(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92168 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07J001/00 A	A61K031/56 B
C07J041/00 B	C07J031/00 B
C07J051/00 B	C07J071/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.10.31

(30) *Prioridade:* 1988.10.31 US 265150
1988.11.01 US 265716
1989.03.10 US 322154

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.05.31

(45) *Data e BPI da concessão:*
01/95 1995.01.26

(73) *Titular(es):*
ENDORECHERCHE INC.
2989 DE LA PROMENADE STE-FOY, QUEBEC G1W 2V5 CA

(72) *Inventor(es):*
FERNAND LABRIE CA
YVES MERAND CA

(74) *Mandatário(s):*
AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
RUA CASTILHO 201 3° AND. ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE NÚCLEOS DE ESTROGÉNIOS PARA PROVOCAR A INIBIÇÃO DA ACTIVIDADE DE ESTERÒIDES SEXUAIS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

P. I. Nº 92 168

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

para

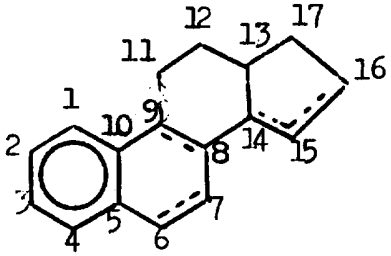
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE NÚCLEOS DE ESTROGÊNIOS PARA PROVOCAR A INIBIÇÃO DA ACTIVIDADE DE ESTERÓIDES SEXUAIS"

que apresenta

ENDORECHERCHE INC., canadiana, industrial e comercial, com sede em 2989 de la Promenade, Ste-Foy, Quebec G1W 2V5, Canadá

R E S U M O:

A invenção refere-se ao processo para a preparação de composições farmacêuticas que contêm de preferência entre cerca de 1 mg/ml e 100 mg/ml no caso de composições para administração por via parentérica ou entre 1 por cento em peso e 95 por cento em peso de derivados de núcleos de estrogénios de fórmula de estrutura geral I



que contêm uma cadeia lateral substituinte de fórmula

$$-R^1\left[B-R^2-\right]_x-L-G$$

em que os símbolos R^1, B, R^2, x, L e G têm as significações referidas nas reivindicações e são inibidores da actividade de esteróides sexuais. As composições podem ser utilizadas no tratamento de doenças provocadas tanto por androgénios como por estrogénios

Esta invenção refere-se a novos inibidores da actividade de esteróides sexuais, tais como compostos de estrogénio que possuem uma capacidade antagonista efectiva enquanto bloqueiam substancialmente os efeitos agonísticos. Mais particularmente, certas realizações preferidas da invenção referem-se a certos análogos de difenil-etileno estradióis e não estradióis que possuem elavada afinidade aos receptores de estrogénio,mas não activam mais receptores e/ou inibem a produção de esteróides sexuais ou seus precursores.

Durante o tratamento de certas doenças dependentes de esteróides sexuais, é importante reduzir fortemente ou, se possível, eliminar certos efeitos induzidos por esteróides sexuais. Para tal propósito, é desejável bloquear, tanto as zonas receptoras estimuladas pelos esteróides sexuais, como reduzir a quantidade desses esteróides dísponivel para actuarem nestas zonas. Por exemplo, a alternativa, ou a terapia corrente, à administração de anti-estrogénios

podem envolver tentativas de bloqueio da produção de astrogénios (Por exemplo, por ovarioctomia) de tal forma que uma quantidade menor fique disponível para activar as zonas receptoras. No entanto, os métodos do estado da técnica para bloqueamento da produção de estrogénios inibem insuficientemente as funções induzidas pelo estrogénio. No entanto, é possível que, mesmo quando se verifica a ausência total de esteróides, os receptores de esteróides sexuais não ocupados possam ser activos biologicamente. Consequentemente os antagonistas de esteróides sexuais podem produzir resultados terapêuticos superiores aos obtidos pela terapia, que apenas inibe a produção de esteróides sexuais. Os antagonistas do estado da técnica, no entanto, apresentam frequentemente actividade insuficiente para os receptores, e alguns, apesar de serem capazes de se ligarem aos receptores podem eles mesmos actuarem como agonistas e activarem indesejavelmente alguns receptores e induzirem os mesmos efeitos que os esteróides sexuais.

Existe, consequentemente, a necessidade de uma técnica para os anti-estrogénios que bloqueiem efectivamente os receptores dos estrogénios sem efeito agonista ou com um efeito mínimo. Têm sido experimentados numerosos compostos na técnica com resultados mistos. Os anti-estrogénios conhecidos continuam a exibir uma actividade agonista indesejável. Ver por exemplo, Wakeling and Bowler, "Steroidal Pure Antiesterogens". J. Endocrinol. 1987 (112, R7-R10).

A eficácia nítida dos compostos do estado da técnica é determinada pelo equilíbrio entre as suas actividades agonísticas e antagonísticas. Certos derivados esteróides similares àqueles descritos no artigo anterior, e que estão declarados como possuidores de efeito anti-estrogénico, são enunciados em Bowler et al., Patente Americana 4.659.516. Na Patente Americana 4.094.994, é desvendado que o uso de certos anti-estrogénios podem inibir certas células humanas do cancro do peito.

H. Moordisen et al., na revista "Cancer Treatment Review" 5, 131-141, (1978), desvenda que o Taximofeno, um anti-estrogénio, é eficaz na regressão do cancro do peito em estado avançado, em cerca de 30% das pacientes tratadas. O uso combinado dos estrogénios Taximofeno, e uma hormona de libertação do agonista hormonal Buserlina, é também conhecido para o tratamento do cancro do peito. Ver, por exemplo, Klijn et al., J. Steroidal. Biochem. 420, Nº6B, 1381 (1984): O objectivo de remissão do cancro, no entanto, mantem-se inaceitavelmente baixo.

Têm-se descoberto que certos derivados do estradiol substituídos na posição 7α- possuem actividade anti-estrogénica. (Bowler et al., 1985; Pedido de Depósito da Patente Europeia 013.8504 Wakeling et Bowler, J. Steroid Biochem 30: 141-147, (1988).

Na Patente Americana 4.659.516, Bowler et al., registou actividade anti-estrogénica para certos derivados de es-

tradiol substituídos na posição 7α.

Têm sido investigados, ao longo de vários anos, os compostos que podem inibir efectivamente a formação de androgénio e/ou estrogénio (por exemplo inibidores enzimáticos), ou compostos capazes de suprimir uma acção andrógena ou esterógena, (antagonistas esteróides), sem causarem efeitos adversos sobre tecidos saudáveis.

Recentemente, os derivados estradiol possuidores de um substituinte carboxi-alquilo na posição 7α mantêm a sua afinidade para os receptores de estrogénio quando ligados por meio do grupo carboxi à agarose ou à resina poliacrilamida para purificação do receptor de estrogénio por cromatografia de afinidade (Bucourt et al., J. Biol. Chem, 253; 8221-(1978).

Têm sido descobertos compostos não esteróides possuidores de uma cadeia lateral alifática similar, que possuem actividade anti-estrogénica (Patente Americana 4.73.2.912).

Alguns derivados esteróides, tal como especialmente o 16-metileno estradiol e o 16-metileno-estrona, têm-se revelado inibidores da actividade de desidrogenase 17β-hidroxi-esteróide (Thomas et al, J,Biol. Chem 258: 115ooo, 1983).

Os métodos do estado da técnica não têm sido completamente eficazes na inibição da síntese esteróides sexuais enquanto evita os efeitos colaterais adversos.

Certos compostos não-esteróides que estão registados como apresentando efeito anti-androgénico são descritos por Furr et al., J. Endocrinol. 113, R7-R9, 1987.

A Patente Americana Nº 4.659.695. refere um processo de tratamento para o cancro da próstata para animais susceptíveis cujas secreções hormonais testiculares estão bloqueadas por meios cirúrgicos ou químicos, por exemplo, por meio do uso de um agonista LHRH, por exemplo [D-Irp^{6}, des-Gly-NH$_2$^{10}]LHRH etilamida. O tratamento compreende a administração de um anti-androgénio, por exemplo flutamida em associação com pelo menos um inibidor da biosíntese dos esteróides sexuais, por exemplo, aminoglutetimida e/ou cetoconazole.

A Patente Americana Nº 4.472.382. refere-se a um processo para o tratamento do cancro da próstata que usa a combinação de um anti-androgénio e um agonista LHRH.

A Patente Americana Nº 4.386.080 refere-se a novos derivados de amida, e mais particularmente a acilanilidas, que possuem propriedades anti-androgénicas.

Na Patente Francesa 2528434 e no artigo de Jordan e Koch "Regulation of prolaction synthesis in vitro by estrogenic and antiestrogenic derivates of estradiol and estrone" Endocrinology 124(4):1717-1725 (1989), são descritos os efeitos anti-estrogénicos para certos derivados de estradiol substituídos de cadeia longa na posição 11β-.

Nas Patentes Americanas Nº3.995.060, 4.161.540 e 4.139.638, foi desvendado que certas amilidas substituídas na posição 4'-. e na posição 3'- e disubstituídas na posição 4'- apresentam propriedades anti-androgénicas.

Nas Patentes Europeias Nº 138504, Nº 166509, Nº124369, Nº160508, Nº163416, nas Patentes Americanas Nº4.732.912, Nº4.760.061, Nº4.751.240, Nº4.659.516 e em Wakeling A.E.

e Bowler J., J. Endock. 112, R7-R10, 1987, e J. Steroid Biochem 30, 141-147, 1988 desvenda-se que certas substituições na cadeia longa do núcleo estrógenico podem dar origem a composições que exibem propriedades estrogénicas.

Durante alguns anos desenvolveram-se pesquisas em compostos que podem inibir eficientemente a formação de androgénio e/ou estrogénio, sem causarem efeitos secundários adversos sobre os tecidos saúdaveis. Mais particularmente, tem sido estudada por alguns investigadores a inibição da desidrogenase 17 β-hidroxi-esteróides, a qual está envolvida na biosíntese de testosterona, androst-5-eno-3β, 17β--diol e estradiol. Alguns inibidores de afinidade marcada para o estradiol placental 17β-desidrogenase, têm sido descritos (C.C. Chin e J.C. Warren, J. Biol. Chem. 250, 7682--7686, 1975; Y.M.Bhatnagar et al, J.Biol Chem. 253, 811--815, 1978; C.C. Chin et al., J.Biol. Chem. 255, 3660-3664, 1980; J.L. Thomas et R.C. Strickler, J.Biol. Chem. 258, 1587-1590, 1983).

B.Tobias et al, em J.Biol. Chem 257, 2783-2786, 1982, e R.J.Auchus e D.F. Covery, em Biochemistry 25, 7295-7300, 1986, revelam, respectivamente, o uso das perogestinas 17 beta-propinil-substituídas e a 3-hidroxi-14, 15-secoestra--1,3,5 (10)-trieno-17-ona pròpinilo-substituída, como inibidores da 17 beta-estradiol--desidrogenase

Thomas J.J. et al, em Y.Biol. Chem. 258, 11500, 1983, descreveram que o 16-metileno-estradiol e a 16-metileno estrona são inibidores da actividade de 17-beta-hidroxiesteróide da desidrogenase.

BAD ORIGINAL

Objectivos da invenção

Um dos objectivos da invenção é o desenvolver processos para a inibição da actividade de esteróides sexuais . Tais processos podem ser úteis no tratamento de doenças relacionadas com os esteróides sexuais.

Um outro objectivo da invenção é o de desenvolver um anti-estrogéneo puro esteroidal para uso terapêutico.

Um outro objectivo da invenção é o de desenvolver composições capazes de inibirem a síntese de esteróides sexuais , especialmente capazes de inibirem a síntese de estrógénèo.

Um outro objectivo da presente invenção é o de desenvolver um anti-estrogénèo que possua boa afinidade aos receptores de estrogénèo, mas não possua substancialmente uma actividade agonística indesejável no que se refere a estes receptores e que não possua substancialmente uma actividade hormonal.

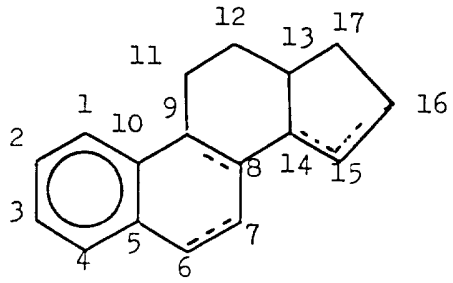
Outro objectivo da invenção é o de desenvolver composições terapêuticas anti-estrogénicas úteis no tratamento de doenças relacionadas com o estrogéneo. Estas doenças incluem o cancro da mama, cancro do útero, cancro do ovário, endometriose, fibroma uterino, puberdade prematura e hiperplasia prostática benigna, mas não se limitam apenas a estas.

Um outro objectivo da invenção é o de desenvolver inibidores dda progressão de esteróides sexuais, úteis no tratamento de doenças tanto relacionadas com o estrogéneo, como com o androgéneo . As doenças relacionadas com o androgéneo incluem, mas não se limitam ao cancro da próstata, acne vulgar, hirsutismo, puberdade precoce, hiperplasia prostática benigna

seborreia, alopécia androgénica e desvios sexuais. O controlo da actividade androgena pode tambem ser util na contracepção masculina.

Sumário da invenção

A presente invenção desenvolve um processo para a inibição da actividade dos esteróides sexuais num animal de sangue quente, incluindo seres Humanos, o qual compreende a administração ao referido animal de uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto que possui um núcleo estrogéneo de fórmula estrutural geral I, como parte da sua estrutura molecular:



na qual as linhas pontilhadas representam ligações pi opcionais e em que os referidos compostos compreendem, como uma outra parte da sua estrutura molecular, substituintes de cadeia lateral num anel de átomos de carbono de formula estrutural I acima referida, representada pela fórmula $-R^1\left[-B-R^2-\right]_x L-J$, na qual pelo menos uma das referidas cadeias laterais é substituida num anel de carbono seleccionado no grupo contituido pelo átomo de carbono 14, 15, 16 e 17, na qual:

x é um numero inteiro de 0 a 6, em que pelo menos L ou J é uma molécula polar distanciada do referido anel por pelo menos três átomos intervenientes, e em que:

BAD ORIGINAL

R^1 e R^2 são independentemente tanto ausentes como escolhidos no grupo constituído por alcilenos de cadeia linear ou ramificada, alcenileno linear ou ramificado, fenileno e análogos substituídos com flúor dos seguintes compostos:

B não existe ou é escolhido no grupo constituído por -O-, -S-, -Se-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^3-$, $-SiR^3{}_2-$, $-CR^3{}_2-$, $-NR^3CO-$, $-NR^3CS-$, $-CONR^3-$, $-CSNR^3-$, -COO-, -COS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -CCO-, e fenileno (sendo o grupo R^3 hidrogéneo ou alquilo inferior);

L é um agrupamento que, juntamente com C, forma um anel heterocíclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por alquilo inferior,

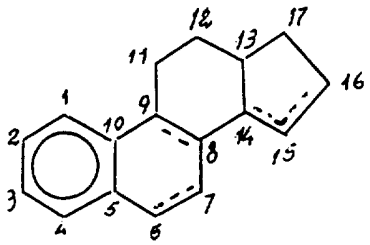
$-CONR^4-$, $-CSNR^4-$, $-NR^5CO-$, $-NR^5CS-$, $-NR^5CONR^4-$,

$-NR^5C(=NR^6)-NR^4-$, $-SO_2NR^4-$, -CSS-, -SCS-, $-(NO)R^4-$, $-(PO)R^4-$, $-NR^5CCO-$, $-NR^5SO_2-$, -C-, $-NR^4-$, -S-, -SO- e $-SO_2-$ (R_4 e R_5 são escolhidos independentemente um do outro no grupo formado por hidrogéneo e alquilo inferior; e R^6 é escolhido no grupo formado por hidrogéneo, nitrilo e nitro); e

C é um agrupamento que, juntamente com L, forma um anel heterocíclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por hidrgéneo, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, (C_3-C_7) ciclo-alquilo, bromo-alquilo (inferior), cloro-alquilo (inferior), flúor-alquilo (inferior), iodo-alquilo (inferior), ciano-alquilo (inferior), alcoxicarbonilo (inferior), alquilo (inferior), arilo (em C_6-C_{10}), aril-alquilo (em C_7-C_{11}), di-alquilamino (inferior)-alquila-

amino (inferior)- alquilo (inferior) e agrupamentos análogos substituídos por flúor.

A invenção desenvolve ainda um processo de inibição da actividade de esteróides sexuais num animal de sangue quente, incluindo seres humanos, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efectiva de pelo menos um dos compostos que possui, como parte da sua estrutura molecular, um núcleo estrogénico substituído ou insubstituído de fórmula geral I:



no qual as linhas tracejadas representam linhas pi opcionais; e em que os referidos compostos incluem, como uma outra parte da sua estrutura molecular, uma substituição na cadeia lateral num átomo de carbono do anel da estrutura geral I, citada, em pelo menos uma posição escolhida no grupo contituido por 7, 11, 14, 15, 16, 17, (de preferência 7α, 15α ou 17α) uma cadeia lateral de fórmula $-R^1[-B-R^2-]_n L-G$, como acima se definiu , e em que a fórmula estrutural geral I inclui ainda pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído por 15-halógéneo, 16-halogéneo, 14-hidroxialquilo, 15-hidroxialquilo, 14-alquilo inferior, 15-alquilo inferior (e seus derivados halogenados ou ciano), 14-nitro, 15-nitro, 16-nitro, 14-alcoxi, 15-alcoxi, 16-alcoxi, 14-alquilo (ou dialquilo) amino, 15-alquilo (ou dialquilo) amino, 16-alquilo (ou dialquilo) amino, 14-ciano, 15-ciano, 16-ciano, um átomo da ponte 15, 16 (de preferência de carbono), um átomo de

BAD ORIGINAL

oxigénio), um alquilo inferior ligado como 16-pi e um alquilo inferior halogenado ligado como 16-pi.

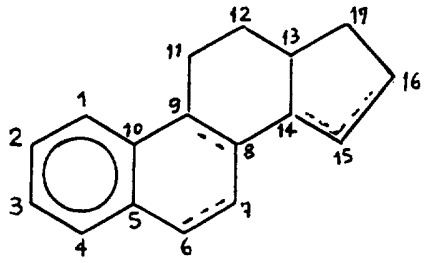
São preferíveis os substituintes cloro ou bromo na posição 16. Crê-se que um substituinte alquilo inferior ligado como pi na posição 16 aumenta a eficácia dos compostos usados nos processos aqui descritos, bem como um substituinte alcinilo na posição 17α . Nas realizações preferidas o grupo R^{17} é hidroxilo ou em algumas realizações os grupos $R^{17}\alpha$ e $R^{17}\beta$ conjuntamente são igual a O.

A presente invenção desenvolve outros métodos para o tratamento de doenças relacionadas com esteróides sexuais administrando quantidades efectivas terapêuticamente de inibidores da actividade de esteróides sexuais, tal como aqui se desvendam. (com ou sem diluentes e substâncias veiculares farmacêuticamente aceitáveis). As doenças relacionadas com esteróides sexuais incluem qualquer doença em que o estabelecimento, manutenção ou progresso são, pelo menos em parte, dependentes das actividades biológicas induzidas pelos esteróides sexuais tais como androgénio e estrogénio. Por exemplo, as doenças dependentes do androgénio incluem, mas não se limitam ao cancro da próstata, acne vulgar, hirsutismo, puberdade precoce, hiperplasia prostática benigna, seborreia, alopécia androgénica e desvios sexuais. O controlo da actividade androgénica pode tambem ser útil na contracepção masculina. As doenças relacionadas com o estrogénio incluem, mas não se limitam ao cancro da mama, cancro uterino, cancro do ovário, endometrioses, fibroma uterino, puberdade precoce e hiperplasia prostática benigna.

A invenção desenvolve ainda uma composição farmacêutica que compreende um diluente ou uma substância veicular far-

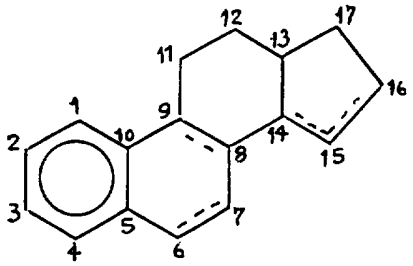
BAD ORIGINAL

macêuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente efectiva de um inibidor da actividade dos esteróides sexuais que possuem um núcleo estrogénico de fórmula I:



Substituído num átomo de carbono do anel com pelo menos uma cadeia lateral representada pela fórmula $-R^1\left[-B-R^2-\right]_x L-G$ na qual os constituintes da referida cadeia lateral, a localização (e localizações preferidas) para a referida cadeia lateral, e as estruturas e substituintes preferidos do referido núcleo são os definidos no processo anterior para a inibição da actividade dos esteróides sexuais.

A invenção desenvolve ainda um composto para inibição de actividade dos esteróides sexuais que possui um núcleo estrogéneo de fórmula I:

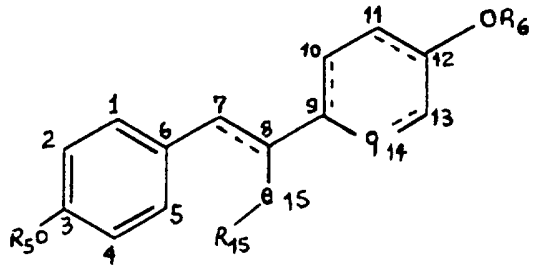


substituída num átomo de carbono do anel com pelo menos uma cadeia lateral representada pela fórmula $-R^1\left[-B-R^2-\right]_x L-G$ na qual os contituintes e as localizações (e as localizações preferidas) da referida cadeia, e a estrutura e substituintes preferidos do núcleo referido são

BAD ORIGINAL

os acima defenidos para os processos de inibição da actividade de esteróides sexuais.

A invenção desenvolve ainda um inibidor de actividade de esteróides sexuais que possui, como parte da sua estrutura molecular, um núcleo estrogénico não-esteróide substituído ou insubstituído de fórmula geral II:



na qual os símbolos R^5 e R^6 são hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo, alcanoilo C_1-C_{20}, alcenoil em (C_3-C_{20}), aroilo C_7-C_{11} e alquilo-sililo,

nas quais as linhas pontoadas são ligações pi opcionais. Em algumas realizações, as ligações pi opcionais não estão simultaneamente presentes quando a aromaticidade pode resultar a partir de tal presença simultânea, na qual o símbolo R^{15} ou é uma ligação directa desde e até ao átomo de carbono 5 ou um metileno ou etileno ligado ao átomo de carbono numero 5 ou um substituinte alquilo inferior, na qual o símbolo e é escolhido de entre o grupo constituído por carbono, azoto, e enxofre, q está ausente ou é um agrupamento metilo divalente ou etilo; possuindo o referido inibidor uma cadeia lateral de fórmula $-R^1[-B-R^2-]_xL-G$, na qual em pelo menos uma das referidas cadeias laterais é substituído na posição seleccionada no grupo constituído por carbono 2, carbono 4, carbono 5, carbono 10, carbono 11, carbono 13, q e no átomo e , em que:

BAD ORIGINAL

Reivindicações

x é um numero inteiro de 0 a 6, em que pelo menos um dos símbolos L ou G é um agrupamento poler distanciado do átomo de carbono do referido anel por pelo menos três átomos intervenientes, e em que:

R^1 e
R^2 são independentemente um do outro, ou estão ausentes ou são escolhidos no grupo constiuído por alquileno de cadeia linear ou ramificada, alcinileno de cadeia linear ou ramificada, alcenileno de cadeia linear ou ramificada, fenileno, e radicais análogos a estes substituídos por flúor,

B ou está ausente ou é escolhido no grupo formado por -O-, -S-, -Se-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^3-$, $-SiR^3{}_2-$, $-CR^3OR^3-$, $-NR^3CS-$, $-CONR^3-$, $-CSNR^3-$, -COO-, -OCS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO-, e fenileno (sendo R^3 hidrogénio ou um alquilo inferior);

L é ou um agrupamento que juntamente com G, forma um anel heterociclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por alquilo inferior, $-CONR^4-$, $CSNR^4-$, $-NR^5CO-$, $-NR^5CS-$, -

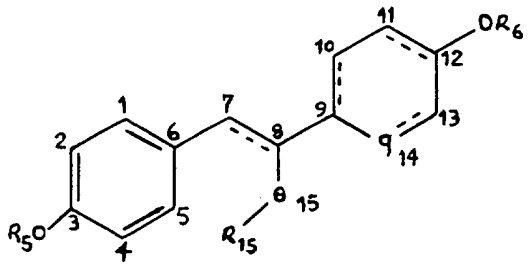
$-NR^5CONR^4-$, $-NR^5C(=NR^6)R^4-$, $-SO_2NR^4-$, -CSS-, -SCS-, $-(NO)R^4$ $-(PO)R^4-$, $-NR^5COO-$, $-NR^5SO_2-$, -O-, $-NR^4-$, -S-, -SO-, e $-SO_2-$ (sendo os símbolos

R^4 e
R^5 independentemente um do outro escolhidos no grupo formado por hidrogénio e alquilo inferior; e R^6 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, nitrilo e nitro);

BAD ORIGINAL

G é ou um agrupamento que, juntamente com L, forma um anel heterocíclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo constituído por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, cicloalquilo em (C_3-C_7), bromo-alquilo (inferior), Cloro-alquilo (inferior), flúor-alquilo (inferior), iodo-alquilo (inferior), ciano-alquilo (inferior), carboxi-alquilo (inferior), alcoxi (inferior)-carbonil-alquilo (inferior), arilo em (C_6-C_{10}), aril-alquilo em C_7-C_{11}, di-alquilo (inferior) amino-alquilo (inferior), e radicais análogos substituídos por flúor.

Esta invenção desenvolve ainda composições farmacêuticas que compreendem um diluente ou agente veicular farmacêuticamente aceitáveis e uma quantidade terapêuticamente efectiva de um inibidor da actividade dos esteróides sexuais, que possua, como parte da sua estrutura molecular, um núcleo estrogénico substituído ou insubstituído de estrutura geral II,



na qual as linhas ponteadas são ligações TT opcionais; na qual "e" é escolhido no grupo constituído por carbono, enxofre ou azoto, q está ausente ou é escolhido no grupo constituído por um agrupamento metilo divalente e um agrupamento etil bivalente; R^{15} é escolhido no grupo formado por um substituinte alquilo inferior, uma ligação directa

de "e" ao átomo de carbono numero 5, uma ligação metilo a partir de "e" ao átomo de carbono numero 5; incluindo, além disso, um inibidor de esteróides sexuais, como uma outra parte da sua estrutura molecular, um substituinte de cadeia lateral em, pelo menos, uma estrutura geral II positiva, na qual a cadeia lateral referida possui a fórmula geral $-R^1[-B-R^2-]L-G$ tal como acima se defeniu.

