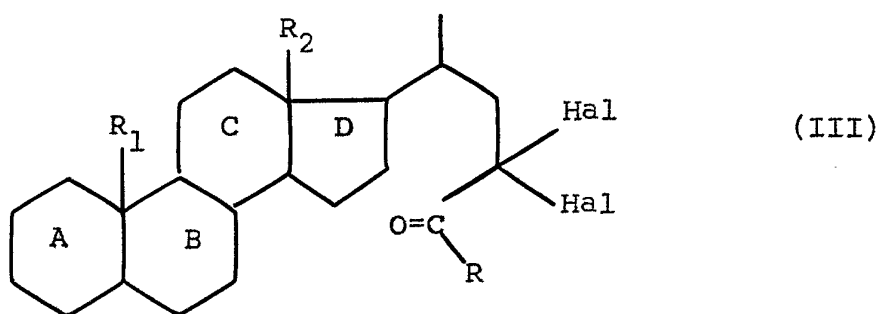
- 30 -



na qual A, B, C, D, R₁ e R₂ têm a significação indicada na reivindicação 1, caracterizado por, quando R representa um radical hidroxilo, tratar-se eventualmente um produto de fórmula I com um agente de formação de um halogeneto de acilo para se obter um produto de fórmula I na qual R representa um átomo de halogéneo e por se tratar um produto de fórmula I na qual R tem a significação indicada na reivindicação 1 com um reagente de halogenação e quando R representa um átomo de halogéneo tratar-se eventualmente o produto intermediário obtido com água, um alcanol, um aralcanol, uma amina primária ou secundária de fórmula:



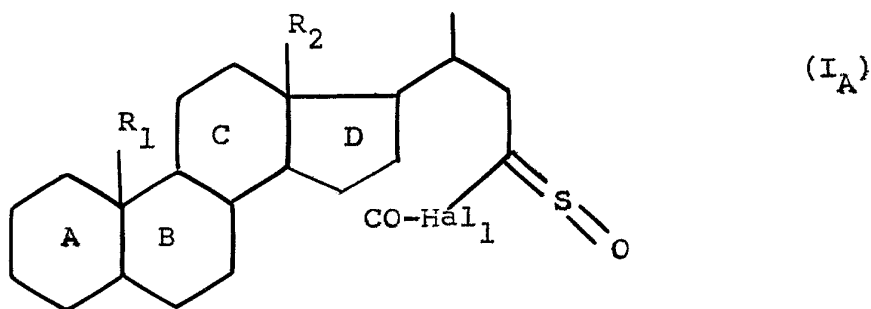
na qual R₃ e R₄ têm a significação indicada na reivindicação 1, um alquiltiol, um ariltiol ou um aralquiltiol para se obter um produto de fórmula III:



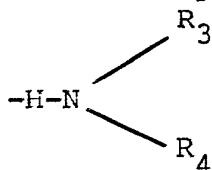
que se submete em primeiro lugar a uma desidrohalogenação e em seguida a um agente de ruptura oxidante para se obter um produto de fórmula IV pretendido.

- 6ª -

Processo para a preparação de produtos de fórmula IV tal como definida na reivindicação 5, caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula II com um agente de formação de um halogeneto de acilo, uma base terciária e em seguida cloreto de tionilo para se obter um produto de fórmula I_A:



na qual Hal₁ representa um átomo de halogéneo, que se faz reagir com um agente de halogenação e em seguida tratar-se eventualmente o produto obtido com água, um alcanol, um aralcanol, uma amina primária ou secundária com a fórmula:



na qual R₃ e R₄ têm a significação indicada na reivindicação 1, um alquiltiol, um ariltiol ou um aralquiltiol para se obter um produto de fórmula III tal como indicada na reivindicação 6 e tratar-se o referido produto de fórmula III de acordo com o processo indicado na referida reivindicação 5 para se obter um produto de fórmula IV pretendido.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1, 5 ou 6, caracterizado por o agente de formação de halogeneto de acilo utilizado ser o cloreto de tionilo.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na França em 5 de Dezembro de 1986, sob o nº. 86-17050.

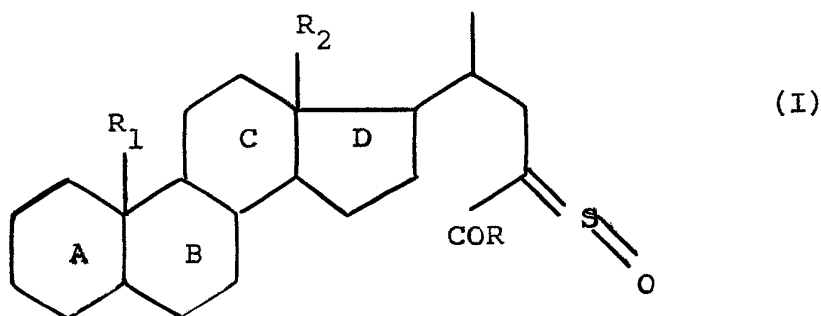
Lisboa, 3 de Dezembro de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long, sweeping tail that extends downwards and to the right.

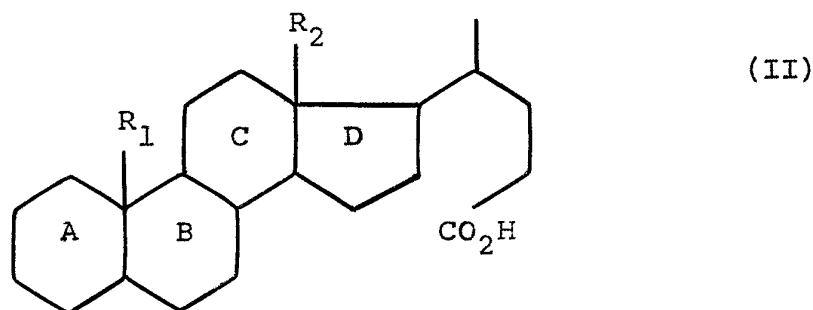
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS PRODUTOS ESTERÓIDES CONTENDO NA POSIÇÃO 23 UM RADICAL SULFINILO"

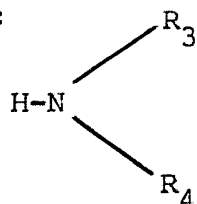
A invenção refere-se a um processo para a preparação de produtos com a fórmula geral (I):



que compreende tratar-se um produto com a fórmula (II):



em primeiro lugar com um agente de formação de um halogeneto de acilo, e em seguida com uma base terciária, depois com cloreto de tionilo e finalmente eventualmente com água, um alcanol, um aralcanol, uma amina primária ou secundária com a fórmula:



um alquiltiol, um ariltiol ou um aralquiltiol para se obter o produto de fórmula I pretendido.