O inibidor é, de preferencia, substituído por hidroxi pelo menos nas posições 3 ou 12, e de preferencia substituído na posição 7 com um inibidor alquilo em C_1-C_4. Os compostos de fórmula II podem ser usados, de preferência como parte das composições farmacêuticas que compreendem diluentes ou agentes veiculares, para tratarem doenças que dependem dos esteróides sexuais por inibição da actividade de esteróides sexuais.

Tal como aqui é usado, o termo "inibidor da actividade de esteróides sexuais" compreende qualquer composto que suprima a actividade de esteróides sexuais por meio de um mecanismo qualquer que compreenda, por exemplo, a inibição de síntese de esteróides sexuais ou bloqueio antagonístico dos receptores de esteróides sexuais. Os "inibidores da actividade de androgénio"e"inibidores da actividade de estrogénio" são os inibidores de esteróides sexuais capazes de inibirem a actividade de androgénios e estrogénios, respectivamente. Por exemplo, os inibidores da actividade dos estrogénios compreendem, mas não se limitam a anti-estrogénios que bloqueiam os receptores de estrogénio, tornado-os consequentemente indisponíveis aos compostos de estrogénio que poderiam, de outra forma activar os tais receptores. Os inibidores de actividade de esteróides sexuais comprendem também compostos que inibem a formação de compostos capazes de activar os receptores de esteróides

sexuais, tais como inibidores de produção de esteróides sexuais naturais (e.g. 17β - estradiol) ou inibidores de produção de precursores dos esteróides sexuais naturais. Um mecanismo pelo qual estes inibidores de produção de esteróides sexuais podem operar é por meio de bloqueio de enzimas que catalizam a produção de esteróides sexuais naturais ou seus percursores (por exemplo enzimas tal como a aromataze, 17β -hidroxi-esteróide desidrogenase, 3β -hidroxi-esteróide desidrogenase e semelhantes).

Tal como aqui é usado, o termo "núcleo estrogénico" inclui qualquer composto que, na ausência de um substituinte de cadeia lateral aqui especificado, é capaz de actuar como um estrogénio tal como é determinado pelo aumento de peso de pelo menos 100% durante um período de sete dias do útero de ratos que sofreram ovariotomia e foram tratados com o composto em questão (0,5mg duas vêses por dia por 100 gramas de peso corporal) versus um grupo controlo de ratos submetidos a ovariotomia. O tratamento deve iniciar-se no dia de contração. O ensaio preciso, diferente de qualquer dos parâmetros estabelecidos neste parágrafo, é o registado em Dimard et al.,Mol. Endocrinol. 2: 775-784 (1988).

As convenções seguintes aplicam-se às fórmulas estruturais aqui estabelecidas. A não ser que seja especificado o contrário, os substituintes podem apresentar tanto a estereoquímica α ou β ou, onde a valência permite, pode representar um substituinte na posição α e outro na posição β . A presença de ligações π opcionais são independentes umas das outras. Todas as estruturas incluem os seus sais. Os átomos de qualquer núcleo estrogénico para os quais nenhum substituinte é apresentado ou descrito pode ser opcionalmente substituído ou insubstituído, desde que tal

substituição não impeça o núcleo a partir do funcionamento como um "núcleo estrogénico" como aqui se defeniu. Tais átomos que possuem um dos substituintes defenidos podem opcionalmente ser ainda substituídos por outros substituintes onde a sua valência permita tal substituição adicional. Tal como aqui é usado, o termo "inferior", quando usado para descrever um agrupamento químico significa que o agrupamento possui 8 ou menos átomos. Por exemplo um "alquilo inferior" significa um alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. Qualquer agrupamento com mais do que dois átomos pode ser de cadeia linear ou ramificada, a não ser que de outra forma se especifique.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 é um gráfico que ilustra a actividade anti-estrogénica de um anti-estrogénio preferido da invenção, em comparação com um anti-estrogénio esteroidal das técnicas anteriores N-n-butil-11-(3', 17'β-di-hidroxiestra-1', 3', 5' (10) trien - 7'β-il)undecanamida, tal como descrito na Patente Europeia 138504.

A Figura 2 é um gráfico que ilustra o facto de o anti-estrogénio, que é objecto da figura 1, ser também um bom inibidor da síntese de esteróides sexuais.

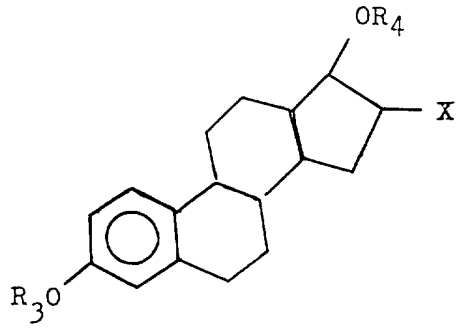
DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES PREFERIDAS

Os processos preferidos para o tratamento de doenças relacionadas com esteróides sexuais, especialmente doenças relacionadas com estrogénio, e os processos preferidos para bloquear os receptores de estrogénio compreendem a adminis-

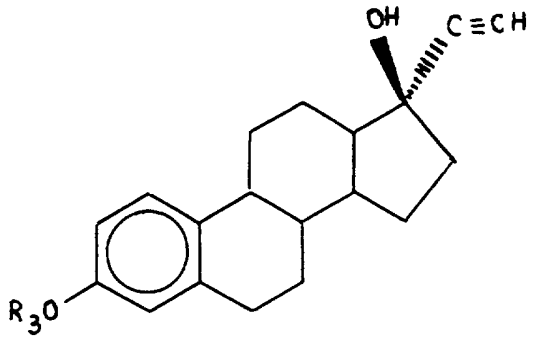
tração a um paciente em estado de necessidade de tal tratamento , de uma quantidade terapêuticamente efectiva de inibidores da a actividade de esteróides sexuais tal como acima se defeniu.

Os núcleos estrogénicos preferidos, adequados para uso de acordo com a invenção, compreendem mas não se limitam ao estradiol e seus derivados. Outros núcleos estrogénicos adequados incluem, mas não se limitam àqueles que (tal como será relatado nas referencias feitas a seguir) produzem mais que o triplo do aumento do pesó uterino em ratas que sofreram ovarioctomia, tal como se referiu anteriormente, ao defenir-se núcleo estrogénico (Simard et al, Mol. Endoe crinol. 2: 775-784 (1988).

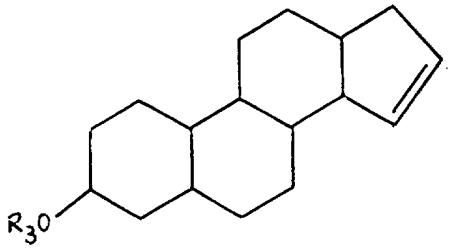
Alguns núcleos estrogénicos preferidos incluem , mas não se limitam a:

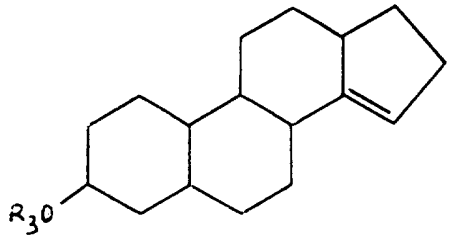


na qual o símbolo X é um halogéneo , de preferencia cloro ou bromo;
na qual R_3 e R_4 são escolhidos, independentemente um do outro, no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior alcoxicarbonilo inferior, alcanoílo em C_1 C_{20}, alcenoílo em C_3 C_{20}, alcinoílo em C_7 C_{11} e aroílo em C_7 C_{11} , alqui--lo-sililo, 1-alquiloxi- alquilo e 1-alquiloxi cicloalquilo

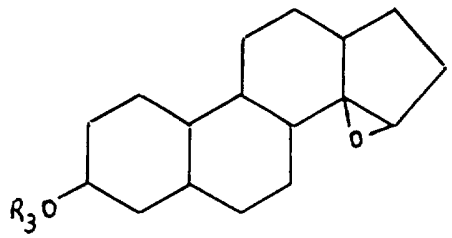


na qual R_3 é escolhido no grupo constituído por: hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, alcanoílo em C_1-C_{20}, alcenoílo em C_3-C_{20}, alcinoílo em C_3-C_{20}, e aroilo em C_7-C_{11}, alquilo-sililo, 1-alcoxi-alquilo e 1-alquiloxi cicloalquilo.

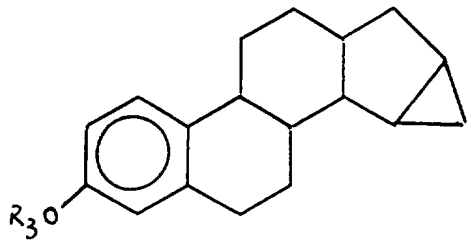




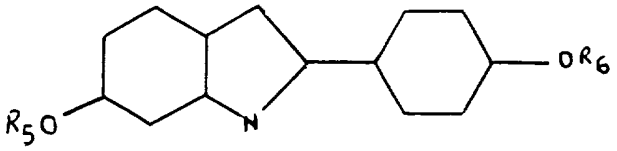
na qual R_3 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, alcanoílo em C_1-C_{20}, alcenoílo em C_3-C_{20}, alcinoílo em C_3-C_{20} e aroílo em C_7-C_{11}, alquilo-sililo, 1-alquiloxi-alquilo e 1-alquiloxi-cicloalquilo.



na qual o símbolo R_3 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, alcanoílo em C_2-C_{20}, alcenoílo em C_3-C_{20}, alcinoílo em C_3-C_{20}, e aroílo em C_7-C_{11}, alquilo-silílo, 1-alquiloxi--alquilo e 1-alquiloxi-cicloalquilo.

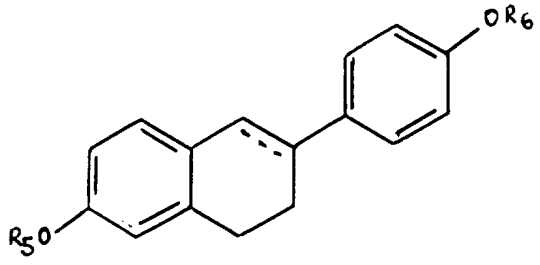


na qual R_3 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, alcanoílo em C_7-C_{20}, alcenoílo em C_3-C_{20}, alcinoílo em C_3-C_{20} e aroílo em C_7-C_{11}, alquilo-silílo, 1-alquiloxi-alquilo e 1-alquiloxi cicloalquilo.

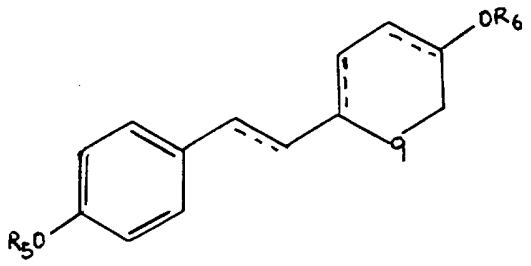


na qual as linhas pontedas são ligações duplas opcionais; na qual R_5 e R_6 são escolhidos independentemente no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, alcanoílo em C_2-C_{20}, alcenoílo em (C_3-C_{20}), alcinoílo em C_3-C_{20} e aroílo em C_7-C_{11}, alquilo-silílo, 1-alquiloxi-alquilo e 1- alquiloxi ciclo alquilo .

BAD ORIGINAL



na qual as linhas pontuadas são ligações duplas opcionais; na qual R_5 e R_6 são escolhidos independentemente no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, alcanoílo em C_1-C_{20}, alcenoílo em C_3-C_{20}, alcinoílo em C_3-C_{20}, e aroílo em C_7-C_{11}, alquilo-sililo, 1-alquiloxi-alquilo, e 1-alquiloxi ciclo alquilo.



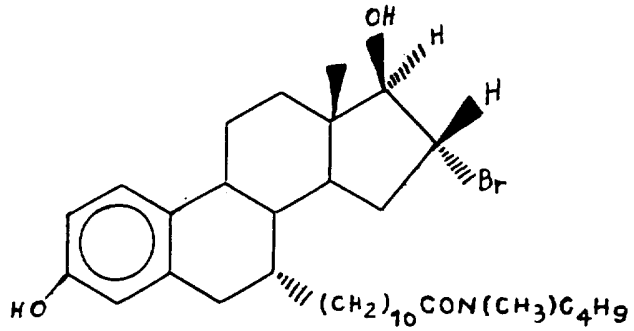
na qual q ou está ausente ou é metileno ou etileno;na qual R_5 e R_6 são escolhidos independentemente no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, alcanoílo em C_1-C_{20}, alcenoílo em C_2-C_{20}, alcinoílo em C_3-C_{20} e aroílo em C_7-C_{11}, alquilo-sililo, 1-alquiloxi-alquilo e 1-alquiloxi ciclo-alquilo.

Os inibidores de actividade dos esteróides sexuais preferidos resultam de substituição dos núcleos es-

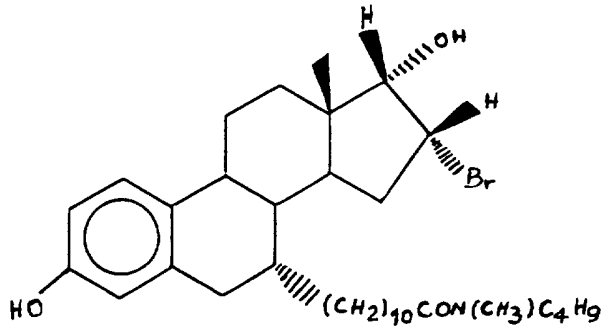
BAD ORIGINAL

trogénicos com os substituintes preferidos aqui descritos, que compreendem a cadeia lateral $-R^1-[B-R^2]_L-J$, tal como acima se definiu.
Os inibidores de actividade de esteróides sexuais preferidos de acordo com a invenção incluem, mas não se limitam a:

N-n-butil-N-metil-11-(16'α-bromo-3', 17'β -di-hidroxi-estra--1', 3', 5', (10')- trien-7'α -il) undecanamida ("EM 105")

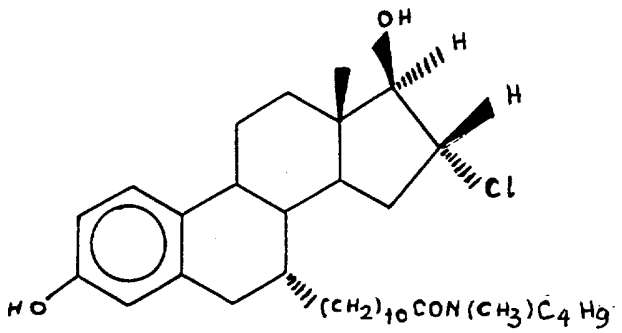


N-n-butil-N-metil-11-(16'α -bromo-3', 17'α -dihidroxi--estra-1', 3', 5'(10')-trien-7'α -il) undecanamida ("EM 171").

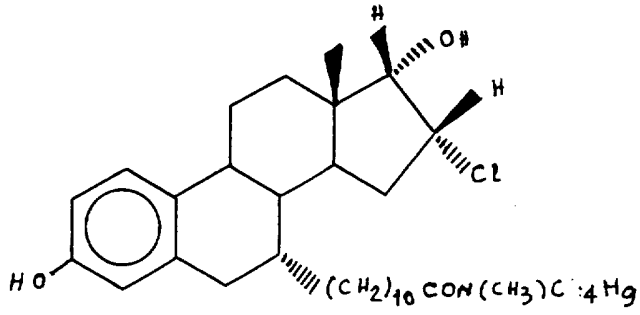


N-n-butil-N-metil-11-(16'α -cloro-3', 17'β -dihidroxi-estra--1', 3',-5' (10')- trien-7'α -il) undecanamida ("EM 139")

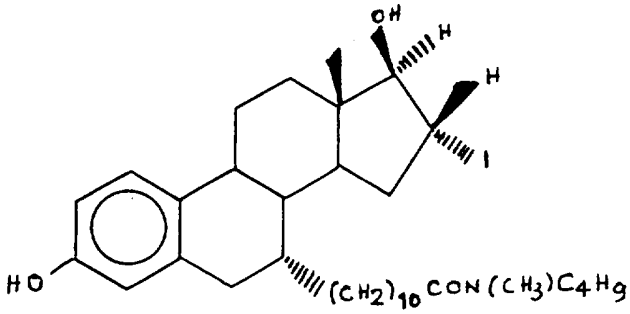
BAD ORIGINAL



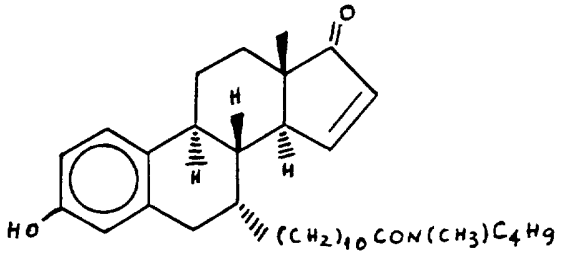
N-n-butil-N-metil-11-(16'α-cloro-3', 17'β-dihidroxi--estra-1',-3',-5'-, (10')-trien-7'α-il) undecanamida ("LM170")



N-n-butil-N-metil-11-(16'α-iodo-3', 17'β-dihidroxi-estra-1',3', 5', (10')-trien-7'α-il) undecanamida ("LM 156")

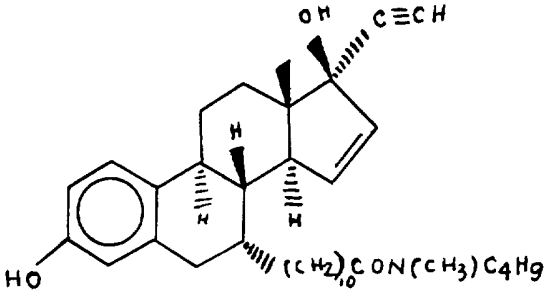


N-n-butil-N-metil-11-(3'-hidroxi-17'-oxo-estra-1', 3', 5' (10') 15'-tetra en-7'α-il)undecanamida ("LM 112")

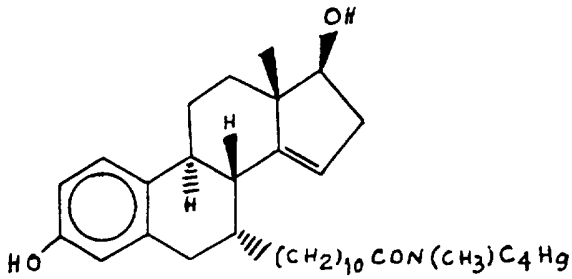


BAD ORIGINAL

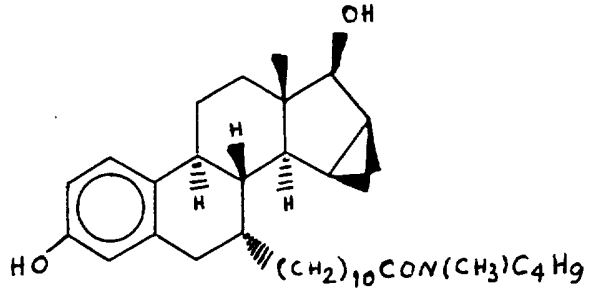
N-n-butil-N-metil-11-(3' - 17'β -dihidroxi-17'α -etinil-estra-1', 3', 5', (10'), 15' -tetraen-7'α -il) undecanamida ("EM 123")



N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β -dihidroxi-17'α -etinil-estra--1', 3', 5' (10'), 14' -tetraen -7'α -il) undecanamida ("EM 140")

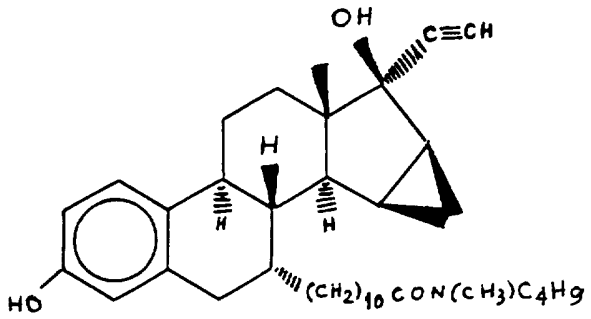


N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β -dihidroxi-15'β -16'β -metileno -estra-1', 3', 5' (10'), 15' -trien-7'α -il) undecanamida ("EM 136")

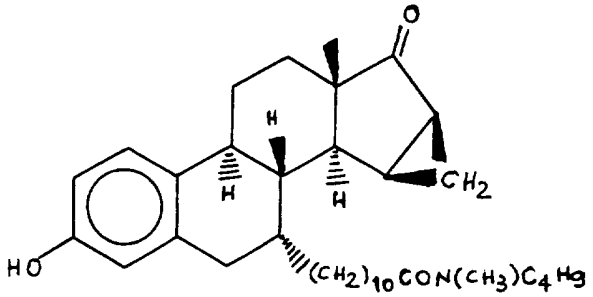


N-n-butil-N-metil-11-(3',17'β-dihidroxi-17'α -etinil-estra--15'β ,16'β -metileno-estra-1', 3', 5'(10')-trien-7'α -il) undecanamida("EM 138")

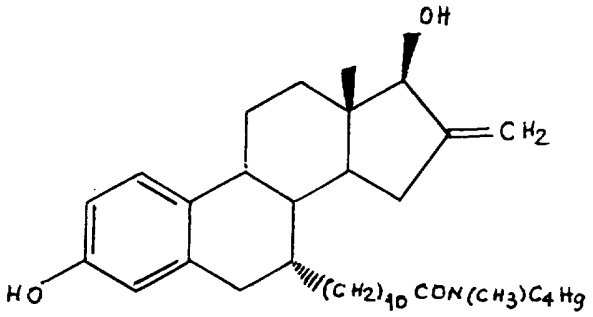
BAD ORIGINAL



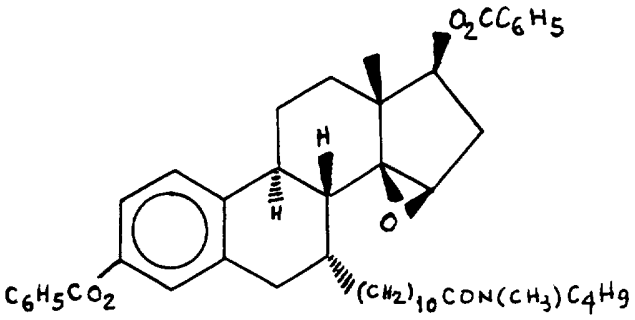
N-n-butil-N-metil-11-(3'-hidroxi-15'β,16'β-metileno-17'-oxo--estra-1',3',5' (10')-trien 7'α-il) undecanamida ("EM 137")



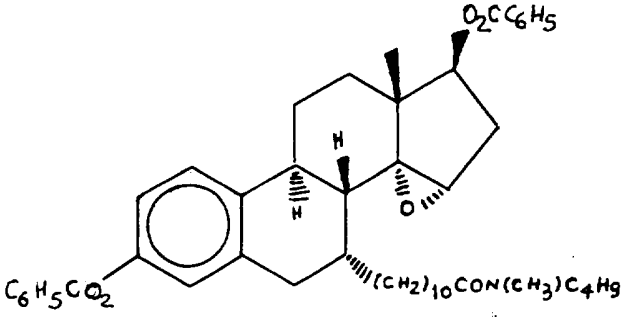
N-n-butil-N-metil-11-(3'-hidroxi-16'-metileno-17' oxo--estra-1', 3', 5', (10')-trien-7'α-il)undecanamida ("EM 175")



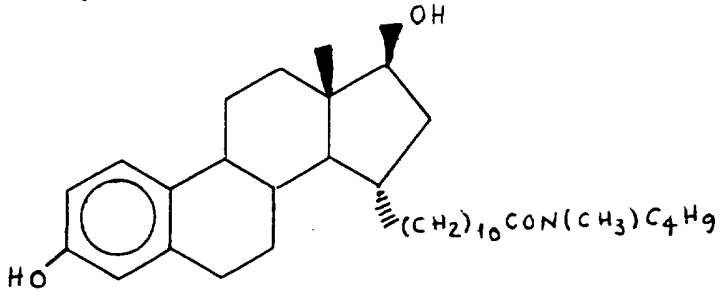
N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β-dibenzoil-14'β, 15'β-epoxi--estra-estra-1', 3', 5" (10')trien--7'α-il) undecanamida ("EM 180")



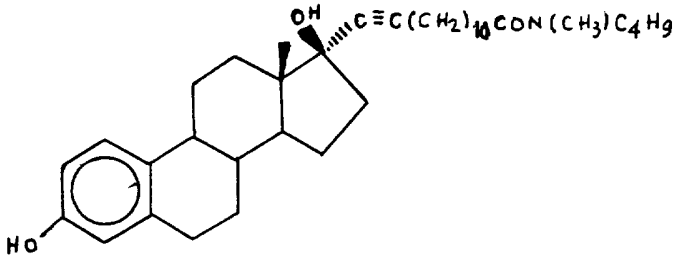
N-n-butil-N-metil-11-(3'-17'β-dibenzoil-14'α, 15'α-epoxi--estra-estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il) undecanamida ("EM 181")



N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β-dihidroxi-estra-1', 3', 5' (10')-trien-15'α-il)undecanamida ("EM 108")

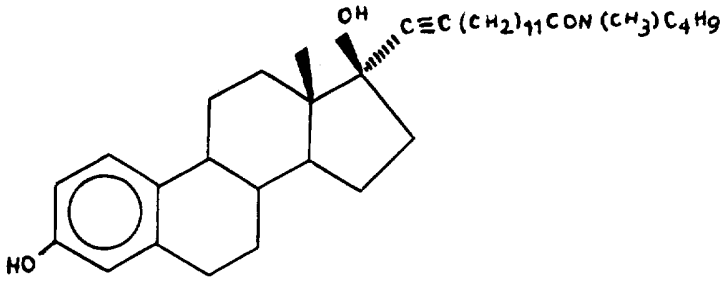


N-n-butil-N-metil-13-(3', 17'β-dihidroxi-estra-1', 3', 5' (10')-trien-17'α-il) 12-tridecinamida ("EM 163")

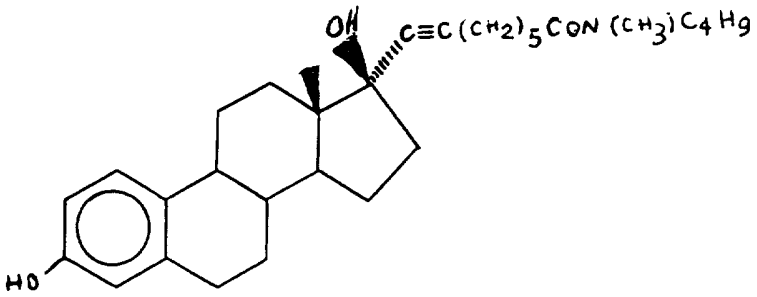


Wiplerus

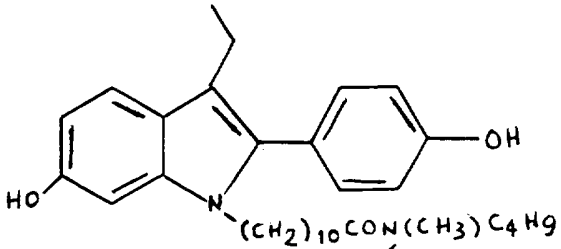
N-n-butil-N-metil-14-(3',17'β -dihidroxi-estra-1', 3', 5'(10')-trien-17α-il)-13-tetradecinamida("EM 195")



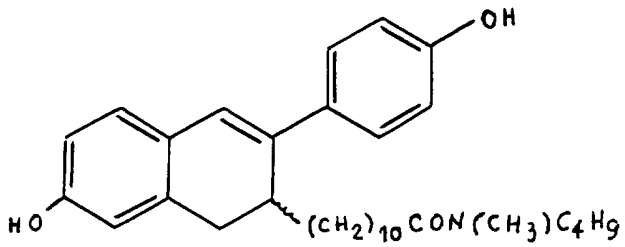
N-n-butil-N-metil-8-(3', 17'β -dihidroxi-estra-1', 3', 5'(10')-trien-17'α-il)-7-octinamida("EM 157")



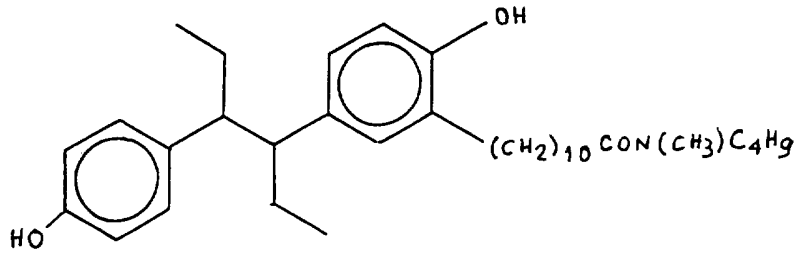
N-n-butil-N-metil-11-(6'-hidroxi-2'-(4"-hidroxifenil)-3'--etil-indol-N'-il)undecanamida.



N-n-butil-N-metil-11-6'[-hidroxi-2'-(4"-hidroxifenil)--(1', 2'-di-hidroxi-naftaleno-3'-il)undecanamida



N-n-butil-N-metil-11-(4,4'-(1,2- dietil-1,2-etani-di-il) bis-fenol-3-il)undecanamida



Quando os inibidores da actividade dos esteróides sexuais são administrados de acordo com a invenção, eles são, de preferencia, administrados numa dose compreendida entre cerca de 1 mg a cerca de 2000 mg do ingrediente activo (isto é, do inibidor de actividade dos esteróides sexuais) por dia, por 50 Kg de peso corporal, mais preferivelmente compreendida entre cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, por dia, por 50 Kg. de peso corporal.

Os inibidores da actividade dos esteróides sexuais são, de preferência, preparados como composições farmacêuticas juntamente com diluentes e substâncias veiculares farmacêuticamente aceitáveis. Quando preparadas para injecção parentérica, um inibidor da actividade de esteróides sexuais é adicionado, de preferência, a uma concentração compreendida entre cerca de 1mg/ml a cerca de 100mg/ml (de prefe-

BAD ORIGINAL

rência cerca de 2 mg/ ml a cerca de 10 mg/ml) num agente veicular de preferência escolhido no grupo constituído por sal, água, etanol aquoso, dimetilsulfóxido aquoso e óleo.

Quando uma composição farmacêutica da invenção é preparada para administração oral, a composição de preferência compreende, pelo menos, um inibidor da actividade de esteróides sexuais, em que a concentração total de todos estes inibidores na referida composição farmacêutica está compreendida no intervalo de 1% a cerca de 95% da composição (em pese), e de preferência no intervalo de cerca de 5% a cerca de 20%. A composição de preferência compreende ainda um diluente farmacêuticamente aceitável, por exemplo, amido ou lactose com ou sem tartrazina. Os produtos farmacêuticos de lenta libertação, que compreendem os novos inibidores da actividade dos esteróides sexuais, podem ser incorporados em produtos farmacêuticos de lenta libertação, os quais, em vez da adição dos novos inibidores, podem ser preparados pelos processos conhecidos e administrados por via oral, bem como por via parentérica.

Na estrutura da cadeia lateral, L está de preferência separado do núcleo androgénico por pelo menos 3 átomos interpostos e de preferência por 6 átomos. Um agrupamento polar (G, L ou ambos) está de preferência separado do grupo androgénico por pelo menos 3 átomos interpostos.

É também preferível que a cadeia lateral $R^1\left(-B-R^2-\right)_x L-G$ possua cerca de 7 a 30 átomos de carbono.

EXEMPLOS DA SÍNTESE DOS INIBIDORES PREFERIDOS DA ACTIVIDADE DOS ESTERÓIDES SEXUAIS

INSTRUMENTAÇÃO

O espectro infravermelho foi obtido num espectrofotómetro Perkin-Elmer 1310. O espetro de protões de Ressonância Magnética Nuclear foi registrado num aparelho Varian EM-360L (60 MH_z, quando especificado) ou num aparelho Varian XL-200 (MH_z). Usam-se as seguintes abreviações: s - Simples; d- duplo; dd - duplo do duplo; t - triplo; q - quádruplo; e m - múltiplo. Os valores químicos são registados em valores δ em ppm relativamente ao tetrametisilano (TMS), como padrão interno. Os espectros de massa (MS) foram obtidos num aparelho V.G. Micromass 16F. A cromatografia em Camada Fina (TLC) foi executada em placas de 0,25 mm Kieselgel 60F254 (E.Merck, Darmstadt, FRG). Para a cromatografia luminosa usou-se Merck Kieselgel 60 (malha 230-400 A.S.T.M.). Todos os dissolventes usados em cromatografia foram destilados. A não ser que de outra forma se registe, os materiais de iniciação e reagentes são obtidos comercialmente e foram usados como tal ou purificados por meios padrão. Todos os dissolventes e reagentes purificados e secos foram armazenados sob argónio. Levaram-se a cabo reacções anidras sob uma atmosfera inerte, o produto foi recolhido e arrefecido sob argónio. As soluções orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio seco, evaporadas num evaporador rotativo e a pressão reduzida. Os dissolventes anidros foram preparados da seguinte maneira:

DISSOLVENTE	SOB DESTILAÇÃO
AMINA, DIMETILFORMAMIDA	CaH_2
HEXANO; DICLOROMETANO	P_2O_5
ACETONA	K_2CO_3
BENZENO	$LiAlH_4$
TOLUENO	Na
ÉTER, TETRA HIDROFURANO	$LiAlH_4$, Na Benzofenona

EXEMPLOS 1

Síntese dos inibidores da actividade de esteróides sexuais preferidos

Síntese de um composto de iniciação, N-n-butil, N-metil--11-(3'-benziloxi-17' -oxo-estra-1', 3', 5' (10')-trien--7 -il undecanamida (9) (Esquema 1)

Acetato de 19-nor-testosterona 3-enolacetato (2)

Num dispositivo equipado com um tubo de secagem de drierita, foi aquecida a refluxo uma solução de 19-nor-testosterona (1) (100g; 0,365 mole) em anidrido acético (200ml), piridina (32ml) e cloreto de acetilo (320ml), sob agitação magnética, durante 3 horas e posteriormente concentrada à secura sob vácuo. O resíduo seco foi triturado em etanol absoluto, filtrado e lavado com pequenas porções de etanol absoluto. Após secagem, obteve-se acetato de 19--nor-testosterona 3-enol sob a forma de um pó branco (121,4 g, rendimento 93%) p.f. 176-177°C. A estrutura foi confirmada por métodos espectroscópicos.

17 -acetoxi-estra-4,6-dien-3-ona (3)

a uma suspensão arrefecida de enolacetato (121 g; 0,337mole) numa mistura de DMF(330ml) e água (7,2ml) a 0°C, adicio-

nou-se sob azoto, durante um período de tempo de 1 h., sessenta e três gramas de N-bromo-succinimida. A solução resultante foi agitada por um período adicional de 0,5 h. a 0°C. Em seguida adicionou-se carbonato de lítio (60,8 g) e brometo de lítio (30,4 g). A mistura foi aquecida a 95°C durante 3 horas e então vertida sobre 1,7 l. de água gelada que compreendia 165 ml de ácido acético glacial. Após agitação durante 15 horas, o produto bruto, 17β-acetoxi-estra-4,6-dien-3-ona (3), foi filtrado, lavado com água, seco num dispositivo de dessecação e recristalizado por duas vezes a partir de éter isopropílico (72 g., rendimento 68%, p.f. 110°C). A estrutura foi confirmada por meios espectroscópicos.

7α-(11'-acetoxi-undecil) 17β-acetoxi estra-4-en-3-ona (4)

A. Preparação dos reagentes e dissolventes

éter de 11-bromo undecanol tetrahidro piranilo

Dissolveram-se 100 g. (398mmol) de 11-bromo-undecanol em éter seco (760 ml) e a solução foi arrefecida a 0°C usando-se um banho de gelo/H_2O. Adicionou-se então a esta solução gaz HCl (2,13 g, 58,4 mol, 26 ml de HCl/éter).

A esta mistura, adicionou-se uma solução de 3,4-di-hidro--2H-pirano (39,9 g, 43,3 ml) recentemente destilada em éter seco (218 ml), durante um período de 30 minutos. A solução foi então agitada durante um período de 16 horas á temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se bicarbonato de sódio á mistura. O resíduo foi filtrado e o dissolvente foi evaporado sob vácuo.

O produto foi então filtrado através de alumina básica (250 g, woelm, grau II) usando-se para tal o éter de petróleo (30-60) como dissolvente (112 g, 81%).

BAD ORIGINAL

B. Reagente de Grignard

Num balão de três colos seco (1000 ml) sob argónio seco, colocaram-se 12,0 g de magnésio (494 mmol) e activou-se com iodo. O magnésio foi aquecido à chama para remoção do iodo e secagem do dispositivo. O sistema foi então arrefecido a menos 20°C, e adicionou-se, cuidadosamente gota a gota, uma solução de éter de 11-bromo-undecanol tetrahidropiranilo (73,8 g, 211mmol) em THF seco (420 ml). A mistura foi agitada sob argónio seco durante um dia a -20°C. A mistura foi arrefecida a -35°C (± 2°C), usando-se para tal um banho de gelo/KCl/acetona. Adicionou-se então cloreto de cobre anidro (1,19 g, 12 mmol) e a mistura foi agitada durante um período de 0,5 h.

C. Adição do reagente de Grignard

Meia hora depois, usando-se o mesmo dispositivo que o acima mencionado (Ar, -35°C), adicionou-se cuidadosamente, gota a gota, uma solução de 17β-acetoxi estra-4,6-dieno-3-ona (2) (32,0 g, (100 mol) em THF seco (300 ml), durante um período de 6 h., do reagente de Grignard (apareceu uma coloração vermelha, e desapareceu). A mistura foi agitada durante um período adicional de 1 h., e, após a remoção do banho de arrefecimento, foi acidificada (a cerca de 0°C) com ácido acético (40 ml), diluída com água e extraído com éter (3x). A solução de éter foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada à secura a pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em MeOH (660 ml) e HCl 5N (100ml) submetido a refluxo durante 1 h. e 45 min., e posteriormente concentrado a pressão reduzida e arrefecido num

BAD ORIGINAL

banho gelado. A mistura foi então filtrada para remoção do precipitado branco. Após a solução ter sido diluída com água e extraída com cloreto de metileno (3x), a camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ anidro e evaporada à secura sob pressão reduzida. Finalmente, o produto (55,9 g; óleo castanho) foi cromatografado em sílica gel (Kieselgel 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm, 1500 g.). A eluição com misturas de cloreto de metileno e acetato de etilo (4:1 a 1:2 v/v) e posteriormente com acetato de etilo puro originou o produto bruto 7α-(11'-hidroxi-undecil)-17β-hidroxi estra-4-en-3-ona (34,0 g), que foi dissolvido em piridina seca (200 ml) e anidrido acético seco (200 ml), e posteriormente foi agitado durante 17 horas à temperatura ambiente e então vertido sobre gelo-água. O produto foi extraído por 3 vezes com cloreto de metileno, lavado com ácido clorídrico 1N, água, bicarbonato de sódio saturado e água (3x), seco com sulfato de magnésio anidro e filtrado. Após a evaporação do dissolvente, a mistura (35 g) de 7α e 7β-diacetoxidienonas e os produtos de degradação do reagente de Grignard foram separados por cromatografia luminosa em sílica gel (Kieselgel 60, Merck, malha 230-400 ASTM, 2,0 kg) eluídos com uma mistura de hexano e éter dietílico (2:3 v/v). O primeiro produto eluído foi a 7α-(11'-acetoxi undecil) 17β-acetoxi-estra-4-en-3-ona amorfa e pura (4) (20,8 g, 39,4 mmol, rendimento para a dienona foi de 33,0%). Outra eluição originou o isómero 7β-(5) (5,4 g, 10,3 mmol, 10%). Todas as estruturas foram determinadas por meio de espectroscopia. 7α-(11'-hidroxi-undecil) estra-1, 3, 5, (10)-trien-3,17β-diol (6a). Sob argónio seco, adicionou-se rápidamente uma solução de 7α-(11'-acetoxi undecil) 17β-acetoxi-estra-4-en-3-ona (4) (17,0 g, 32,4 mmol) em acetonitrilo seco (150 ml), a uma suspensão de brometo de cobre (14,8 g, 66,2 mmol) e brometo de lítio (2,89 g, 33,6 mmol) em

BAD ORIGINAL

acetonitrilo quente (75 ml). A mistura foi aquecida a refluxo durante um período de 30 minutos e agitada vigorosamente, e então arrefecida até à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio saturada (50 ml), e foi então extraído o composto orgânico com acetato de etilo (3x 150 ml). As camadas orgânicas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporadas à secura sob vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica gel (Kieselgel 60F254 Merck 0,063-0,200 mm; 1000 g). A eluição com hexano-acetato de etilo (1:1 v/v) originou o 7α-(11'-acetoxi-undecil) estra- 1', 3', 5' (10')-trien-3,17β-diol, 17β-acetato (6b) (3,51 g; 50,3%) e o produto de iniciação (1,33 g; 15%).

O diacetato de fenol anterior foi dissolvido (3,51 g, 16,2 mmol) em metanol (90 ml) e hidróxido de sódio a 30% (P/V) (9 ml). A mistura foi submetida a refluxo durante 90 minutos sob azoto seco. A solução foi então concentrada sob vácuo e diluída com ácido clorídrico (10% v/v). A mistura foi extraída usando-se para tal acetato de etilo (4x 150 ml) e o extracto de acetato de etilo foi lavado com água, seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. A evaporação originou 7α-(11'-hidroxi undecil) estra- 1', 3', 5' (10')-trien-3,17β-diol (6a) (6,99g, 98% bruto) sob a forma de uma espuma amarela, a cuja estrutura foi confirmada por meio de espectroscopia.

3-benziloxi 7α-(11'-hidroxi undecil) estra-1', 3', 5'(10') -trien-17β-ol (7)

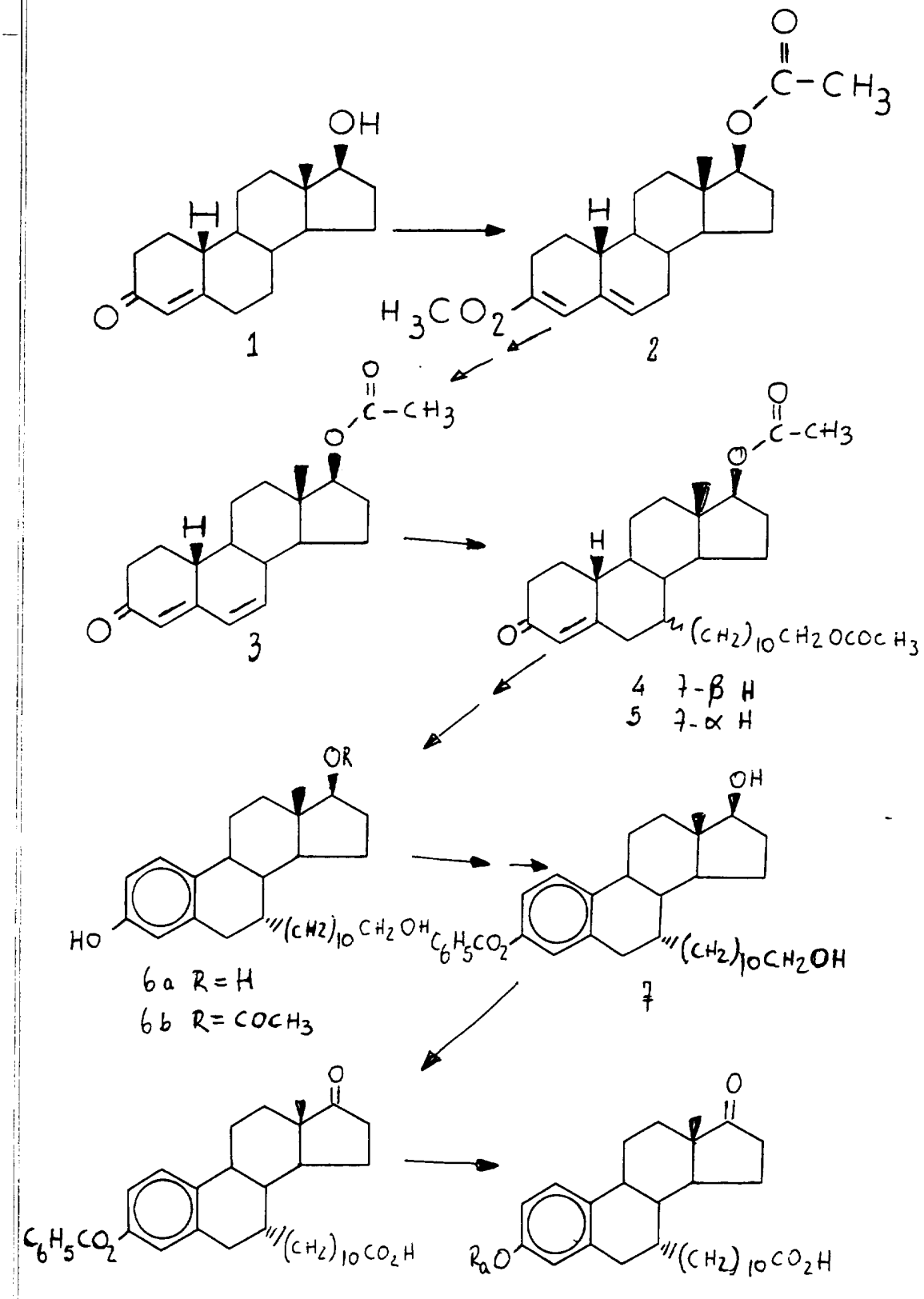
O triol anterior (6,99 g ; 15,8 mmol) foi dissolvido em acetona (25 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio

(1N, 19,1 ml). A mistura foi arrefecida a 0°C usando-se um banho de gelo/água. Cloreto de benzoilo (2,22 ml, 19,1 mmol) foi então adicionado gota a gota cuidadosamente: A mistura foi agitada durante 40 minutos a 0°C e então diluída com água. A solução foi extraída usando-se para tal acetato de etilo (3x) e as camadas orgânicas foram lavadas com uma solução aquosa saturada bicarbonato de sódio e finalmente com água. A solução de acetato de etilo foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado à secura sob vácuo. Posteriormente, o resíduo foi imediatamente cromatografado em sílica gel (Kieselgel 60F254, 0,063-0,200 mm; 500g). A cromatografia primeiramente foi realizada com cloreto de metileno como dissolvente (cerca de 1 litro) e depois o composto puro 3-benzoiloxi 7α-(11'-hidroxi undecil) estra-1', 3', 5' (10')--trien-17β-ol (7), óleo incolor (6,50 g, 75%) foi eluído com cloreto de metileno - acetato de etilo (5:1 cerca de 1 litro e 4:1; v/v). A estrutura foi confirmada por meio de espectroscopia. Ácido 11-(3'-benzoiloxi -17'-oxo-estra--1', 3', 5' (10')-trien-7'α -il) undecanóilo (9).

A uma solução arrefecida de 3-benzoiloxi-7α-(11'-hidroxi undecil) estra - 1', 3', 5' (10') - trien- 17β-ol (7) (4,3 g) em acetona (100 ml) adicionou-se cuidadosamente, gota a gota, o reagente de Jones (solução de ácido CrO3-crómico, 6,7 ml). Trinta minutos depois, adicionou-se isopropanol (40 ml) e a mistura foi concentrada sob vácuo. Adicionou-se água e a mistura foi extraída quatro vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas duas vezes com uma solução salina saturada, secas sobre sulfato de magnésio e evaporadas à secura. O produto bruto, ácido 11-(3'- benzoiloxi-17'-oxo-estra-1', 3', 5', (10')-trien-7'α -il) undecanóico (8) (3,34 g) foi usado na fase que se segue, sem purificação prévia.

BAD ORIGINAL

ESQUEMA I


OH
H
O
1
C-CH3
H3CO2
2
3
4 7-β H
5 7-α H
(CH2)10CH2OCOCH3
OR
HO
(CH2)10CH2OH
6a R=H
6b R=COCH3
C6H5CO2
(CH2)10CH2OH
7
C6H5CO2
(CH2)10CO2H
8
RaO
(CH2)10CO2H
9a Ra=C6H5CO
9b Ra=H

N-n-butil, n-metil-11-(3'-hidroxi-17'-oxo-estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α -il) undecanamida (9b).

Ao ácido 11-(3'-benzoiloxi-17'-oxo-estra-1', 3', 5' (10')--trien-7'α -il) undecanóico (8) (3,94 g, 7,22 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 anidrido (100 ml) é arrefecida a 0°C adicionou-se tributilamina (2,18 ml, 9,15 mmol) e isobutilcloroformato (1,30 ml, 10,0 mmol). A solução foi agitada durante 35 minutos e adicionou-se N-metilbutilamina (13 ml, 103,7 mmol). A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Posteriormente, adicionou-se CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com HCl 1N, água, solução de bicarbonato de sódio saturada e finalmente com água, seca com $MgSO_4$ anidro e o dissolvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel. A eluição com uma mistura de EtOAc/hexano (1,5: 8,5 v/v) originou N-butil, N-metil--11-(3'-benzoiloxi-17'-oxo-estra- 1', 3', 5' (10')-trien--7'α -il) undecanamida (9a) (4,25 g, 96%) sob a forma de um óleo incolor; IVν (nújol) 1750, 1725 e 1640 cm^{-1}. A benzoiloxi amida acima descrita (3,7 g, 6,94 mmol) foi dissolvida em metanol (10 ml) e arrefecida a 0°C. Seguidamente adicionou-se NaOH 2N (5 ml) e a mistura foi agitada durante 60 minutos a 0°C. A solução foi neutralizada com HCl 1N e extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro e o dissolvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel. A eluição com a mistura de EtOAc/hexano(3:7 v/v) originou N-butil, N-metil-11-(3'-hidroxi-17'--oxo-estra-1', 3', 4' (10)-trien-7'α -il) undecanamida (9b) (2,4 g, 97%) sob a forma de um óleo incolor; RMN-H^1 δ ($CDCl_3$) 0,91 (s,3H,18'-CH_3), 2,76 app (d, 1HJ=16,3 Hz, parte do sistema ABX, 6'-H) 2,96 e 2,98 (2s, 3H N-CH_3); 3,27 e 3,30 (2tapp, 2H, J=7,5 Hz, N-CH_2-); 6,63 (s amplo,

BAD ORIGINAL

1H, 4'-H); 6,70 (d amplo, 1H, J=8,5 Hz, 2'-H) ; 7,12 (d, 1H, J=8,4 Hz, 1'-H); IV ν_{max} (nítido) 3270, 1730, 1615 cm^{-1}; MS m/e 523 (M^+, 100%), 508(M^+-CH_3, 32%), 142 ($C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9$, 47%

16 - halogénio - estradiol undecanamida (Esquema 2)

N-n-butil, N-metil-11- (3'-17'-diacetoxi-estra- 1', 3', 5' (10'), 16-tetraen -7'α -il) undecanamida (10)

A acetona amida 9b (163 mg, 0,50 mmol) foi dissolvida em acetato de isoprenilo (10 ml). O ácido p-toluenosulfónico (44 mg) foi então adicionado e a solução foi destilada a cerca de dois terços do volume original em 7 horas e foi então agitada a refluxo durante 12 horas . Posteriormente, a solução foi arrefecida com um banho de gelo-água e extraída com 50 ml de éter arrefecido. O éter foi lavado com bicarbonato de sódio saturado e arrefecido e água. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro e o dissolvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi filtrado através de alumina (15 mmx 50 mm alumina Woelm neutral, actividade II) usando-se como eluente, uma mistura de benzeno-éter dietílico (3:7 v/v). O solvente foi removido a pressão reduzida e, o resíduo foi purificado por cromatografia luminosa em sílica gel. Aeluição com uma mistura de EtOAc/hexano (1:4 v/v) originou o N-butil, N-metil-11--(3'-17'-diacetoxi-estra-1', 3', 5' (10'), 16'-tetraen--7'α -il)undecanamida (10) (244 mg, 80%) sob a forma de um óleo incolor ; RMN-H^1 δm ($CDCl_3$) 0,92 (s, 3H, 18'-CH_3); 0,92 e 0,95 (2t, 3H, J=7,0 Hz, N-$(CH_2)_3\underline{CH_3}$) ; 2,10 (s, 3H, 17'-OCOCH_3); 2,28 (s, 3H, 3'-OCOCH_3) ; 2,75 app (d, 1H, J= 16,1 Hz, parte do sistema ABX, 6'-H); 2,90 e 2,95 (2s, 3H, N-CH_3); 3,26 e 3,35 (2t app, 2H, J= 7,6 Hz , N-CH_2-);

BAD ORIGINAL

5,52 (m, 1H, 16'-H) ; 6,30 (amplo S. 1H, 4'-H); 6,85 (DD, 1H, J_1=9, 1Hz e J_2= 3,0 Hz, 2'-H); 7,27 (d, 1H, J= 9,1 Hz, 1'-H); IV ν máx (nítido) 1750, 1635, 1200 cm^{-1} ; MS m/e 607 (M^+, 2%), 5 (M^+-COCHz, 100%); 550 (M^+ - COCHz-CH_3, 13%); 523 (M^+ -2 COCHz, 45%); 142 ($C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9^+$, 55%); 129 ($C_4H_9(CH_3)NCOCH_3^+$, 38%); 114 ($C_4H_9(CH_3)NCO^+$, 60%) 86 (C_4H_9 CH_3) N^+ , 25%); MASSA EXACTA calculada para $C_{38}H_{57}O_5N$ 607,423 g; resultado experimental 607,4234.

N-butil, N-metil-11- (16'α-cloro-3' acetoxi-17'-oxo-estra-1', 3', 4' (10')-trieno-7'α-il) undecanamida (11, X = Cl)

À anida diacetato 10, dissolvida em 5 ml de acetona, adicionou-se uma solução de acetato de sódio (2,6 equivalentes) em ácido acético e água (1: 11,3 v/v) e então esta solução foi tratada com hipoclorito de tertbutil (1 equivalente), preparado a partir de t-butanol (4 ml) e água de Javel (Javex 6,1 %, 50 ml). A solução límpida foi aquecida para 55°C e agitada durante uma hora. Posteriormente o dissolvente foi evaporado à secura. O resíduo foi dissolvido em éter (100 ml) e adicionou-se água (20 ml). A fase orgânica foi lavada com com água, seca com Mg_2SO_4 anidro e evaporada à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, realizada com uma mistura de EtOAc/hexano (3:7 v/v) para se obter o N-butil, N-meti-11-(16'α-cloro-3'--acetoxi-17'-oxo-estra-1', 3', 4' (10') - trien-7'α-il) undecanamida (11, X=Cl) (115 mg, 89%) sob a forma de um óleo incolor; RMN-H^1 ν ($CDCl_3$) 0,92 e 0,95 (2t, 3H, J=7,0 Hz, $N(CH_2)_3$ $\underline{CH_3}$); 0,96 (s,3H, 18'-CH_3); 2,20 (s, 3H, 3'--OCOCH_3); 2,80 app (d, 1H, J=16,6 H_z, parte do sistema ABX, 6'-H) 2,90 e 2,96 (2s, 3H, N-CH_3; 3,24 e 3,25 (2t app, 2H, J=7,4 H_z, -N-CH_2-) ; 4,46 (d, 1H, J=6,6 H_z, 16'β-H); 6,82 (s amplo, 1H, 4'-H); 6,86 (dd, 1H, J=9,1 H_z e J_2=2,6

H_z, 2'-H); 7,29 (d, 1H, J=9,1 H_z, 1'-H); IV ν_{max} (nitido) 1750, 1640, 1205 cm^{-1}; MS m/e 601, 599 (M^+, 24%, 60%), 142 (C_2H_4 CON (CH_3) $C_4H_9^+$, 100%); 114 (C_4H_9 (CH_3) NCO^+, 93%).

N-butil, N-metil-11-(16α-cloro-3', 17'-dihidroxi-estra--1', 3', 5' (10') -trien-7'α-il) undecanamida ("EM 139") e ("EM 170")

Uma solução de halogéneo-cetona amida (11, X=Cl) em tetrahidrofurano anidro (THF) (10 ml) sob argónio foi congelada a - 70°C com um banho de 2-propanol/gelo seco. Uma solução de hidrato de aluminio-lítio de 1,6M (2 eq.) foi então adicionada cuidadosamente. Após trinta minutos, permitiu-se que a reacção aquecesse lentamente até atingir 0°C, durante 5 minutos, foi então temperada pela adição cuidadosa de uma mistura de THF-EtOAc (5 ml) (1:1 v/v) e acidificada a pH ~ 4 com HCl (10%). A mistura foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente e então extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada a pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em sílica gel, com uma mistura de EtOAc/hexano (4:6 v/v) como eluente:

N-butil, N-metil-11- (16'α-cloro-3' 17'α-dihidroxi-estra--1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il) undecanamida ("EM 170")

(15 mg, 29%) sob a forma de um óleo incolor; a amostra analítica foi obtida por HPLC de purificação; RMN-H^1 δ ($CDCl_3$) 400 MH_2) 0,79 (s,3H, 13'-CH_3); 0,93 e 0,96 (2t, 3H, J=7,3 H_z, N (CH_2) $_3CH_3$) ; 2,80 (2H, $J_{6'}$, $_{6'}$=17,1 H_z e $J_{6',7'}$=4,5 H_z, Δδ=24,34 (H_z, sistema ABX, 6'-H); 2,94 e 2,99 (2s, 3H, N-CH_3); 3,26 (dd, J_1=7,6 H_z e J_2= 7,4 H_z) e 3,32 - 3,43 (m) - 2H, - N - CH_2 - ; 3,71 (d, 1H, J=4,5 H_z, 17'β-H);

4,63 (ddd, 1H, $J_{16,15}$=10,2 Hz, $J_{16,17}$=4,5 Hz e $J_{16,15}$ = 3,0 Hz, 16'-H); 6,50 (d, 1H, J=24 Hz, 3'-OH); 6,60 (d, 1H, J=2,5 Hz, 4'-H); 6,66 (dd, 1H, J_1=8,4 Hz e J_2=2,5 Hz, 2'-H); 7,14 (d, 1H, J=8,5 Hz, 1'-H); IV $\nu_{máx.}$ (nítido) 3300; 1615; 1495 cm^{-1}; MS m/e 561, 559 (M^+, 40%, 100%); 523 (M^+-HCl, 20%); 142 ($C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9^+$, 44%); 114 ($C_4H_9(CH_3)CHO^+$, 37%); massa Exacta calculada para $C_{34}H_{54}O_3N^{35}Cl$: 559, 3785; Resultados Experimentais 559, 3821; e

- e -

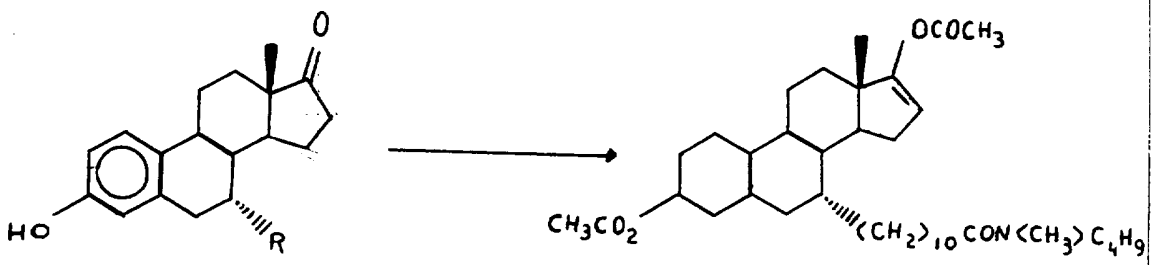
-N-butil,N-metil-11-(16'α-cloro-3'-17'-dihidroxi-estra-1,3',5'(10')-trien-7'α-il) undecanamida ("LM 139")

(25 mg, 55%) sob a forma de um óleo incolor; foi obtida uma amostra analítica por HPLC de purificação: RMN-^{1}H δ($CDCl_3$, 400 MHz), 0,81 (s, 3H, 18'-CH_3); 0,93 e 0,96 (2t, 3H, J=7,3 Hz, $(CH_2)_3CH_3$); 2,78 (2H, $J_{6,6}$=16,2 Hz e $J_{6,7}$=4,5 Hz, $\Delta\delta$ =24,34 Hz, sistema ABX 6'-H); 2,94 e 2,99 (2s, 3H, N-CH_3); 3,27 (dd, J_1=7,6 Hz, J_2=7,5 Hz) e 3,31-3,45 (m) 2H, -N-CH_2- 3,36 (dd, 1H, $J_{17,17}$=OH=3,4 Hz e $J_{17,16}$=5,9 Hz, 17'α-H); 4,11 (ddd, 1H, $J_{16,15}$=10,0 Hz, $J_{16,17}$=5,9 Hz) e 4,11 (ddd, 1H, $J_{16,15}$=10,0 Hz, $J_{16,17}$=5,9 Hz e $J_{16,15}$=2,5 Hz, 16'β-H); 6,56 (d, 1H, J=19,7 Hz, 3'-OH); 6,61 (d, 1H, J=2,5 Hz, 4'--H); 6,66 (dd, 1H, J_1=8,4 Hz e J_2=2,6 Hz, 2'-H); 7,13 (d, 1H, J=8,4Hz, 1'-H); IV $\nu_{máx.}$ (nítido) 3320, 1615, 1490 cm^{-1}; MS m/e 561,559 (M^+, 38%, 100%); 523 (M^+-HCl, 16%); 142 ($(C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9^+$, 80%); 114 ($C_4H_9(CH_3)NCO^+$, 76%);

Massa Exacta Calculada para $C_{34}H_{54}O_3N^{35}Cl$ 559,3785, resultados experimentais 559,3825.

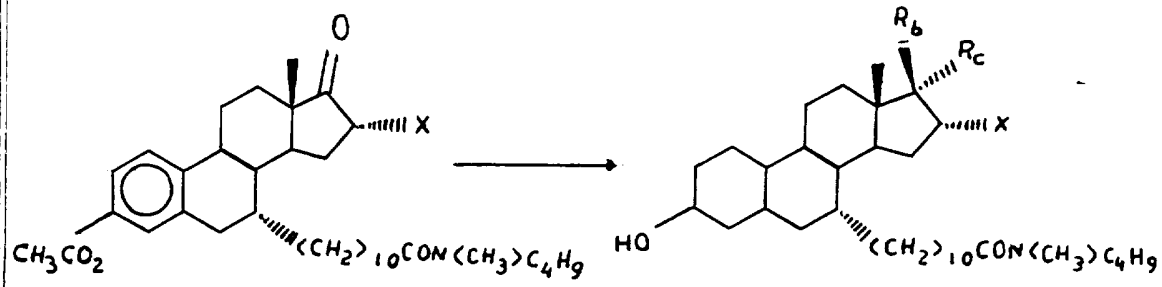
BAD ORIGINAL

ESQUEMA 2



9: $R = (CH_2)_{10}CON(CH_3)C_4H_9$

10



11 X=Cl, Br

EM 105 X=Br, R_b=OH, R_c=H
EM 170 X=Br, R_b=H, R_c=OH
EM 139 X=Cl, R_b=OH, R_c=H
EM 171 X=Cl, R_b=H, R_c=OH
EM 156 X=I, R_b=OH, R_c=H

N-n-butil , N-metil-11-(16'α-bromo-3'-acetoxi-17'-oxo--estra-1', 3', 5'-(10')-trien-7'α-il)undecanâmida (11, X= Br)

Ao diacetato anterior 10 (244 mg, 0,40 mmol) dissolvido em 10 ml de ácido acético adicionou-se cuidadosamente, com agitação, durante 10 minutos, e á temperatura ambiente, uma solução de bromação composta por 50 mg (0,6 mmol) de acetato de sódio, 1,6 ml de ácido acético, 0,04 ml de água e 63,9 mg (0,02 ml, 0,40 mmol) de bromo. Durante o decorrer desta reacção, uma coloração vermelha aparece e desaparece. À solução adicionaram-se 50 ml de éter e a fase orgânica foi lavada com água (4x50 ml), em seguida por uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50ml) e finalmente com água (3x50 ml) a fase combinada foi seca sob sulfato de magnésia anidro e o dissolvente foi removido a vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica gel (Kieselgel, 60F254, Merck, 0,063-0,200 mm). A eluição com uma mistura de hexano-acetato de etilo (4:1 v/v) originou N-butil, N-metil-11- (16α-bromo-3'-acetoxi-17'--oxo-estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α- il) undecanamida (11,x=Br) (201 mg, 78%), sob a forma de um óleo incolor; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) 0,94 (s,3H, 18'-CH_3); 2,20 (s, 3H, 3'-OCOCH_3); 2,82 app (d, 1H, J=16,4 H_z, parte do sistema ABX, 6'-H); 2,90 e 2,96 (2s, 3H, N-CH_3); 3,24 e 3,35 (2t app, 2H, J=7,7 H_z; -N-CH_2-); 4,58 (t, 1H, J=3,6 H_z, 16β-H); 6,82 (s amplo, 1H, 4'-H); 6,88 (dd, 1H, J=8,0 H_z e J_2=4,0 H_z, 2'--H); 7,29 (d,1H, J=8,0 H_z, 1'-H); MS m/e 644 (M^+, 7%) 565 (M^+— Br, 77%); 522 (M^+ Br-$COCH_2$, 55%); 142 (C_2H_4 CON (CH_3) $C_4H_9^+$, 67%); 114 (C_4H_9 (CH_3) NCO^+, 66%); 88 (100%).

N-butil, N-metil-11- (16'α-bromo-3' 17'-dihidroxi-estra 1', 3', 4' (10')- trien-7'α-il) undecanamida ("EM 105") e ("EM 171").

Uma solução de bromocetona amida 11 (X=Br) (295 mg, 0,46 mmol) em tetrahidrofurano anidro (10 ml) sob argónio foi congelada a -70°C e uma solução a 1,0 M de um híbrido de lítio e alumínio em éter (0,92 ml, 0,92 mmol) foi adicionada cuidadosamente gota a gota com agitação magnética rápida. Após 30 minutos, a reacção foi temperada pela adição cuidadosa de uma mistura de THF-acetato de etilo (1:1 v/v) e acidificada com ácido clorídrico a 10%. A mistura foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente e depois extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel. A eluição com uma mistura de hexano-acetato de etilo (7:3 v/v originou :

N-n-butilo, N-metil-11- (16'α-bromo-3', 17'α-dihidroxi--estra-1', 3', 5' (10') - trien-7'α-il) undecanamida ("EM 171")

(63 mg, 21%) sob a forma de um óleo incolor; RMN-1H δ($CDCl_3$), 400 MH_z) 0,81 (s,3H, 18'-CH_3). 0,93 e 0,96 (2t, 3H; J=7,3 H_z,N (CH_2) $_3CH_3$), 2,79 (2H, $J_{6,6}$=16,6 H_z, $J_{6,7}$= 4,7 H_z Δ =24,34 H_z sistema ABX, 6'-H), 2,94 e 2,99 (2s, 3H, N-CH_3) 3,27 (dd, 2H, J_1=7,7 H_z e J_2=7,5 H_z, -N-CH_2-), 3,31 - 3,44 (m, 2H, -N-CH_2-), 3,66 (dd, 1H, $J_{17,17}$=1,4 H_z $J_{17,16}$= 4,3 H_z 17'(β -H). 4,60 (dt, 1H, $J_{16,17}$= 4,3 H_z, m, $J_{16,15}$= 2,7 H_z, 16' (β -H). 6,60 (d, 1H, J= 2,4 H_z, 4'- H). 6,65 (dd, 1H, J= 8,5 H_z e J_2= 2,5 H_z, 2'-H). 7,14 (d, 1H, J= 8,5 H_z, 1' - H); IR ν_{max} nujol emitido 3300, 1615, 1495 cm^{-1}; MS m/e 605,603 (M^+, 17%). 523 (M^+ - HBr, 81%), 142 (C_2H_4 CON (CH_3)

BAD ORIGINAL

C_4H9 100%), 114 (C_4H_9 (CH_3) NCO 97%): Massa exacta calculada para $C_{34}H_{54}O_3N^{79}Br$ 603.8289, resultados experimentais 603.3304

e

N-n-butil, N-metil-11-(16'α-bromo-3', 17'β-dihidroxi--estra-1', 3', 5' (10')-trien-7α-il)undecanamida ("EM 105")

(170 mg, 50%) sob a forma de um óleo incolor; foi obtida uma amostra para análise por HPLC de purificação: RMN-^1H ($CDCl_3$, 400MHz), 0,80 (s,3H, 18,-CH_3); 0,93 e 0,96 (2t,3H,J=7,3 Hz,N (CH_2)$_3$$CH_3$); 2,80 (2H,$J_{6,6}$=16,4,$J_{6,7}$= 4,6 Hz, =24,34 Hz, sistema ABX, 6'-H), 2,94 e 2,99 (2s,3H,N-CH_3), 3,27 (dd,2H,J_1=7,7 Hz e J_2=7,5 Hz,-N-CH_2), 3,31-3,45 (m,2H-N-CH_2-), 4,02(dd,1H,$J_{17,17}$=3,7 Hz, e $J_{17,16}$=6,1 Hz, 17' -H), 4,15 (ddd,1H,$J_{16,15}$=10,2 Hz, $J_{16,17}$=6,1 Hz, e $J_{16,15}$=2,9 Hz, 16 -H), 6,61 (d,1H,J= 2,5 Hz, 4'-H); 6,66 (dd,1H,J=8,4 Hz e J_2 2,5 Hz, 2'-H) 7,12 (d,1H,J =8,4 Hz 1'-H)IR max (nítido) 3320, 1610, 1490 cm^{-1};MS m/e 605, 603, (M ,29%) 523 (M -HBr, 100%), 142 ($C_2H_4CON(CH3)C_4H_9$, 70%) 114($C_4H_9(CH_3)NCO$, 60%);

Massa exacta calculada paran $C_{34}H_{54}O_3N^{79}Br$ 603,3289; Resultados experimentais 603.3289

N-buti-N-metil-11-(16'α-iodo-3', 17'β-dihidroxi--estra-1',3', 5' (10')-trien 7'α-il)undecanamida ("EM156")
Sob uma atmosfera de argónio, uma mistura de 16-bromodiol EM 105 (55 mg, 0,091 mmol) e iodeto de sódio seco (136 mg, 0,91 mmol) em etil metil cetona, recentemente preparada, (25 ml) foi submetida a refluxo na escuridão,

durante 12 horas. Depois o dissolvente foi evaporado, adicionou-se água e o produto foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio a 5% e com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia. A eluição com uma mistura hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) originou uma mistura de material de iniciação e o composto de iodo (52:48) do qual a separação por HPLC originou N-butil, N-metil-11 (16'α-iodo-3', 17'β-dihidroxi-estra--1', 3', 5' (10')-trien-7'αil) undecenamida ("EM139") (21 mg, 36%) sob a forma de um óleo incolor; RMN-^{1}H-δ ($CDCl_3$, 400 MH_z) 0,78 (s,3H,18'-CH_3); 0,93 e 0,96 (2t, 3H, J=7,3 H_z, N $(CH_2)_3CH_3$), 2,79 (2H, $J_{6',6'}$= 16,5 H_z, $J_{6',7'}$=4,4 H_z, $\Delta\delta$=24,34 H_z; sistema ABX, 6'-H), 2,94 e 2,99 (2s,3H,N-CH_3); 3,27 (dd,2H,J_1=7,6 H_z e J_2=7,5 H_z,-N-CH_2) 3,32 -3,44 (m, 2H N-CH_2); 4,09-4,17 (m, 2H, 16'β H e 17α-H); 6,60 (d,1H,J=2,4 H_z, 4'-H); 6,65 (dd,1H,J=8,4 H_z e J_2=2,4 H_z, 2'-H), 7,13 (d,1H,J=8,4 H_z, 1'-H); IR ν (nitido) 3310, 1610, 1490 cm^{-1}; MS m/e 651 (M^+, 8%); 523 (M^+-HI, 100%); 508 (M^+-HI-CH_3, 38%) 142 ($C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9^+$, 54%) 114 ($C_4H_9(CH_3)NCO^+$, 49%);

Massa Exacta calculada para $C_{34}H_{54}O_3NI$-HI 523,4028, Resultados Experimentais 523,4026.

Espécie de um anti-estrogénio sintetizado de acordo com o Exemplo 1

O composto "EM 139", apresentado acima no esquema 2, é um inibidor de actividade de estrógénio. O "EM 139" tem sido experimentado tanto em termos de eficácia de actuação como anti-estrogénio por bloqueio dos receptores de estrogénio sem activarem substancialmente tais recepto-

Uniformes

res, como em termos de eficácia sobre a inibição 17 -hidroxi-esteróide desidrogenase , uma enzima que cataliza as reacções envolvidas na síntese, tanto de androgénios, como de estrogénios (a partir daqui denominado como "17 -HSD").

A actividade ai-estrogénica do "EM 139" foi medida como a sua capacidade de inibir a estimulação induzida pelo estradiol do-peso uterino em ratas Balb/c que sofreram ovarioctomia (peso corporal =19-20g), sendo estas sacrificadas 5 dias depois de se submeterem à ovarioctomia. O "EM 139"), e/ou estradiol dissolvido em etanol foi injectado por via subcutânea nos grupos apropriados numa solução de 0,9% (p/v) de cloreto de sódio e gelatina a 1% (p/v) a diferentes concentrações de "EM 139" (tal como se verifica no eixo X da figura 1). Uma dosagem de 0,2 ml desta preparação foi administrada duas vezes por dia, iniciando-se a administração no dia da ovarioctomia e no total de nove injecções. O estradiol foi injectado numa dosagem compreendida no intervalo entre cerca de 0,01 a 0,2 ml, duas vezes por dia, iniciando-se na manhã posterior à ovarioctomia e num total de 8. injecções.

Após o sacrificio, o útero foi rápidamente removido, retirada a gordura e os tecidos de ligação e pesado.
Os resultados apresentados na Figura 1 são as médias ± SEM de grupos de 9 - 10 ratas. Tal como se pode observar da Figura 1, o EM 139 foi extremamente potente na redução do ganho de peso do útero induzido pelo estradiol, Para ensaiar o efeito do "EM 139" sobre a inibição da formação de esteróides sexuais, foi observado o seu efeito sobre a conversão do estradiol em estrona catalizada por 17β -hidroesteróides desidrogenase. A reacção foi permitida pela formação monitorizada do NADH (a 340nm).

A taxa de conversão do cofactor NAD em NADH varia directamente com a taxa da conversão do estradiol em estrona. A capacidade do "EM 139" para inibir a produção da estrona é indicativa da sua capacidade de inibirem a reacção reversiva da formação do estrogénio porque ambas são catalisadas pela 17β-hidroxiesteróide desidrogenase (Thomas et al., J. Biol. Chem. 258: 11500-11504, 1983). A 17β-hidroxiesteróide desidrogenase (17β-HSD) foi purificada para homogeneização a partir da placenta humana. O vaso reaccional preparado compreendia 1 μg de 17β-HSD, NAD 5mM, 20 μM 17β-estradiol, e as concentrações do composto de ensaio EM 139 , que são indicadas ao longo do eixo X da Figura 2, em 1,0 ml de uma mistura de Tris-HCl (50 mM), EDTA (2mM), NaN_3 (5mM). O pH era de 7,5. Permitiu-se que a reacção prosseguisse a 25°C durante 15 min. A formação do NADH foi medida a 340 nm. Tal como se mostra na figura 2 , o aumento das concentrações do EM 139 inibiu significativamente a reacção.

EXEMPLO 2

N-n-butil, N-metil-11-(3'-17'β-dihidroxi-17'α-etinil-ciclopenta- (1', 3', 5' (10'), 15'-tetran-7'α-il) undecanamida ("EM 123")

(Esquema 3)

N-n-butil, N-metil-11- (3'-benzoiloxi-17'-etilenodioxi estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il) undecanamida (12)

Uma mistura de N-n-butil, N-metil-11- (3'-benzoiloxi-17'-oxo estra-1', 3',5' (10') -trien-7'-il) undecanamida (3a) (3,63 g), etileno glicol (215 ml), ácido p-toluenosulfónico (530 mg) e benzeno anidro (250 ml) foi subme-

BAD ORIGINAL

tida a refluxo com um dispositivo Dean-Stark, durante 24 horas. Após o arrefecimento, a misturafoi vertida em água e extraída 3 vezes com éter. A camada orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada, e uma solução salina saturada (3x), seca com sulfato de magnésio e evaporada à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia luminosa em sílica gel (Kieselgel 60, Merck, malha 230 ASTM, 300 g). A eluição com uma mistura de hexano-acetato de étilo (6:4 v/v) originou N-butil, N-metil-11-(3'-benzoil-oxi-17'-etilenodioxi estra -1', 3', 5' (10')-trien-7' -il undecanamida (3,58 g, 92%) puro, sob a forma de um óleo, cuja estrutura foi confirmada por meio de espectroscopia.

N-n-butil-, N-metil-11-(3'-benzoiloxi-16'α -bromo-17'- -etileno-dioxi-estra-1', 3', 5' (10')-trien 7α -il) undecanamida (13)

À etilenidioxi amida (12) anterior (370 mg, 0,55 mmol) em tretahidrofurano anidro (10 ml) arrefecida a 0°C, adicionou-se cuidadosamente, sob argónio, uma solução de perbrometo brometo de piridínio (406 mg, 1,36 mmol) em 7ml do mesmo dissolvente, Após a agitação durante 1,5 horas a 0°C, adicionou-se iodeto de sódio (300mg) e a solução foi agitada durante 25 minutos. Posteriormente, uma solução de tiossulfato de sódio (10%, v/v, 10ml) e piridina (0,5 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada por um período adicional de 4 horas e depois foi vertida sobre água e extraída 3 vezes com éter. As camadas orgânicas foram lavadas com ácido cloridrico 1N, água, uma solução de bicarbonato de sódio saturada e água (3x), secas em sulfato de magnésio e evaporada à secura. o resíduo foi cromatografado em sílica gel (50g). A eluição com uma mistura de hexano-acetato de etilo (4:1 v/v) ori-

ginou N-n-butil, N-metil-11- (3'-benzoiloxi-16'α-bromo--17'-etilenodioxi-estra- 1', 3', 5' (10') -trien-7'α-il) undecanamida (13) (313 mg, 76% puro) sob a forma de um óleo incolor; IV ν_{max} nitido, 1730,1600 1595 e 1255cm^{-1};- RMNLH 0,93 (3H, s, 18'-CH_3); 2,28 (2H, td, J=7,5 e 2,6 H_z, -CH_2 CON-); 2,90 e 2,95 (3H, 2s,-N-CH_3) ; 3,24 e 3,35 (2H, 2t, J=7.3 H_z,-N-CH_2-); 3,85 e 4,35 (4H, m, -OCH_2CH_2O-); 4,56 (1H,m, H-C.16'); 6,91 (1H, d,J=2,2 H_z, H-C.4') 6,98 (1H,dd, J=8,4 e 2,2 H_z, H-C.2'), 7,32 (1H, d, J= 8,4 H_z, H-C.1'), 7,49 (2H, $t_{app.}$ J=7,0 H_z H-C.3" e H-C 5"), 7,63 (1H, $t_{app.}$,J=7,0 H_z, H-C.4") e 8,17 (2H, d, J=7,0 H_z, H-C.2" e H-C 6"), MS m/e 671 (M^+-Br, 11%), 114 (C_4H_9 (CH_3) NCO^+, 13%), 105 (C_6H_5 CO^+, 100%); 86 (C_4H_9 (CH_3) H^+, 10%); 77 ($C_6H_5^+$, 25%).

N-n-butil,N-metil--11-(3'-hidroxi-17'-oxo-estra-1', 3', 5' (10') 15'-tetraen-7'α-il) undecanamida ("EM 110")

A uma solução de bromoacetal (13) (517 mg, 0,60 mmol) em dimetil sulfóxido anidro aquecido a 73° C, sob argónio , adicionaram-se 1,55 g de butóxido de t-potássio (13,8 mmol). A mistura foi agitada durante 5 horas a esta temperatura e então arrefecida, vertida sob gelo-água, acidificada com ácido clorídrico 1N e extraída 3 vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com água (3x), secas em sulfato de magnésio e evaporadas à secura. O resíduo foi dissolvido em acetona (30 ml), água (7 ml) e adicionou-se ácido p-tolueno-sulfónico (60 mg). A solução resultante foi agitada durante 5 horas, à temperatura ambiente, e então vertida sobre água.

O composto orgânico foi extraído três vezes com éter, lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e

BAD ORIGINAL

água (3x), seco em sulfato de magnésio e evaporado à secura. O resíduo foi purificado por "cromatografia luminosa" (100 g). A eluição com uma mistura de hexano-acetato de etilo (1:1 v/v) originou N-butil, N-metil -11-(3'-hidroxi-17'-oxo-estra-1', 3', 5' (10'), 15'-tetraen-7'α-il) undecanamida "EM 112" (178 mg, 49%), sob a forma de um óleo incolor; IV) $_{max}$:nítido, 3290, 1695, 1620 e 1600 cm^{-1}; RMN ^1H, 0,92 e 0,95 (3H, 2t, J = 7,3 e 7,0 H_z, $-N-(CH_2)_3-CH_3$), 1,11 (H, s, 18'-CH_3), 2,32 (2H, td, J= 2,5 e 7,0 H_z, H-C.2), 2,94 e 2,99 (3H, 2s, N-CH_3), 3,27 e 3,38 (2H, 2t, J = 7.7 e 7.3 H_z, $-N-CH_2-$), 6,11 (1H, dd, J= 6,2 e 3,3 Hz, H-C.15'), 6,66 (1H, d, J = 2,6 H_z, H-C.4'). 6,71 (1H, dd, J = 0,4 e 2,6 H_z, H-C.2'); 7,13 (1H, d, J = 8,4 H_z, H-C.1'), 7,60 (1H, dd, J = 6,2 e 1,5 H_z H-C.16') e 7,70 (1H, amplo s, $W_{1/2}$ = 16 H_z, OH), MS m/e, 521 (M^+ ,53%), 507 ($M^+ -CH_2$, 9%), 506 ($M^+ -CH_3$, 7%), 142 ($C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9^+$,25%), 114 ($C_4H_9(CH_3)NCO^+$, 60%) e 86 ($C_4H_9(CH_3)N^+$,22%) 44 (100%).

N-n-butil, N-metil-11-(3', 17'β-dihidroxi-17'α-etinil--estra-1', 3', 5' -(10'), 15'-tetraen-7'α-il) undecanamida ("EM123")

Aos hexanos (1 ml) arrefecidos a 0°C, adicionou-se trimetil-silil-acetileno (0,112 ml), n-butil-lítio 1,6 M em hexanos (0,25 ml), algumas gotas de THF anidro e, adicionou-se lentamente uma solução de enona amida EM 112 (57 mg) em THF anidro (1,2 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos a 0°C. Após a adição de uma solução de cloreto de amónia saturada, a mistura foi extraída com acetato de etilo (3x). As camadas orgânicas foram lavadas com água e uma solução salina saturada, secas com sulfato de magnésio e filtradas. O dissolvente foi removido a pressão reduzida.

BAD ORIGINAL

Ao resíduo (61 mg), dissolvido em metanol, foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio 5N (0,177 ml) e a mistura foi submetida a refluxo durante 30 minutos. Após o arrefecimento e a adição duma solução de cloreto de amónia saturada, a mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com uma solução salina saturada, secas sobre sulfato de magnésio e filtradas. O resíduo foi cromatografado em sílica gel (5 g). A eluição com uma mistura de hexanos: acetato de etilo 7:3 v/v) originou N-butil, N-metil-11-(3' 17'β-dihidroxi-17'α-etinil-estra- 1', 3', 5' (10'), 15'-tetraen-7α-il) undecanamida ("EM 123") (34 mg, 63%); IV ν_{max} nítido, 3290, 2150, 1620 e 1600 cm^{-1}; RMN 1H, 0,92 e 0,95 (3H, 2t, J = 7,3 e 7,0 H_z, N-$(CH_2)_3CH_3$); 0,95 (3H, s, 18'-CH_3); 2,32 (2H, td, J= 7,0 e 2. H_z, -CH_2CON-); 2,66 (1H, s, -CH); 2,93 e 2,98 (3H, 2s, N-CH_3); 3,27 e 3,30 (2H, t, J= 7,0 H_z, -N-CH_2); 5,78 (1H, dd, J= 5,9 e 3,3 H_z, H-C.15'); 6,05 (1H, dd, J= 5,9 e 1,5 H_z, H-C.16'); 6,62 (1H, d, J= 2,5 H_z, H-C.4'); 6,67 (1H, dd, J = 8,4 e 2,6 H_z, H-C.2') e 7,13 (1H d, J = 8,4 H_z, H-C.1') ppm; MS m/e 547 (M^+, 12%), 142 ($C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9^+$, 21%) 114 ($C_4H_9(CH_3)NCO^+$, 50%), 99 (100%) e 86 ($C_4H_9(CH_3)N^+$, 34%).

EXEMPLO 3

Derivados 16β-ciclopropilo

N-n-Butil, N-metil-11-(17'oxo-3'-hidroxi-15'β,16'β-metileno-estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il) undecanamida (14)

Uma solução de fenol-enona **EM** 112 (101 mg, 0,19 mmol) dissolvida em piridina anidra (15 ml) e cloreto de cobre (II) (19 mg) foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi vertida sobre gelo-água, e extraída três vezes

BAD ORIGINAL

com éter. As camadas orgânicas foram lavadas com ácido cloridrico 1N, água e uma solução de bicarbonato de sódio e água, seca com sulfato de magnésio e evaporados à secura. O residuo foi purificado por "cromatografia luminosa" em sílica gel (20 g). A eluição com uma mistura de hexano-acetato de etilo (7:3 v/v) originou o N-butil, N-metil-11-(17'-oxo-3'-acetoxi-estra-1', 3', 5' (10'), 15'-tetraen-7'α-il)undecanamida.

Ao composto obtido e a 11 mg de acetato de paládio (II) em éter (25ml) adicionou-se uma solução de diazometano etérea (preparada a partir de 1 g de diazaldo) cuidadosamente gota a gota a 0°C, com agitação contínua, durante 10 minutos. Após a evaporação, o resíduo foi dissolvido em metanol (50 ml) e arrefecido a 0°C. Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 2N e depois de 75 minutos de agitação a mistura foi neutralizada com ácido cloridríco 1N, e extraído três vezes com éter. As camadas orgânicas foram lavadas com uma solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporadas à secura. O resíduo foi purificado por HPLC, originando N-butil, N-metil-11-(17'-oxo-3'-hidroxi-15'β,16'β-metileno-estra-1',3',5' (10')-trien-7'α-il)undecanamida(14) (79 mg, 76%) sob a forma de um óleo incolor. IV $\nu_{máx}$ (nítida) 3260, 1705, 1610, e 1570 cm^{-1}; RMN ^1H (400 MHz) 0,93 e 0,96 (3H, 2t, J=7,3 Hz, $N(CH_2)_3\underline{CH_3}$); 0,99 (3H, s, 18'-$CH_3$); 1,98 (1H, td, J=8,3 e 3,96Hz, H-C.16'); 2,80 (1H, d, J=16,6 Hz, Hβ-C,6'); 2,94 e 2,98 (3H, 2s, N-CH_3); 3,27 (1H, dd, J= 7,58 e 6,66 Hz) e 3,38 (1H, m) ambos são N-CH_2), 6,64 (1H, d, J=2,6 Hz, H-C.4'); 6,66 (1H, dd, J=8,2 e 2,6 Hz, H-C.3') e 7,10 (1H, d, J=8,2Hz, H-C.1') ppm; MS m/e 535 (M^+, 74%), 522 (M^+-CH_2, 49%), 129 ($C_4H_9(CH_3)NCOCH_3^+$, 37%), 114 ($C_4H_9(CH_3)NCO^+$, 67%) e 88 (100%).

BAD ORIGINAL

N-n-butil, N-metil-11-(3', 17'β -dihidroxi- 15'β ,16'β -metileno estra-1',3', 5' (10') -trien-7'α -il) undecanamida ("EM 136")

À ciclopropil-cetona 14 (10 mg, 18,7 μmol) dissolvida em metanol (8 ml), adicionou-se bonohidreto de sódio (1,5 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 18 horas. Após a adição de água, a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e extraído três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com uma solução salina saturada, seca sobre sulfato de magnésio e filtradas. O dissolvente orgânico foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por "cromatografia luminosa" em sílica gel (5 g). A eluição com uma mistura de hexanos: acetato de etilo (5:5 v/v) originou N-butilo, N-metil-11-(3', 17β-dihidroxi 15'β - 16β -ciclopropil-estra- 1', 3', 5' (10')-trien-7'α -il) undecanamida ("EM 136"), sob a forma de um óleo incolor; IV ν_{max} (nítido) 3300, 1615, 1500 e 1450 cm^{-1}, RMN ^1H (400 MHz); 0,31 (1H, dd, J = 14,0 e 7,8 Hz, H-C.1") 0,88 (3H, s, 18'-CH_3); 0,93 e 0,96 (3H, 2t, J= 7,3 Hz, $N(CH_2)_3CH_3$); 2,77 (1H, d, J = 17,1 Hz, Hβ-C.6'); 2,94 e 2,90 (3H, 2s, N-CH_3); 3,27 (1H, dd, J = 7,7 e 7,5 Hz) e 3,39 (1H, m)(ambos são -N--CH_2-), 4,09 (1H, s, amplo w = 10 Hz, H-C.17'); 6,64 (2H, m, H-C.4' e H-C.2') e 7,11 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-C.1') ppm; MS m/e 537 (M^+, 18%); 519 (M^+ ,-H_2O,56%); 504 (M^+,H_2O-CH_3, 100%); 142 (C_2H_4 $CON(CH_3)C_4H_9^+$, 70%); 114 ($C_4H_9(CH_3)NCO^+$, 50%) e 86 ($C_4H_9(CH_3)N^+$, 33%).

N-n-butil, N-metil-11- (3', 17'β -digidroxi-17'α -etinil--15'β ,16'β -metileno-estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'β -il) undecanamida ("EM 138").

BAD ORIGINAL

Aos hexanos (500 µl) arrefecidos a 0°C, adicionou-se trimetil-silil-acetato (54,6 µl), n-butil de lítio 1,6 M em hexanos (120,4 µl), algumas gotas de THF anidro e, finalmente, adicionou-se lentamente uma solução de ciclopropil cetona em "EM 136" (25,3 mg) em THF anidro (350 µl). A mistura foi agitada durante 75 minutos a 0°C, Após a adição de uma solução saturada de cloreto de amónio (1 ml), a mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com água e uma solução salina saturada, secas sobre sulfato de magnésio e filtradas. O dissolvente foi removido a pressão reduzida. Ao resíduo dissolvido em metanol (900 µl), adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio 5N (70 µl) e a mistura foi submetida a refluxo, durante 30 minutos. Após o arrefecimento, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónia (1 ml), a mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com uma solução salina saturada, secas sobre sulfato de mágnésio e filtradas. O dissolvente orgânico foi removido a uma pressão reduzida.

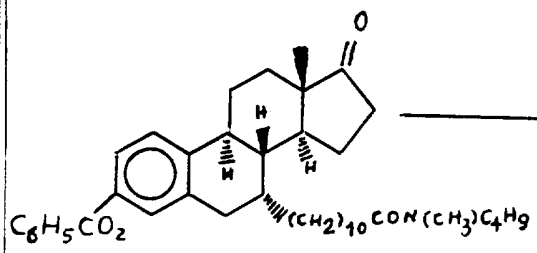
O resíduo foi purificado pela "cromatografia luminosa" em sílica gel (5 g.) .A eluição com uma mistura de hexanos: acetato de etilo (5:5 v/v) originou N-butil, N-metil -11-(3'17'β -dihidroxi-17α -etinil-15'β , 16'β -ciclopropil-estra-1', 3', 5'(10')-trien-7'α -il)undecanamida ("EM 138") (12 mg, 44%), sob a forma de um óleo incolor; $IV\nu_{max}$(nítido) 3590, 3300, 1620, 1600 e 1450

BAD ORIGINAL

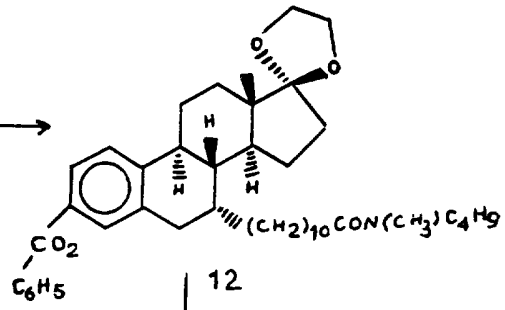
cm^{-1}; RMN ^1H (400 MHz), 0,39 (1H, ddd, J = 14,6 e 7,9 Hz, H-C.1') ; 0,93 e 0,96 (3H, 2t, J = 7,4 e 7,3 Hz, $-N(CH_2)_3-CH_3$) 0,96 (3H,s, 10'-CH_3), 2,70 (1H, s, -O CH); 2,77 (1H,d, J = 16,5 Hz, Hβ-C.3'); 2,84 e 2,90 (3H, s, N-CH_3); 3,27 (1H, dd, J = 7,7 e 7,6 Hz) e 3,38 (1H,m) (ambos são N-CH_2-); 6,42 (1H, m, CH), 6,65 (2H,m, H-C.4' e H-C.2') e 7,12 (1H, d, J = 8,3 Hz, H-C.1') ppm; MS m/e 561 (M^+, 15%); 142 ($C_2H_4CON(CH_3)C_4H_9^+$, 66%); 114 ($C_4H_9(CH_3)CO^+$,53%); 88 (100%) e 86 ($C_4H_9(CH_3)N^+$,35%).

BAD ORIGINAL

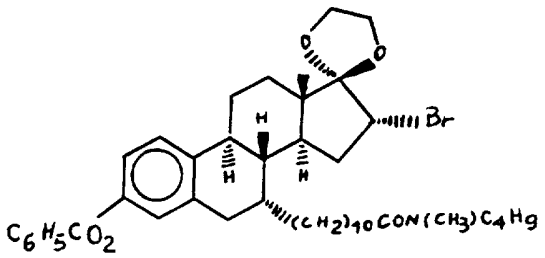
ESQUEMA 3



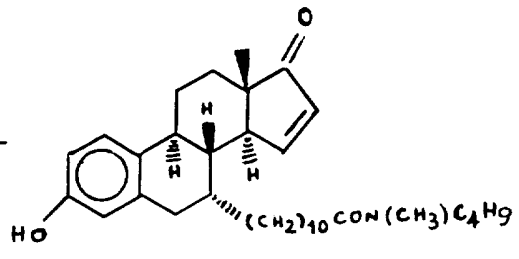
9a



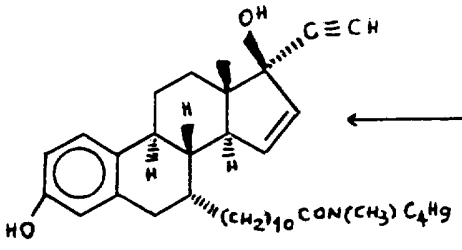
12



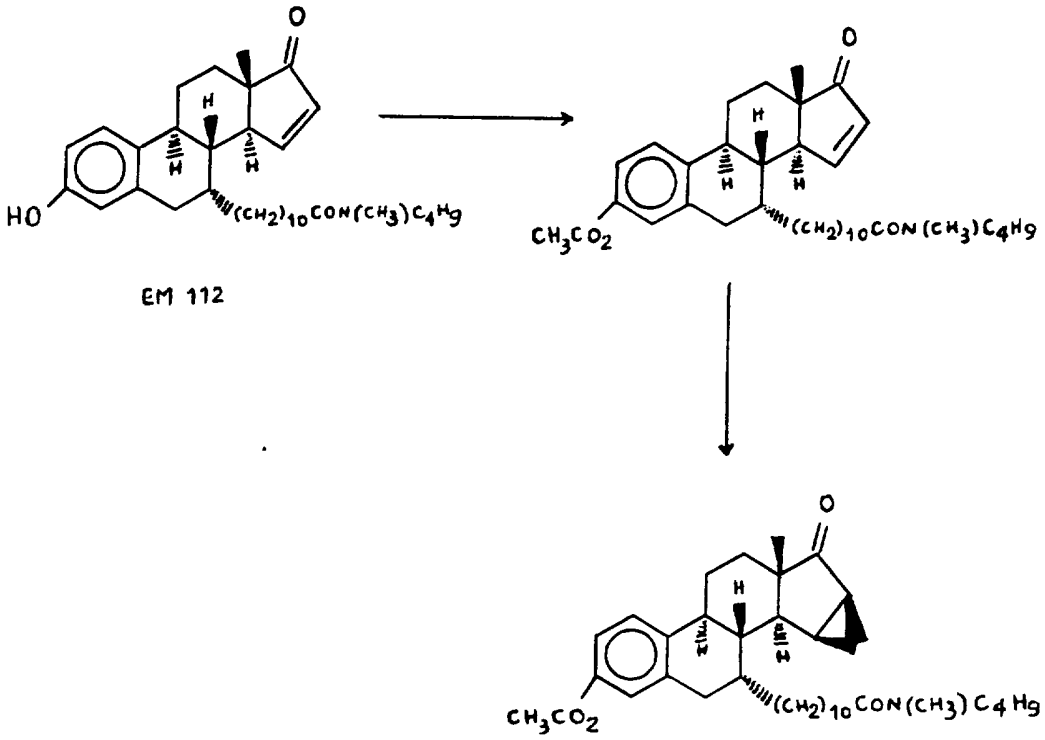
13



EM 112



EM 123



EM 112

EM 136

EM 138

ESTERÓIDES DE 17α-ALQUINILAMIDA

Técnica Geral para a formação de ésteres (ESQUEMA 4 -A

Dissolveu-se ácido brómico, em condições anidras sob uma atmosfera de argónio, em CH_2Cl_2 seco (30 ml), adicionou-se cloreto oxalilo (12 ml) e a reacção foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. E seguida, adicionou-se benzeno seco à mistura e o dissolvente foi evaporado a pressão reduzida (2x) e seco a vácuo. Este produto bruto foi dissolvido em CH_2Cl_2 seco (20 ml) e adicionou-se a 0°C uma solução de 3-metil 3-oxetano-metanol (17 mmol), CH_2Cl_2 (7 ml) e piridina (1,4 ml). A reacção foi mantida a esta temperatura durante 4 a 8 horas. Seguidamente, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2, lavada com $NaHCO_3$ (10%, p/v) e a fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$. Após a remoção do dissolvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (benzeno-acetato de etilo-trietilamina-80:20:1 v/v/v) para se obter éster de bromo.

Éster de 6-bromo hexanoato de 3-metil-3-hidroximetil-oxetano(15)

Liquido amarelo claro (rendimento 91%) IVν (nítido) 2930, 2860, 1725, 1450, 1370, 1160 cm^{-1}; RMN-60 δ ($CDCl_3$) 1,31 (s, 3H); 1,1-2,1 (m, 6H); 2,36 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,36 (t, J = 6 Hz, 2H); 4,13 (s, 2H); 4,41 (AB sistema $\Delta\nu$ = 8,3, J = 6 Hz, 4H).

Éster 3-bromo nonanoato de 3-metil-3-hidroximetil oxetano (16)

Liquido incolor (rendimento 86%) IVν(nítido) 2920, 2840,

BAD ORIGINAL

1725, 1450, 1370, 1150, cm^{-1}; RMN-60δ ($CDCl_3$) 1,31 (s,11H); 1,2-2,2 (m,4H); 2,40 (t,J= 6,0 Hz, 2H); 3,45 (t,J= 6,0 Hz, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,48 (AB-sistema$_{\Delta\nu}$=8,2 J= 6,0 Hz, 4H).

éster 11-bromo undecanoato de 3-metil-3-hidroximetil oxetano (17).

Liquido incolor (rendimento 85%); RMN-60δ ($CDCl_3$) 1,33 (s, 15H); 1,0-2,0 (m,4H); 2,30 (t, J= 6,0 Hz. 2H); 3,35 (t, J=6,0 Hz, 2H); 4,12 (s, 2H); 4,40 (AB-sistema$_{\Delta\nu}$= 8,2, J= 6,0 Hz, 4H).

éster 12-bromo dodecanoatode 3-metil-3-hidroximetil oxetano (18)

Liquido incolor (rendimento 86%);IV$_\nu$ (nítido) 2910, 2840, 1720, 1450, 1370, 1155cm-1; RMN-60δ ($CDCl_3$) 1,30 (s, 17H); 1,1-2,0 (m, 4H); 2,30 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,33 (t, J=6,0 Hz, 2H); 4,11 (s, 2H); 4,40 (AB sistema$_{\Delta\nu}$=8,0 ,J=6,0 Hz 4H);

Técnica Geral para a preparação de orto éster=(Esquema 4-A)

A uma solução de bromo éster (3,4-14,2mmol) em CH_2Cl_2 seco (10-40ml) a 0°C, adicionou-se, com agitação, eterato de trifluoreto de boro destilado (0,85-3,55 mmol). Após 4 horas a 0°C, a mistura reaccional foi temperada pela adição de trietilamina (3,4-14,2 mmol), diluida com dietiléter e filtrada para remoção do complexo de amina-BF_3. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia (hexano-acetato de etilo-trietilamina-80:20:1 v/v/v), para se obter bromo orto ester 1-(5'-bromo pentanil)-4-metil-2,6,7-trioxabiciclo [2.2.2] octano (19).

ORIGINAL

Óleo incolor (rendimento 68%); IV$_{\nu}$(nítido) 2940, 2915, 2855, 1450, 1390, 1050, 980 cm^{-1}; RMN-60 δ ($CDCl_3$) 0,79 (s, 3H), 1,2-2,0 (m, 8H), 3,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); MS m/e (intensidade relativa) 280 (M^+, 0,2); 278 (M^+, 0,2); 250 (8,1); 248 (8,5); 197 (7,2); 195 (7,7); 179 (58); 177 (61); 72 (54); 69 (100).

1-(8'-bromo octanil)-4-metil-2,6,7-trioxabiciclo [2.2.2] octano (20).

Sólido branco amorfo (rendimento 69%); IVν (KBr) 2940, 2900, 2840, 1450, 1390, 1045, 985, 950 cm^{-1}; RMN-60 δ ($CDCl_3$) 0,80 (s, 3H); 1,33 (s, 8H); 1,0-2,1 (m, 6H); 3,40 (t, J= 6,0 Hz, 2H); 3,93 (s, 6H); MS m/e (intensidade relativa) 323 (M^+, 2,1); 321 (M^+, 2,0); 292 (4,4); 290 (5,1); 239 (8,6); 237 (7,1); 221 (34); 219 (33); 69 (71); 55 (100).

1-(10'-bromo decanil)-4-metil-2,6,7-trioxabiciclo [2,2.2] octano (21).

Sólido branco (rendimento 74%); p.f. 51°- 53°C; IVν (KBr) 2940, 2900, 2850, 2830, 1455, 1390, 1055, 985; 955 cm^{-1}; RMN-60 δ ($CDCl_3$) 0,80 (s, 3H); 1,27 (s, 12H); 1,1-2,1 (m, 6H); 3,39 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); MS m/e (intensidade relativa) 350 (M^+, 1,2); 348 (M^+, 1,1); 321 (3,0); 319 (7,6); 269 (7,5); 268(97); 144(37); 55(100).

1-(11'-bromo undecanil)-4-metil-2,6,7-trioxabiciclo [2,2,2] octano (22).

Sólido branco (rendimento 76%); p.f. 47,5°C-48,5°C; IVν (KBr) 2900, 2835, 1460, 1045, 975 cm^{-1}; RMN-60δ($CDCl_3$) 0,79 (s, 3H); 1,25 (s, 14H); 1,1-2,1 (m, 6H); 3,37 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,85 (s, 6H); MS m/e (intensidade rela-

BAD ORIGINAL

tiva) 364(M^+, 3,5); 362 (M^+, 3,4); 334 (13), 332 (13), 289 (15), 263 (85), 261 (97), 114 (51), 55 (100).

4.Preparação de esteróides de 17α-alcinilamida (Esquema 4B)

Técnica Geral para a Reacção de acoplamento

Num balão seco à chama sob uma atmosfera de argónio, dissolveram-se 3,17β-bis tetra-hidropiranil etinil-estradiol 23 (1,5 mmol) sintetizado a partir do etinil estradiol dísponivel comercialmente e di-hidropirano em THF seco (40 ml) e HMPA (6,0 mmol).
A solução foi arrefecida para -78°C e adicionou-se n-BuLi (3,0 mmol). Duas horas depois, adicionou-se o bromo orto éster apropriado 19-22 (6,0 mmol) em THF seco (10 ml) a -78°C. Permitiu-se que a temperatura da mistura atingisse lentamente a temperatura ambiente e foi mantida a esta temperatura durante a noite. Adicionou-se então uma solução salina saturada e a mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ e o dissolvente foi removido a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia (hexano--acetato de etilo-trietilamina (96:4:1 a 50:50:1, v/v/v) para se obter o produto de ligação 24-27, e o esteróide que não reagiu 23 (61, 22, 57%) e uma pequena quantidade de um produto indeterminado.
1-{3', 17'β-bis[(tetra-hidro-2"H-piran-2"il) oxi]estra-1',3',5'(10')-trien-17'α-il}-7-(4'-metil-2', 6', 7'-trioxa-biciclo[2'. 2'. 2']octan-1'-il)-1-heptino (24).
Óleo incolor (rendimento: 15%); IV ν (nítido) 2920, 2855, 2230 w, 1600, 1485 cm^{-1}; RMN-60 δ ($CDCl_3$) 0,75 (s,3H); 0,88 (s, 3H); 2,80 (m, 2H); 3,2-4,1 (m, 4H); 3,80 (s,6H); 4,9-5,3 (m, 1H); 5,34 (s, 1H); 6,75 (m,2H); 7,19 (d,J= 8,0 Hz, 1H) MS m/e (intensidade relativa) 579 (M^+-DHP,

BAD ORIGINAL

4,0), 564 (1,1), 494 (12), 477 (12), 374 (13), 85 (100).

1-{3', 17'β bis[(tetra-hidro-2"H-piran-2"il) oxi]estra--1', 3', 5'(10')-trien-17'α-il}-10-(4'metil-2'. 6'.7'. -trioxabiciclo[2'. 2'. 2'] octan-1'-il)-1-decino (25). Óleo incolor (rendimento 15%); IV_{ν}(nítido) 2915, 2850, 2210 W, 1600, 1485 cm^{-1}; RMN-200δ($CDCl_3$) 0,79 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,24 (t, J=6,6 Hz, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,89 (s, 6H); 3,95 (m, 2H); 4,98 e 5,19 (2s, 1H); 5,39 (s, 1H); 6,78 (d, J=2,6 Hz, 1H); 6,84 (dd, J_1=2,6 Hz,e J_2=8,4 Hz, 1H); 7,22 (d, J=8,4 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 620 (M^+, -DHP, 4,8) 535 (13), 518 (8,9), 85 (100).

1-{3', 17β-bis[(tetra-hidro-2"H-piren-2"-il) oxi] estra 1', 3', 5'(10')-trien-17'α-il}-12(4' metil-2',6',7'-trioxabiciclo [2'.2'.2'] octan-1'-il)-1-dodecino (26). Óleo incolor viscoso (rendimento 42%);IV_{ν}(nítido) 2920, 2850, 2210 vw, 1600, 1485 cm^{-1}; RMN-200δ($CDCl_3$) 0,79 (s,3H) 0,90 (s, 3H); 2,25 (t,J=6,6 Hz, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,89 (s, 6H); 3,95 (m, 2H); 5,0 e 5,2 (2s, 1H); 5,39 (s, 1H); 6,78 (d, J=2,6 Hz, 1H); 6,84 (dd, J_1=2,6 Hz e J_2=8,4 Hz, 1H); 7,21 (d,J=8,4 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 649 (M^+,-DHP, 6,1); 634 (0,7); 564 (22); 547 (16); 85 (100).

1-{3' 17'β-bis[(tetra-hidro-2"H-piran-2" il)oxi]estra--1', 3', 5' (10')-trien-1-17'α-il}-13-(4'-metil-2',6', 7'-trioxabiciclo[2',2',2'] octan-1'il)-1-trida cino (27). Óleo incolor viscoso (rendimento 35%); IV_{ν}(nítido) 2915, 2850, 2290, vw, 1600, 1490cm^{-1}; RMN-200δ($CDCl_3$) 0,80 (s, 3 H); 0,90 (0,3H); 2,25 (t, J=6,6 Hz, 2H); 2,83 (m, 2H);

3,53 (m, 2H); 3,89 (s, 6H); 3,95 (m, 2H); 5,0 e 5,2 (2s, 1H) 5,39 (s, 1H); 6,70 (d, J = 2,2 hz, 1H) 6,84 (dd, J_1 = 2,6 e J_2= 8,4 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Técnica Geral para a hidrólise do Orto éster e di - THP

O produto com orto éster e o grupo di-THP (0,22-0,63 mmol) foi dissolvido em MeOH (80-120 ml) e adicionou-se ácido p-tolueno-sulfónico (0,17 - 0,23 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 a 3 horas. Em seguida, adicionou-se água, o MeOH foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etilo. Após a evaporação do dissolvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano-acetato de etilo /5:5 v/v), para se obter o composto éster com o grupo hidroxilo livre.

Éster 8-(3', 17β-dihidroxi estra-1', 3', 5' (10')-trien-17α-il)-7-octinoato de 2', 2' -di-hidroximetil propanol (28). Óleo viscoso incolor (Rendimento 70%): IVν (película) 3340, 2910, 2850, 1710, 1600, 1485 cm^{-1}; RMN 200δ ($CDCl_3$) 0,73 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 2,27 (t, J= 6,4 Hz, 2H) 2,38 (t, J= 7,1 Hz, 2H); 2,81 (m, 2H); 3,54 (s, amplo 4H); 4,17 (s, 2H); 4,37 (s, 1H); 6,56 (d, J= 2,6 Hz, 1H); 6,63 (dd, J_1= 2,6 Hz e J_3= 8,4 Hz, 1H); 7,17 (d, J= 8,4 Hz 1H); MS m/e (intensidade relativa) 512 (M^+,14); 494 (97); 479 (17); 466 (11); 270 (48); 159 (100).

Éster 11-(3', 17'β -di-hidroxi estra - 1', 3', 5' (10')--trien-17'α -il)-10-undecinoato de 2', 2'-dihidroximetil propanol (29).Óleo viscoso incolor (Rendimento 61%); IVν (nítido) 3360, 2910, 2840, 2210 vw, 1710, 1600, 1485, cm^{-1};

BAD ORIGINAL

RMN -200 ($CDCl_3$)δ 0,84 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 2,24 (t, J= 7,0 Hz, 4H); 2,79 (m, 2H); 3,34 (s amplo, 2H); 3,56 (s amplo,4H); 4,13 (s, 2H); 6,57 (s_{app}, 1H); 6,63 (dd, J_1= 2,6Hz e J_2= 8,4 Hz, 1H); 7,14 (d,J = 8,4 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 554 (M^+, 5,0); 536 (57); 520 (10); 507 (7,6); 435 (14); 419 (20); 270 (30); 160 (35); 133 (100).

Éster 13-(3', 17β-di-hidroxi estra - 1', 3', 5' (10')--trien-17'α-il)-12-tridecinoato de 2', 2'-di-hidroximetil propanol (30). Óleo incolor viscoso (Rendimento 78%); IV$_\nu$ (película) 3360, 2915, 2840, 1710, 1600, 1490 cm^{-1}; RMN -200δ ($CDCl_3$) 0,83 (s,6H); 2,25 (m, 4H); 2,78 (m, 2H) ; 3,53 (s, amplo, 4H); 4,09 (s, 2H); 6,6 (m, 2H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 502 (M^+, 1,0); 503 (30); 540 (5,7); 535 (3,5); 463 (5,7); 446 (13); 270 (44); 160 (57); 133 (50); 55 (100).

Éster 14-(3', 17'β-di-hidroxi estra -1', 3', 5' (10')-trien -17'α -il)-13-tetradecinoato de 2', 2' -di-hidroximetil propanol(31). Óleo viscoso incolor (Rendimento 83%); IV$_\nu$ (película) 3360, 2910, 2840, 2220 vw, 1710,1605, 1490 cm^{-1} RMN-200δ ($CDCl_3$) 0,85 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 2,25 (t, J= 6,6 Hz,2H); 2,33 (t, J = 7,1 Hz,2H); 2,80 (m, 2H); 2,9 (m, 2H) 3,50 (s amplo, 4H); 4,20 (s, 2H); 5,72 (s, 1H); 6,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,62 (dd, J_1= 2,6 Hz e J_2= 8,4 Hz, 1H); 7,15 (d, J=8,8 Hz, 1H).

<u>Técnica Geral para a hidrólise de éster seguida da Produção de Amida</u>

Numa solução de éster (0,14-0,43 mmol) em MeOH (12 - 50 ml) adicionou-se uma solução aquosa de KOH 10% (p/v) (6-25 ml)

BAD ORIGINAL

e a mistura foi submetida a refluxo sob uma atmosfera de argónio, durante 24 horas. Em seguida, adicionou-se água e o MeOH foi evaporado a pressão reduzida. A solução resultante foi acidificada com HCl e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, solução salina saturada e seca sobre $MgSO_4$. O ácido carbonílico bruto foi dissolvido sem prévia purificação (a banda do ácido IV a 1700 e 2400-3600 cm^{-1}) em CH_2Cl_2 seco (20-70ml) e tributilamina (0,58 - 2,04 mmol). A mistura foi arrefecida a 10°C, adicionou-se cloroformato de isobutilo (0,60-2,41 mmol) e permitiu-se que a reacção decorresse durante 30 minutos. Neste momento, adicionou-se em excesso N-metil-butilamina (4,2 - 16,0 mmol) e o banho de arrefecimento foi removido. Duas horas depois, adicionou-se CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com HCl (1N) e seca sobre $MgSO_4$. O dissolvente foi removido e a amida bruto foi purificado por cromatografia em coluna(hexano-acetato de etilo - 7:3 v/v.

N-butil, N-metil-3- [3'-(i-butiloxi carbonilomi)-17β-hidroxi estra-1', 3', 5' (10') -trien-17α il] -7-octinamida (32).Óleo incolor (rendimento 79%);IVν (KBr) 3380, 2920, 2850, 1745, 1620 cm^{-1}; RMN-200σ ($CDCl_3$) 0,87 (s, 3H); 0,91 e 0,94 (2t, J= 7,3 Hz, 3H); 1,00 (d, J= 6,6 Hz, 6H); 2,05 (m, 2H); 2,30 e 2,81 (2s, 3H); 3,22 e 3,33 (2t, J= 7,5 Hz, 2H); 4,2 (d, J= 7,0 Hz, 2H); 6,80 (d, J= 2,6 Hz, 1H); 6,83 (dd, J_1= 2,6 Hz e J_2= 8,4 Hz,1H); 7,29 (d, J= 8,4 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 579 (M^+, 12); 561 (26); 546 (11); 461 (5,7); 447 (3,7); 270 (94); 57 (100). EMAR M^+ calculado para $C_{36}H_{53}O_5N$: 579.3923 resultados experimentais 579.3970

N-butil, N-metil-11- [3'-(i-butiloxi carbonilomi)-17'β-hidroxi estra- 1', 3', 5' (10')-trien-17'α il] -10-unde-

BAD ORIGINAL

cinamida (33): Óleo incolor (rendimento 57%); IV$_\nu$ (nítido) 3370, 2910, 2840, 1745, 1620 cm^{-1}; RMN-200 δ ($CDCl_3$) 0,97 (s, 3H); 0,92 e 0,95 (2t, J= 6,6 Hz, 3H); 1,00 (d, J=7,0 Hz, 6H); 2,06 (m, 2H); 2,90 e 2,94 (2s, 3H); 3,24 e 3,35 (2t, J= 7,3 Hz 2H); 4,03 (d, J= 6,6 Hz 2H); 6,00 (d, J= 2,6 Hz, 1H); 6,93 (dd, J_1= 2,6 Hz, e J_2= 8,8 Hz, 1H); 7,30 (d, J= 8,1 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 621 (M^+, 2,1); 606 (2,4); 602 (6,2); 212 (43); 199 (60); 142 (66); 114 (100).

N-buti, Nmetil,-13-[3'-(i-butiloxi e isobutiloxi)-17'β-hidroxi estra -1', 3', 5' (10')-trien-17'α-il] -12-tridecinamida (34). Óleo incolor (rendimento 89%); IV$_\nu$ (nítido) 3370, 2920, 2840, 1745, 1620 cm^{-1}; RMN-200 δ ($CDCl_3$) 0,97 (s, 3H); 0,92 e 0,95 (2t, J= 7,0 Hz,3H); 1,00 (d, J= 7,0 Hz, 6H); 2,06 (m, 2H); 2,90 e 2,96 (2s, 3H); 3,25 e 3,35 (2t, J= 7,4 Hz, 2H); 4,02 (d, J= 6,6 Hz, 2H); 6,00 (d, J= 2,2 Hz, 1H); 6,93 (dd, J_1= 2,6 Hz, e J_2= 8,4 Hz, 1H); 7,30 (d, J=8,8 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 649 (M^+, 20); 633 (15); 631 (10); 616 (8,2); 601 (15); 516 (5,6); 270 (95); 57 (100); EMS M^+ calculado para $C_{41}H_{63}O_5N$: 649.4706 resultados experimentais 649.4643

N-butil, N-metil-14[3'-(i-butiloxi e isobutiloxi)-17'β-hidroxi estra-1', 3', 5' (10')-trien-17'α-il] -13-tetradecinamida (35). Óleo incolor (Rendimento 83%); IV$_\nu$ (nítido) 3380, 2910, 2840, 1750, 1625 cm^{-1} ; RMN-200δ ($CDCl_3$) 0,97 (s, 3H); 0,92 e 0,95 (2t, J= 7,0 Hz, 3H); 1,00 (d, J= 6,6 Hz, 6H); 2,85 (m, 2H); 2,91 e 2,96 (2s, 3H); 3,25 e 3,36 (2t, J= 7,4 Hz, 2H); 4,03(d, J= 6,6 Hz, 2H); 6,00 (d, J= 2,6 Hz, 1H); 6,93 (dd, J_1= 2,9 Hz, e J_2= 8,4 Hz, 1H); 7,30 (d, J= 8,8 Hz, 1H); MS m/e .....(intensidades relativas)

BAD ORIGINAL

Hidrólise do Carbonato

A hidrólise dos compostos de carbonato 32-35 foi realizada da seguinte maneira: os derivados de carbonato foram dissolvidos em metanol (10ml), adicionou-se K_2CO_3 (1%: p/v) em metanol aquoso (25:75 v/v) (10ml)e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi acidificada com HCL (1N) e MeOH foi evaporado a vácuo. O resíduo foi extraído com acetato de etilo e a fase orgânica foi seca, evaporada e purificada por meio de cromatografia em coluna (hexano-acetato de etilo 6,5 : 3,5 v/v).

N-butil, N-metil-8-[3', 17'β-dihidroxi estra-1', 3', 5'(10')-trien-17'α-il]-7-octinamida ("EM 157").Purificado por cromatografia em coluna (hexano-acetato de etilo 4:6 v/v).

Sólido branco amorfo (rendimento 88%)IV_ν(película) 3280, 2910, 2840, 1610cm^{-1}; RMN-200δ($CDCl_3$) 0,87 (s, 3H); 0,91 e 0,94 (2t, J= 7,0 Hz, 3H); 2,80 (m, 2H); 2,90 e 2,92 (2s, 3H); 3,22 e 3,34 (2t, J= 7,3 Hz, 3H); 5,22 (s, 1H); 6,57 (d, J=2,9 Hz, 1H); 6,64 (dd, J_1=2,6 Hz e J_2=8,4 Hz, 1H); 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 479 (M^+, 11); 462 (18); 460 (38); 446 (18); 270 (30); 114 (56); 88 (67); 44 (100); EMS M^+ calculado para $C_{31}H_{45}O_3N$: 479,3399; resultados experimentais :479,3369.

N-butil, N-metil-11-[3', 17'β-dihidroxi estra- 1',3', 5'(10')-trien-17'α-il)-10-undecinamida ("EM 183").Purificada por cromatografia em coluna (hexano-acetato de etilo 4:6 v/v).

Sólido branco amorfo (rendimento 83%):IV_ν(KBr)3300, 2910, 2840, 1610cm^{-1};RMN-200δ($CDCl_3$)0,87 (s,3H); 0,93 e 0,95 (2t,

J = 7,0 Hz, 3H); 2,00 (a, 2H); (a, 2H); 2,21 e 2,24 (2s, 3H); 3,23 e 3,25 (2t, J = 7,3 Hz, 2H); 5,30 (s, 1H); 6,57 (d, J= =2,6 Hz, 1H); 6,64 (dd, J_1 = 2,6 Hz e J_2 = 8,4 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H); MS m/e(intensidade relativa) 521 (M^+, 4.4), 505 (10), 502 (13), 502 (26), 489 (7,7); 487 (8,7); 270 (20); 114 (55); 98 (42); 44 (100).

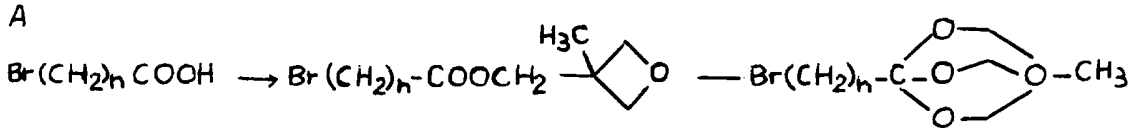
N-butil, N-acetil-13-[3'- 17'β-di-hidroxi estra-1',3',5'(10)--trien-17'α-il]-12-tridecinamida ("EM 163"). Purificada por cromatografia em coluna (hexano acetato de etilo: 7:3 v/v). Sólido branco amorfo (rendimento 90%): IVν(película) 3330, 2210, 2040, 1610 cm^{-1}; RMN-200$\mathcal{J}$ ($CDCl_3$) 0,88 (s, 3H); 0,93 e 0,95 (2t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,00 (a, 2H); 2,23 e 2,27 (2s, 3H); 3,25 e 3,28 (2t, J = 7,5 Hz, 2H);6,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,69 (dd, J_1 = 2,6 Hz e J_2 = 8,6 Hz, 1H); 6,87 (s, 1H);7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H); MS m/e (intensidade relativa) 549 (M^+, 8,7); 532 (17); 530 (23); 516 (12); 270 (30); 114 (35); 98 (45); 44 (100); MS M^+ calculado para $C_{36}H_{55}O_3N$: 549.4182, resultados experimentais: 549.4271.

N-butil, N-acetil-13-[3', 17'β-di-hidroxi estra-1',3',5' (10)--trien-17'α-il]-13-tetradecinamida ("EM 196"). Purificada por cromatografia em coluna (hexano-acetato de etilo: 6,4 v/v). Sólido branco amorfo (rendimento 93%) IVν(película) 3280, 2210, 2040, 1615 cm^{-1}; RMN-200$\mathcal{J}$ ($CDCl_3$) 0,89 (s, 3H); 0,94 e 0,95 (2t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,00 (a, 2H); 2,25 e 2,28 (2s, 3H); 3,26 e 3,29 (2t, J = 7,3 Hz, 2H); 6,61 (d, J = = 2,2 Hz, 1H); 6,70 (dd, J_1 = 2,6 Hz e J_2 = 8,4 Hz, 1H); 7, 13 (a, 2H: hidrogênio aromático e fenólico).

BAD ORIGINAL

ESQUEMA 4

A

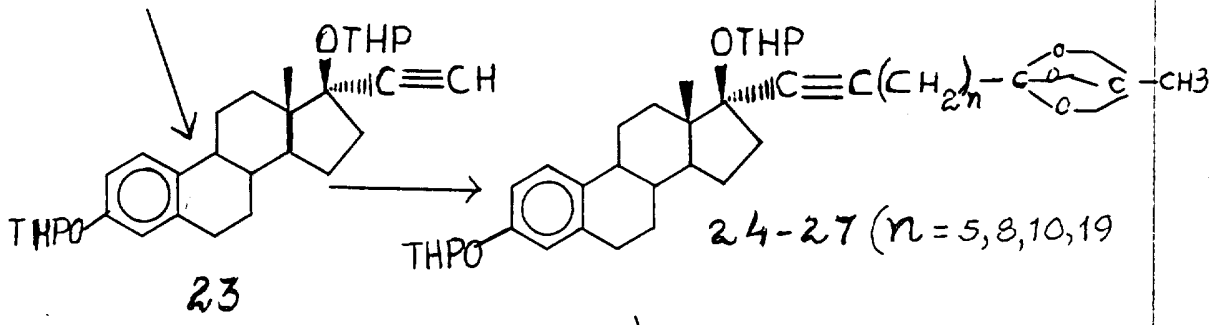


15-18 (n = 5,8,10,11)

19-22 (n = 5,8,10,11)

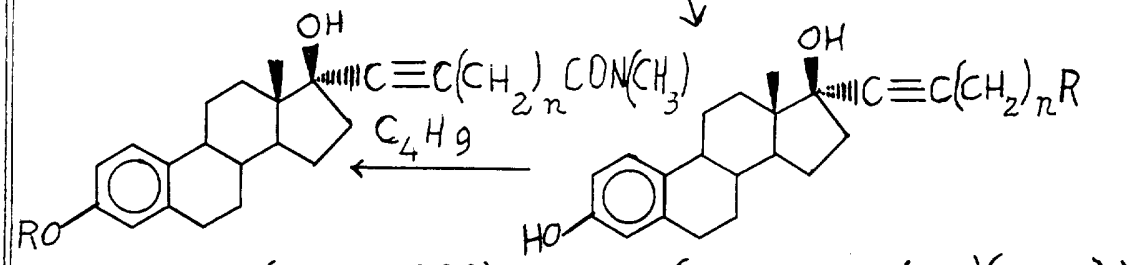
B

ETINIL ESTRADIOL



23

24-27 (n = 5,8,10,19



32-35 (R=1-BuOCO)

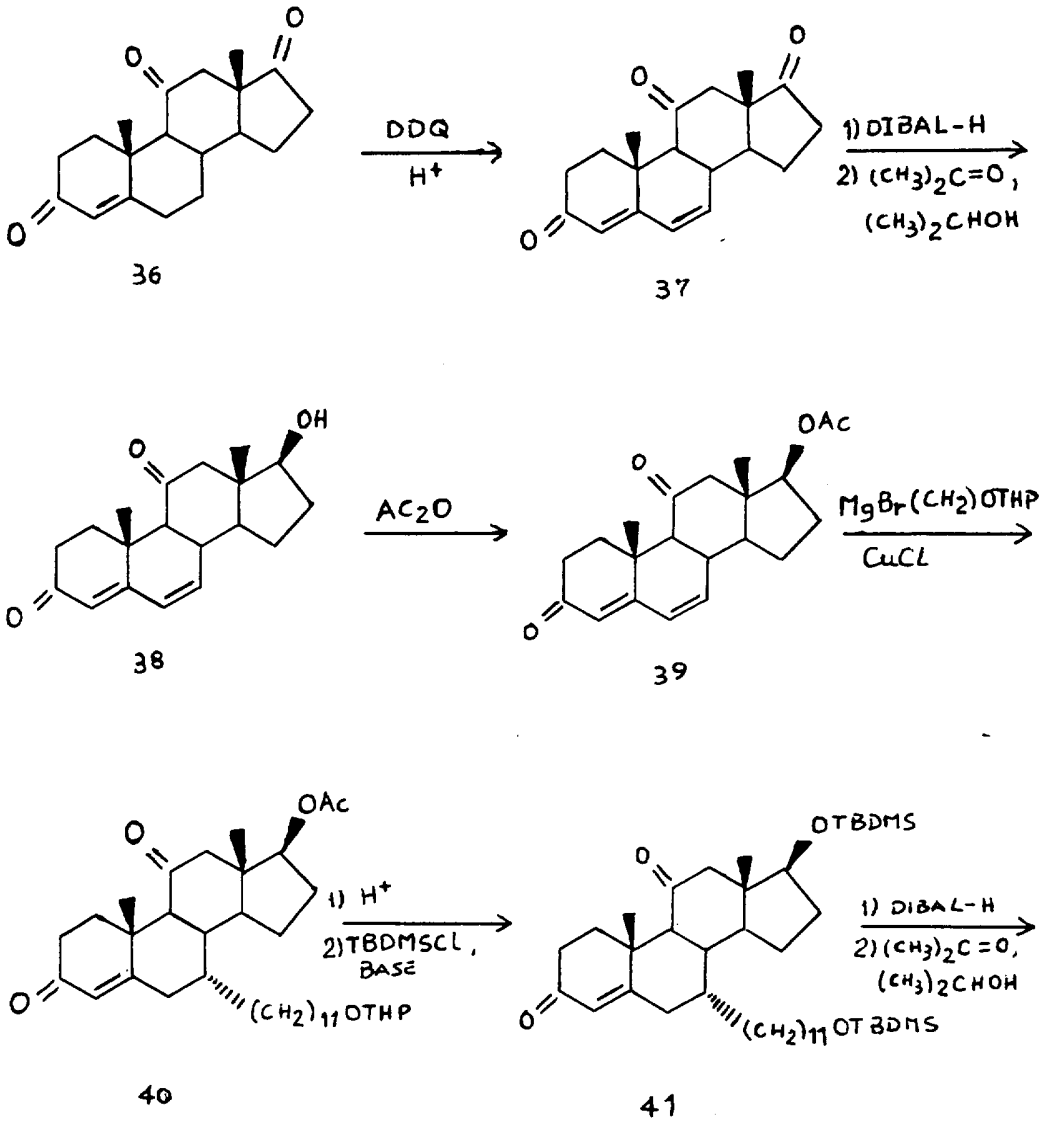
28-31 (R=COOCH2C(CH3)(CH2OH)2)

(n= 5,8,10,11)

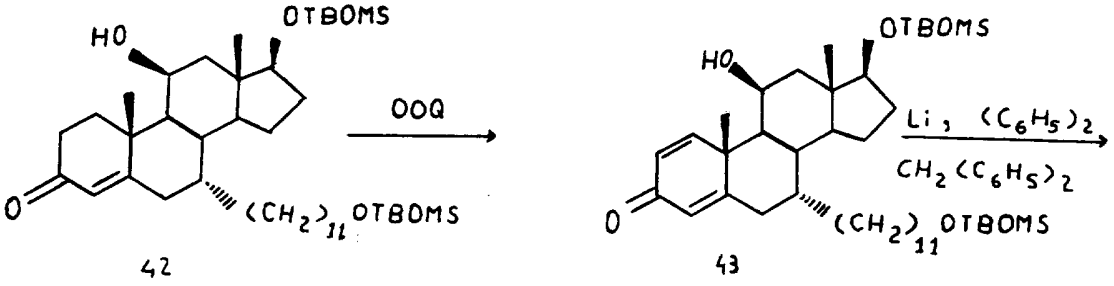
EM 157 n = 5
EM 183 n = 8
EM 163 n = 10
EM 196 n = 11

Exemplo 6

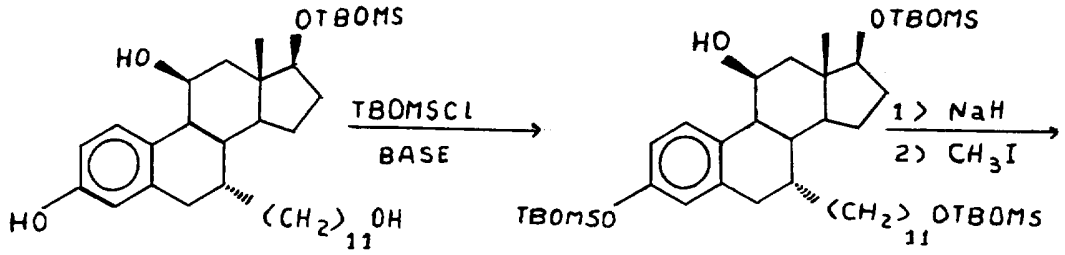
N-n-butil, N-metil-(3'-17'β -dihidroxi-11'β -methoxi estra 1', 3', 5' (10')-trien 7'α -il) undecanamida ("EM 111")e seus derivados 17β -etinil ("EM 121")



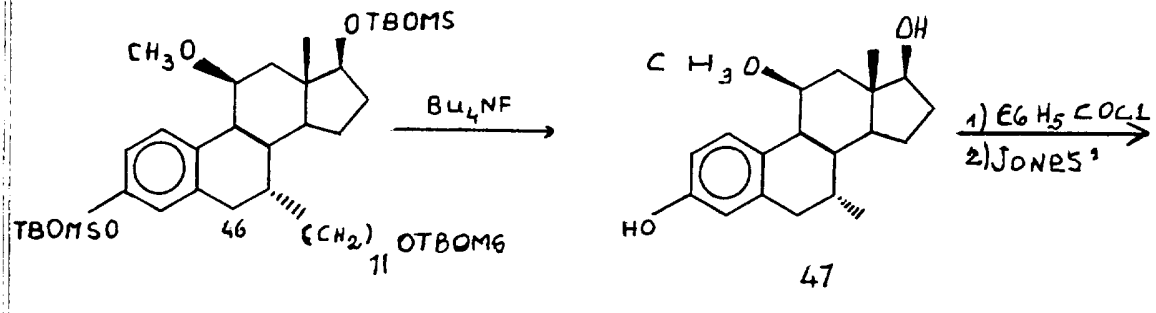
36 37 38 39 40 41



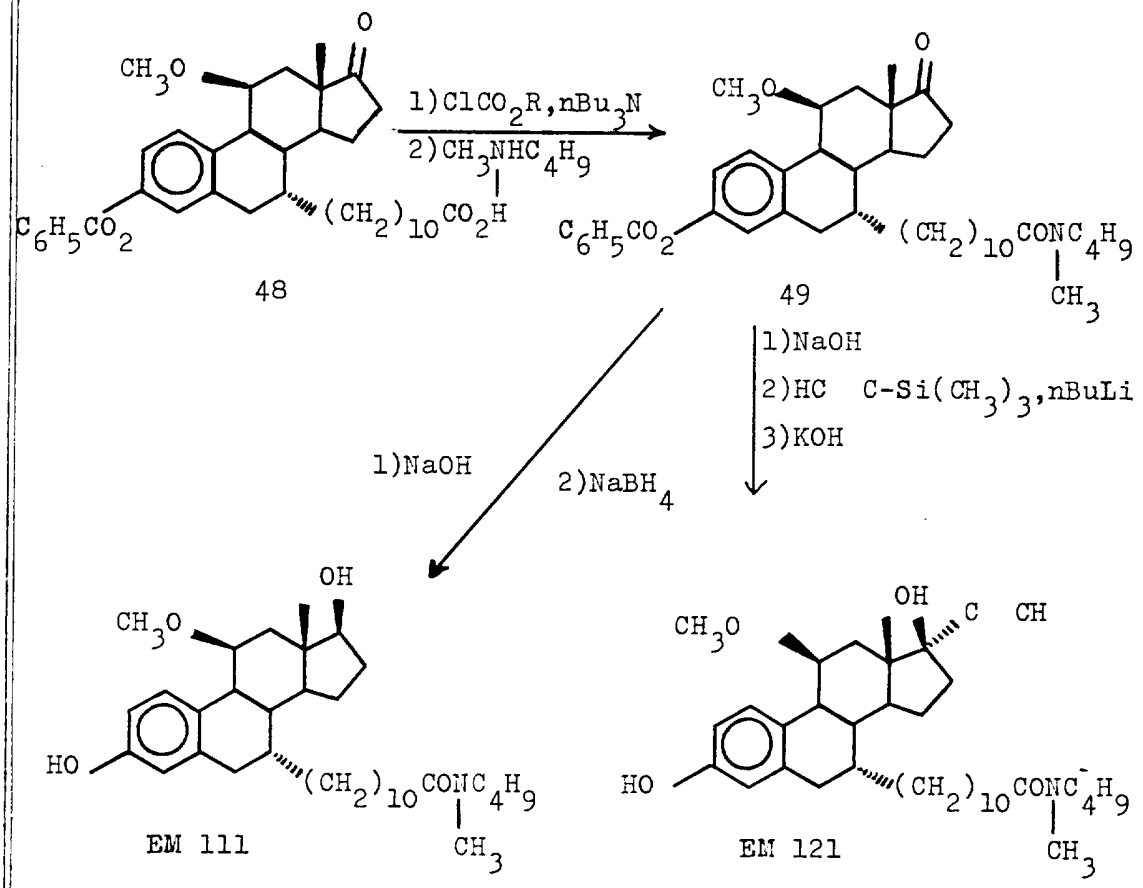
42 43



44 45



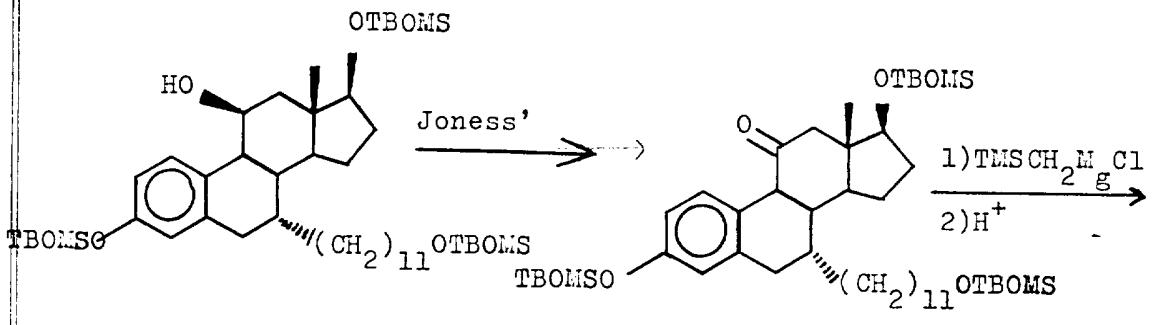
46 47


1)ClCO2R,nBu3N
2)CH3NHC4H9
48
49
1)NaOH
2)HC C-Si(CH3)3,nBuLi
3)KOH
1)NaOH
2)NaBH4
EM 111
EM 121

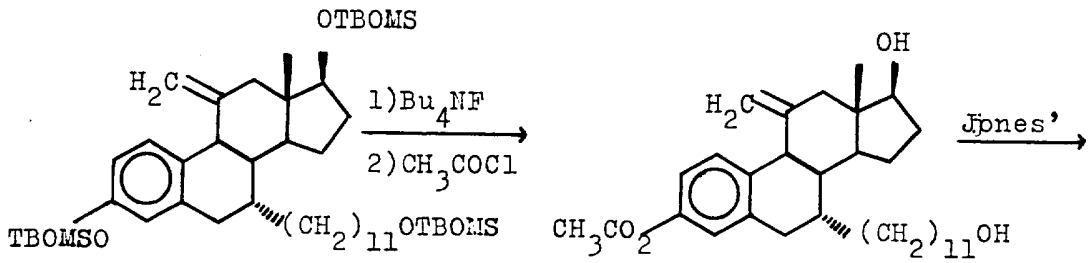
Exemplo 6 A

Derivados de 11β-clorometilo

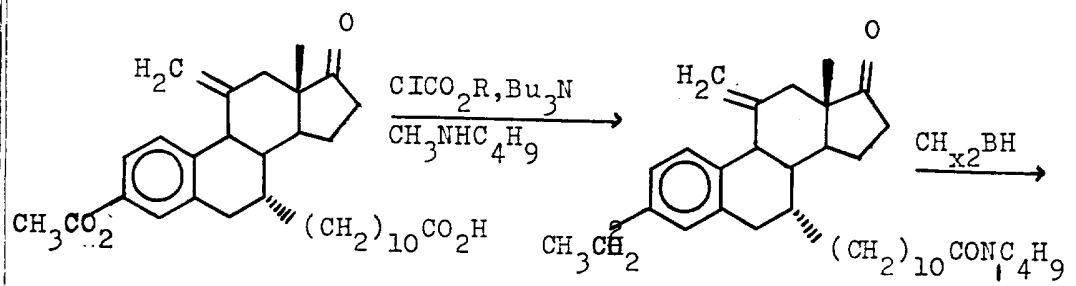
N-N-butil, n-metil, (11β-clorometil-3',17'β-dihidroxi-estra-1',3',5'(10')-trien-7'α-il)undecanamida (56) e seus derivados 17α-etinilo (50)



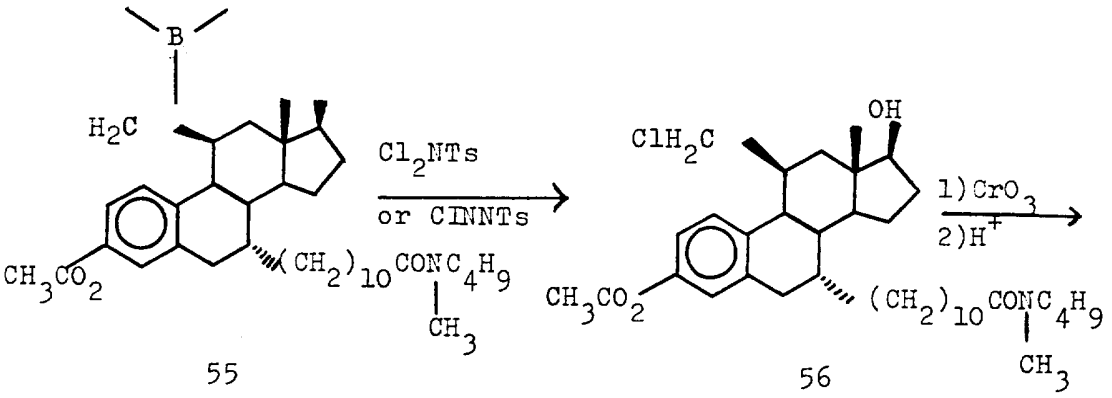
45 50


OTBOMS
H_2C
1)Bu_4NF
2)CH_3COCl
TBOMSO
$(CH_2)_{11}OTBOMS$
OH
H_2C
Jones'
CH_3CO_2
$(CH_2)_{11}OH$

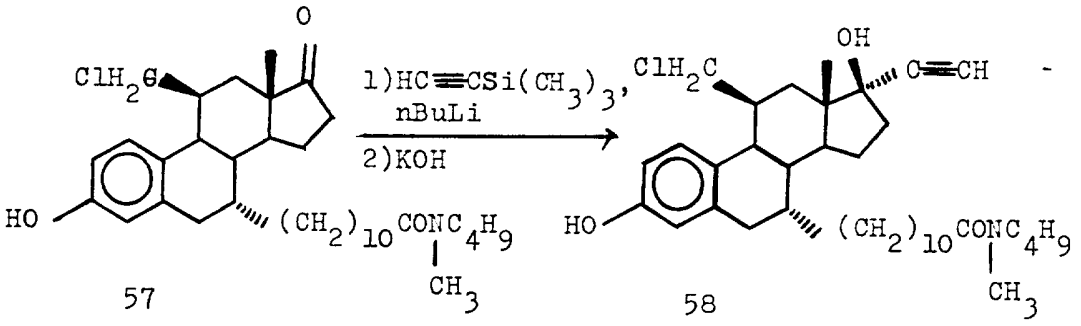
51 52


O
H_2C
$ClCO_2R,Bu_3N$
$CH_3NHC_4H_9$
CH_3CO_2
$(CH_2)_{10}CO_2H$
O
H_2C
$CH_{x2}BH$
CH_3CH_2
$(CH_2)_{10}CONC_4H_9$
CH_3

53 54


B
H2C
CH3CO2
(CH2)10CONC4H9
CH3
Cl2NTs
or ClNNTs
ClH2C
OH
1)CrO3
2)H+

55 56

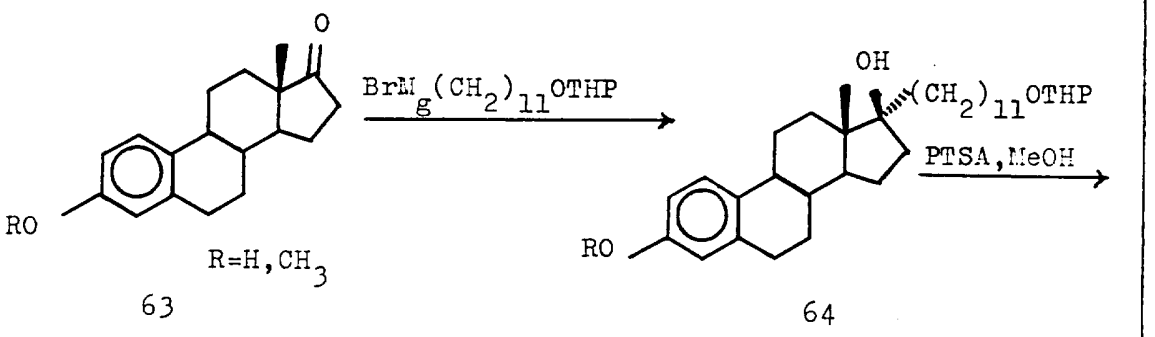

O
ClH2C
HO
(CH2)10CONC4H9
CH3
1)HC≡CSi(CH3)3,
nBuLi
2)KOH
OH
C≡CH

57 58

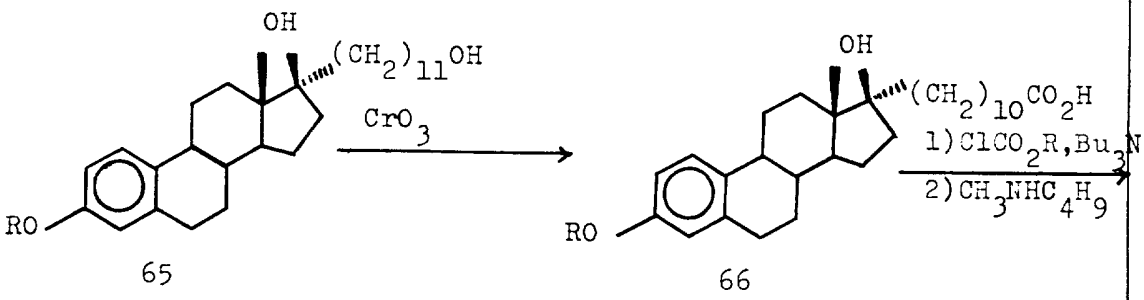
Exemplo 7

Compostos com uma cadeia lateral alifática na posição 17α.

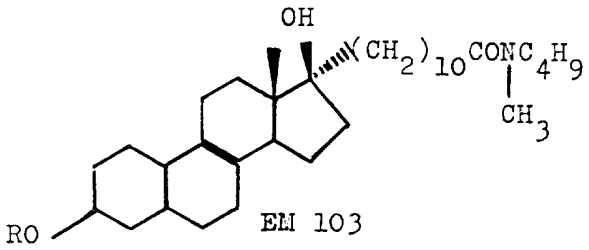
N-n-butil, n-metil, 17'β-hidroxi-3'-metoxi-estra-1',3',5',(10')-trien-17α'α-il)undecanamida ("EM 103").



63 64



65 66

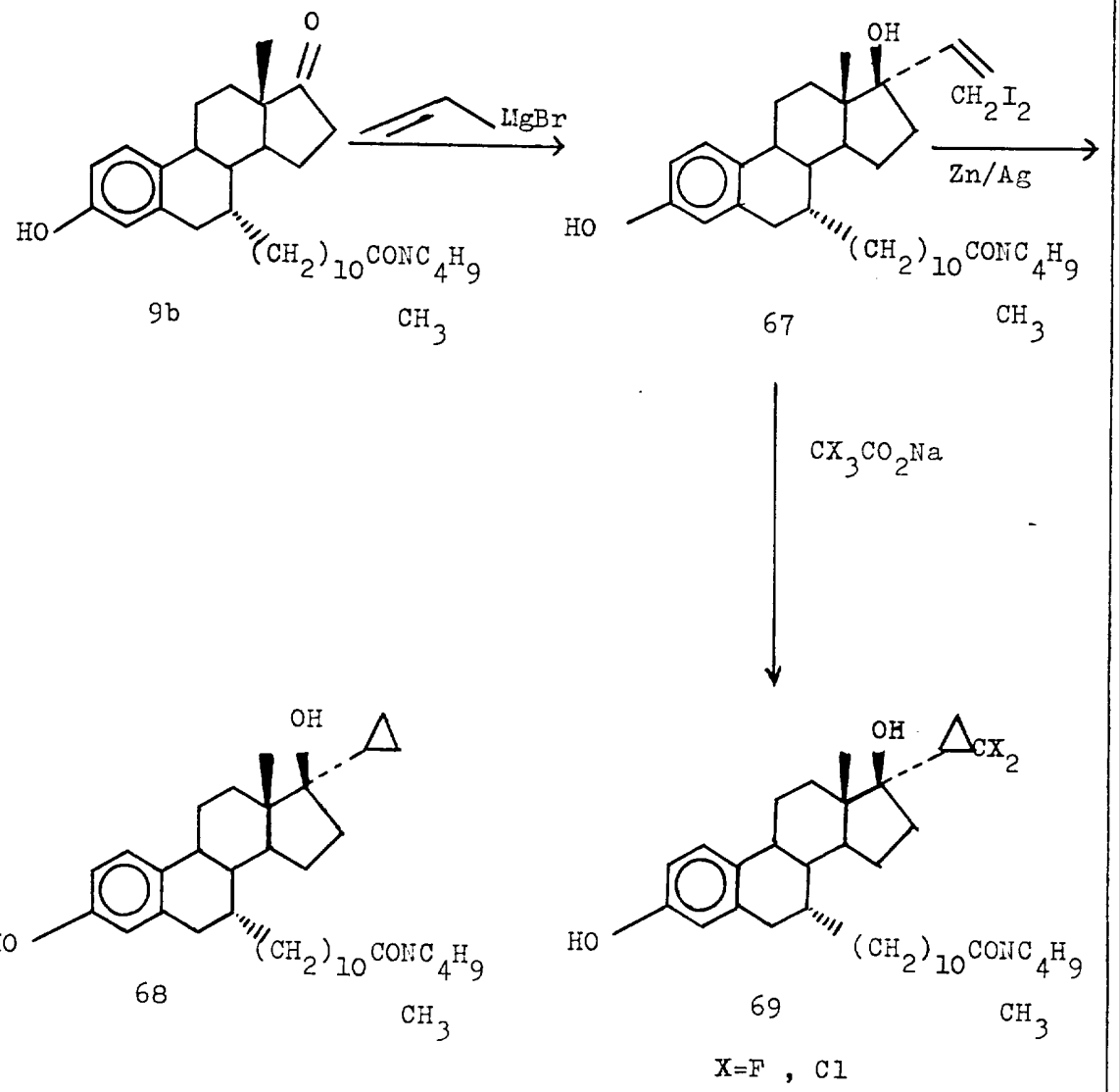


EM 103

Exemplo 8

Derivados de 17 α-ciclopropil

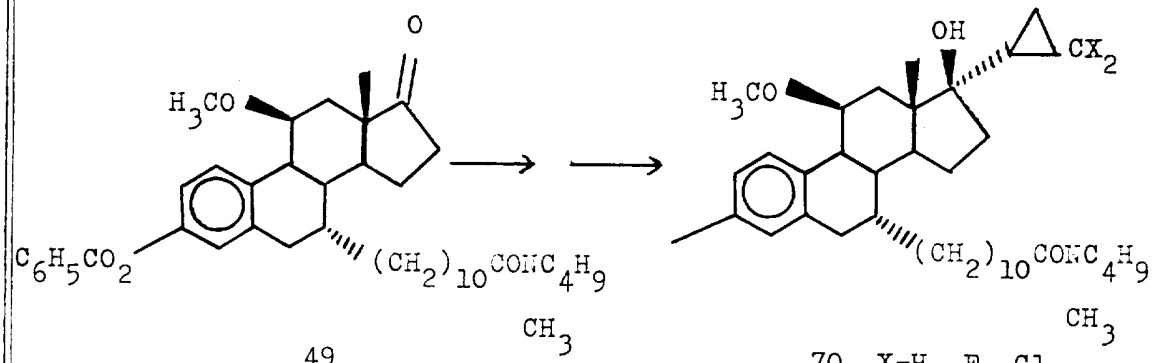
N-n-butil, N-metil-(17'α-ciclopropil-3', 17β-dihidroxi estra-1',3',5'(10)-trien-7'α-il)undecanamida (68) e seus derivados de 17'α-cloro-ciclopropilo e 17'α-flúor-ciclopropilo (69)



Exemplo 9

N-n-butil, N-metil-(17' -ciclopropilo-3', 17 -dihidroxi-11- -metoxi estra 1', 3', 5' (10') -trien-7' -il)undecanamida (70 X = H) e seus derivados de 17' -cloro-ciclopropilo e 17' -fluor-ciclopropilo (70, X = F, Cl).

O mesmo Exemplo que o Exemplo 8 com o composto 49 como material de iniciação.



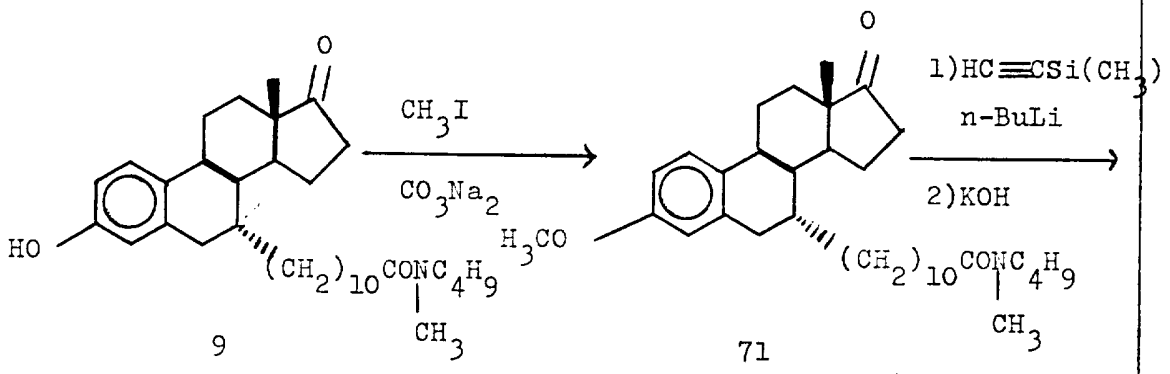
49

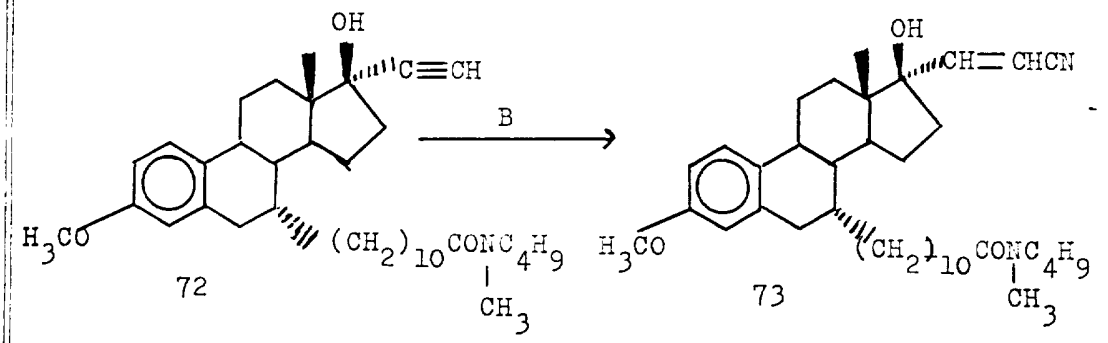
70 X=H, F, Cl

Exemplo 10

Derivados de 17α-cianovinilo

N-n-butil, N-metil-(17'α-ciclopropil-3', 17β-dihidroxi 11β-metoxi estra 1', 3',5', (10)-trien-7'α-il)undecanamida (73).





1)MeLi, CO_2

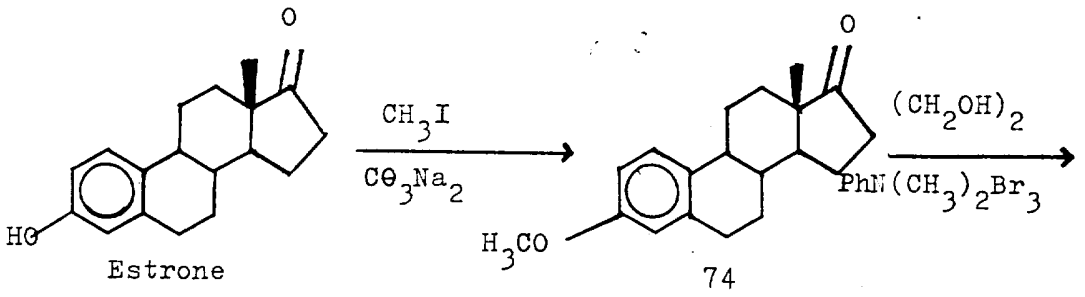
2)NH_3

3)$NaBH_4$-pir

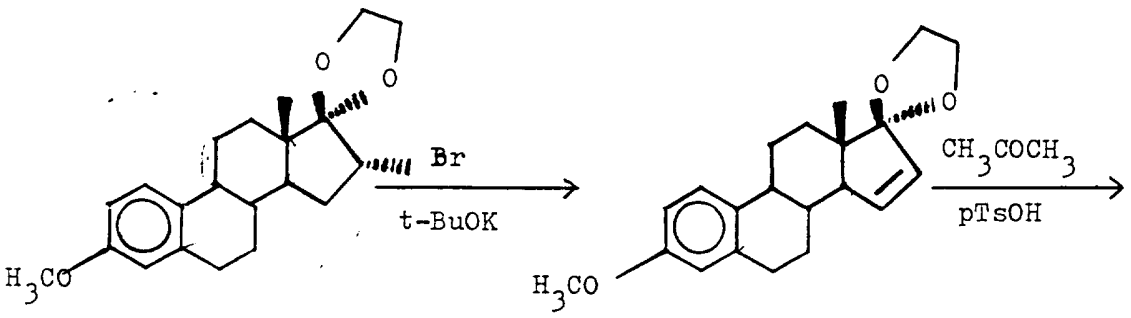
4)H_2, Lindlar cat.

Exemplo 11

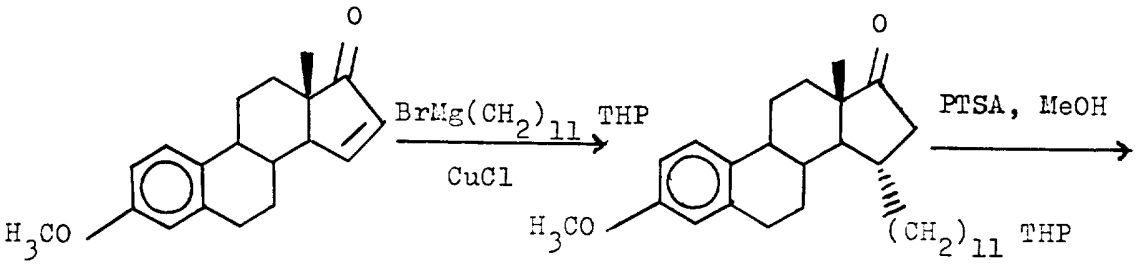
Compostos com a cadeia lateral alifática na posição 15α. N-n-butil, N-metil-(3'-17β-dihidroxi 17'β-etinil estra 1',3',5'-(10)-trien-15'α-il)undecanamida ("Z: 108").



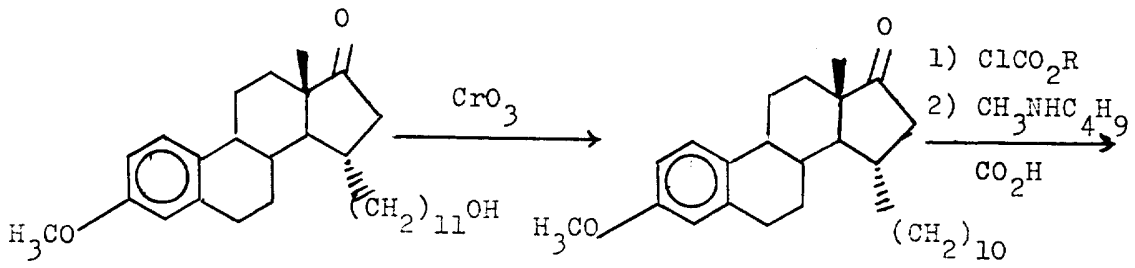
Estrone 74



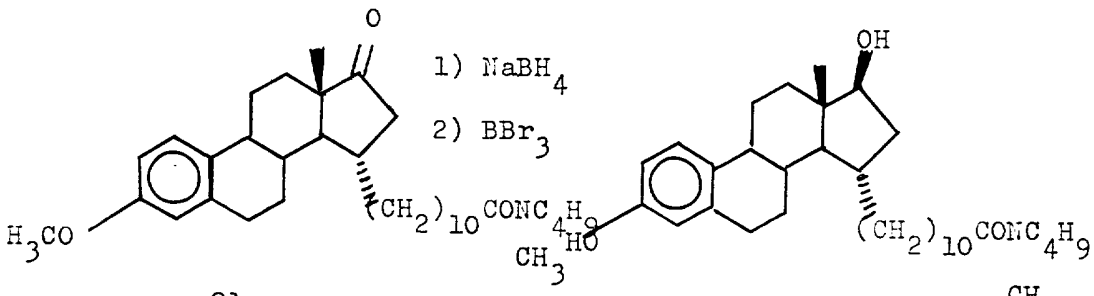
75 76


O
H_3CO
$BrMg(CH_2)_{11}$ THP
CuCl
O
H_3CO
$(CH_2)_{11}$ THP
PTSA, MeOH

77 78


O
H_3CO
$(CH_2)_{11}OH$
CrO_3
O
H_3CO
$(CH_2)_{10}$
1) $ClCO_2R$
2) $CH_3NHC_4H_9$
CO_2H

79 80

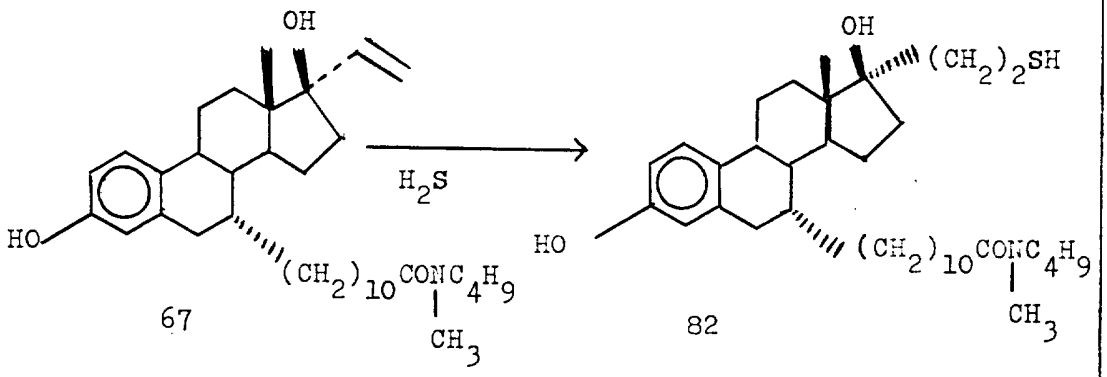

O
1) NaBH4
2) BBr3
H3CO
(CH2)10CONC4H9
CH3
HO
OH
(CH2)10CONC4H9
CH3

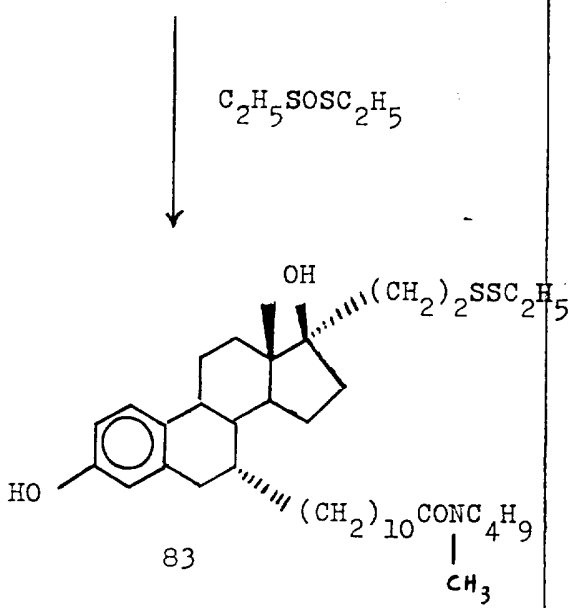
81 EM 108

Exemplo 12

Derivados do 17α-tioetilo

N-n-butil, N-metil-(3',17β-dihidroxi 17'α-tioetilo estra 1',3',5', (10)-trien-7'α-il)undecanamida (82) e seus derivados de dissulfeto de etilo (83).



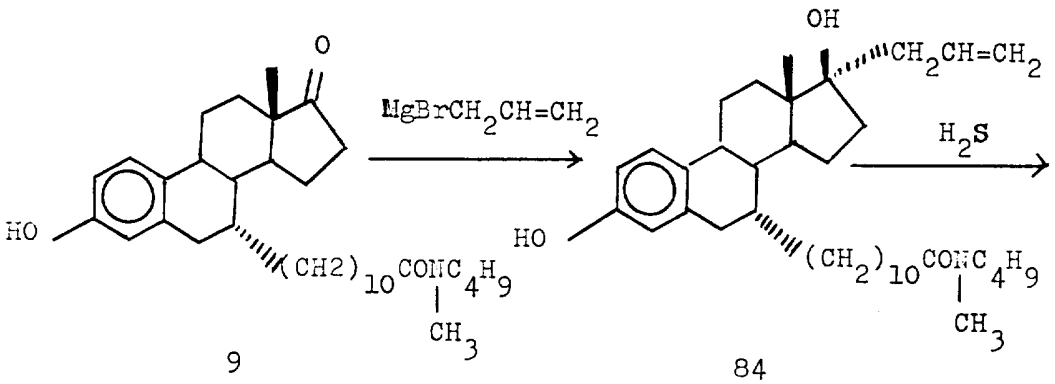


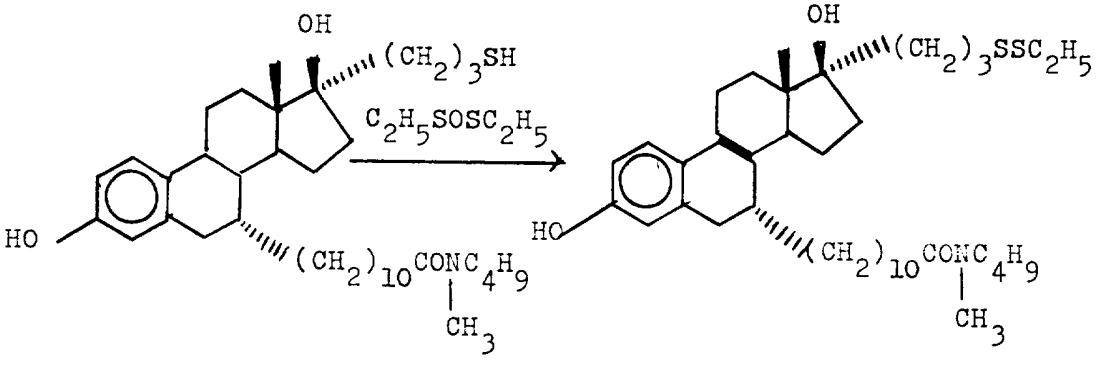
BAD ORIGINAL

Exemplo 13

Derivados do 17α-tiopropilo

N-n-butil, N-metil-(3',17β-dihidroxi 17α-tiopropil estra-1',3',5'-derivados(10')-trien-7'α-il)undecanamida (84) e seus derivados de dissulfito de etilo (86)



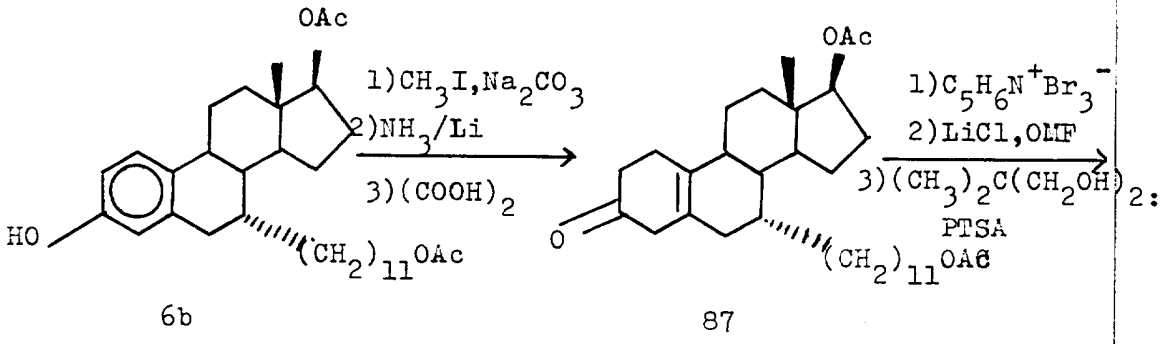


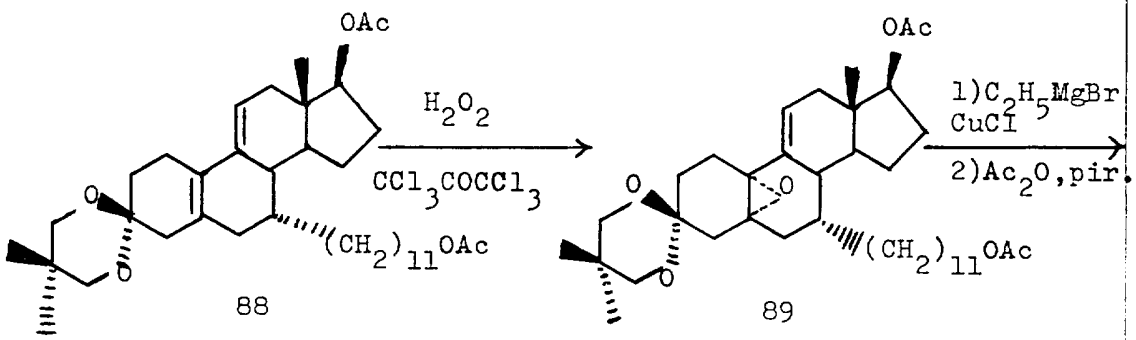
BAD ORIGINAL

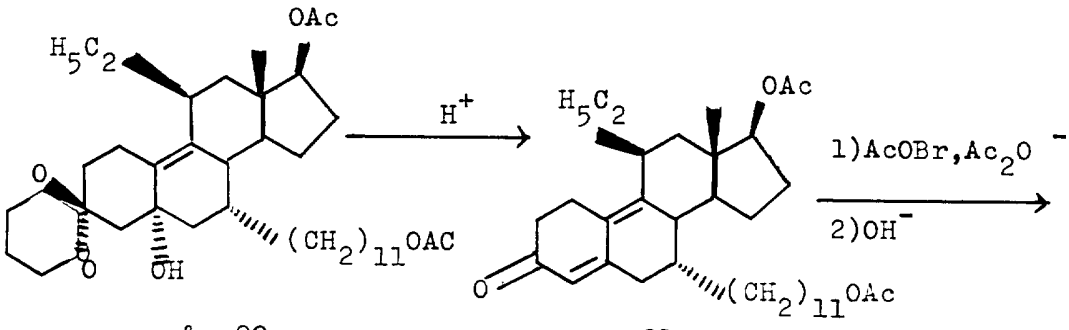
Exemplo 14

Derivados do 11 -etilo

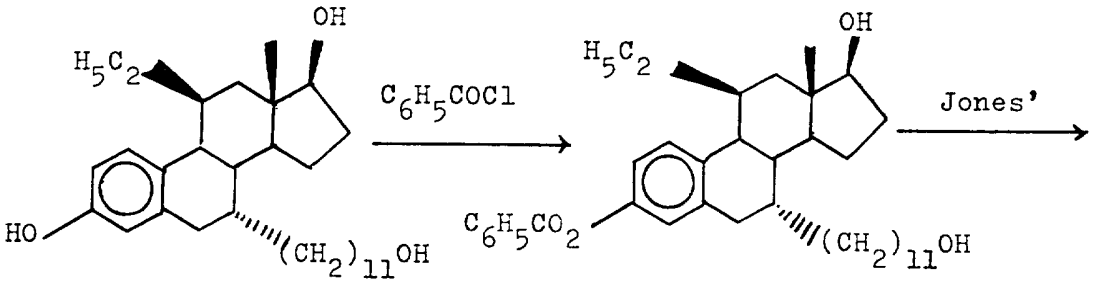
N-N-butil, N-metil-(3', 17β-dihidroxi 17α-etinoilo-11β-etil estra 1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il)undecanamida (97).



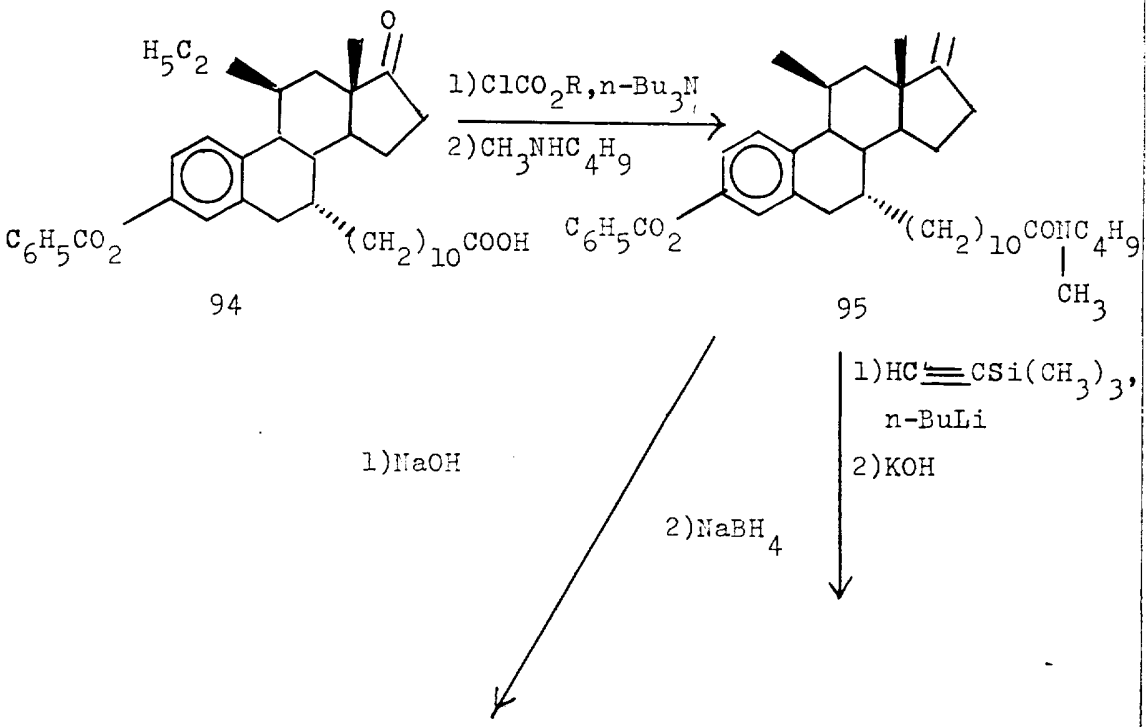



OAc
H_5C_2
H^+
$(CH_2)_{11}OAc$
OH
1)AcOBr,Ac_2O
2)OH^-

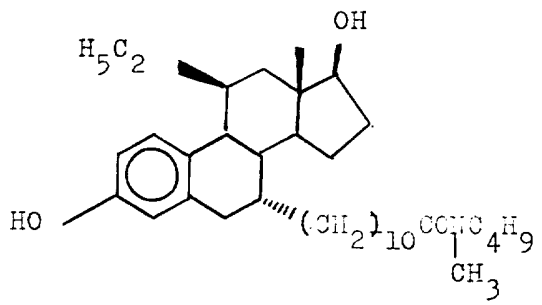
& 90 91


OH
H_5C_2
C_6H_5COCl
HO
$(CH_2)_{11}OH$
$C_6H_5CO_2$
Jones'

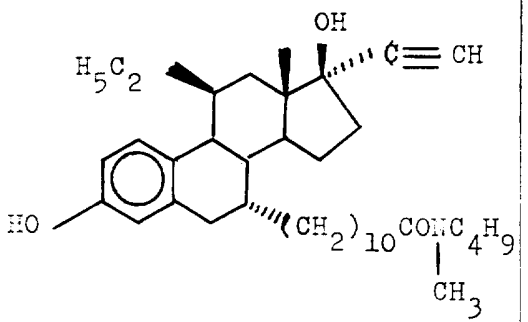
92 93


H5C2
O
1)ClCO2R,n-Bu3N
2)CH3NHC4H9
C6H5CO2
(CH2)10COOH
(CH2)10CONC4H9
CH3
1)NaOH
2)NaBH4
1)HC≡CSi(CH3)3,
n-BuLi
2)KOH

94 95


OH
H5C2
HO
(CH2)10CONC4H9
CH3

96

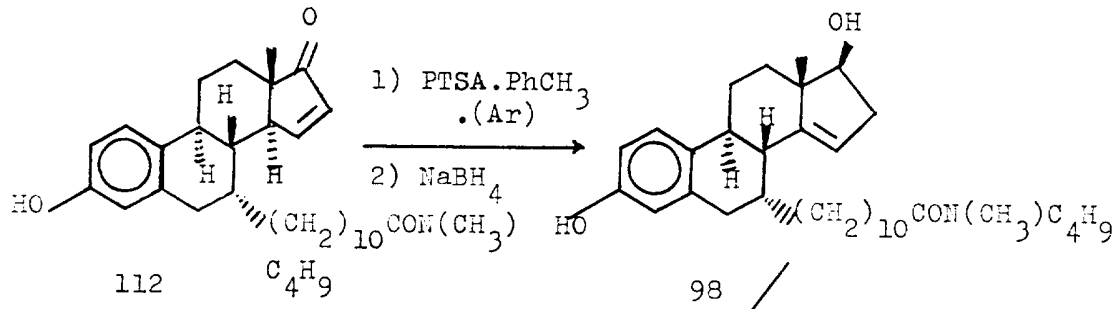

OH
C≡CH
H5C2
HO
(CH2)10CONC4H9
CH3

97

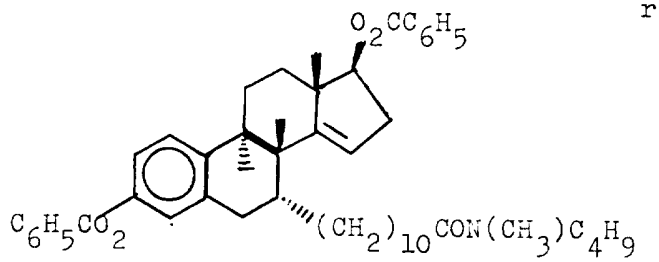
Exemplo 15

Derivados do 14, 15-epóxido

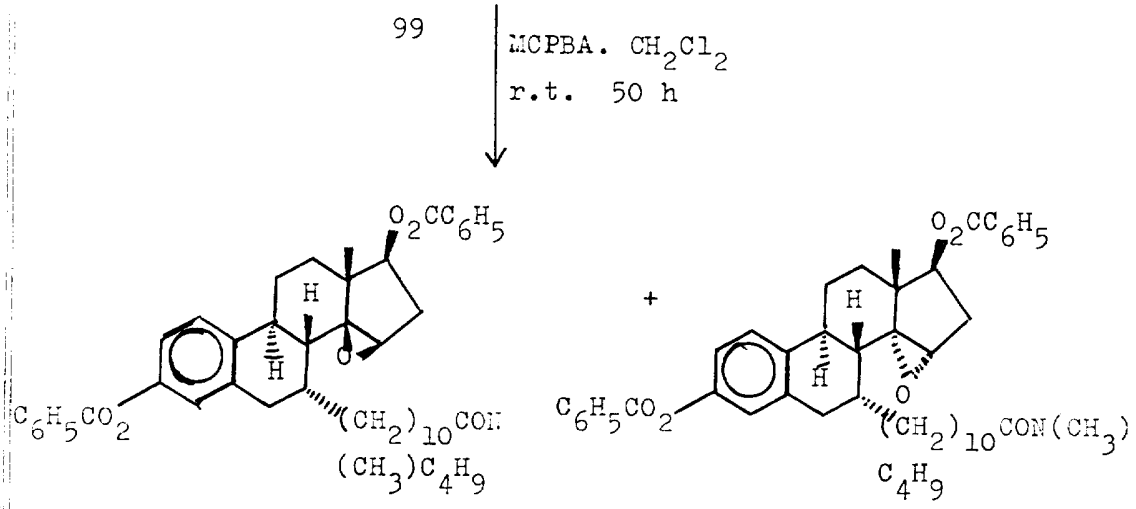
N-n-butilo, N-metil-(3', 17β-dibenzoil-14', 15'-epoxi estra 1', 3',5' (10')trien-7'α-il)undecanamida ("E.I 180") e ("E.I 181").



112 98



99

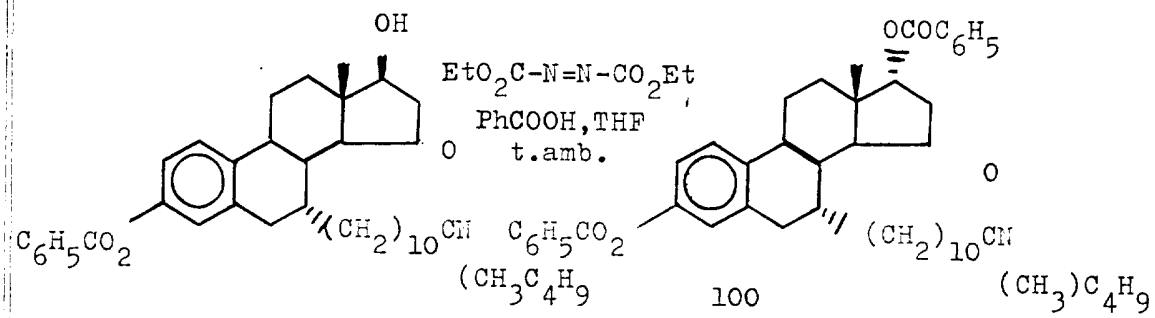


180 181

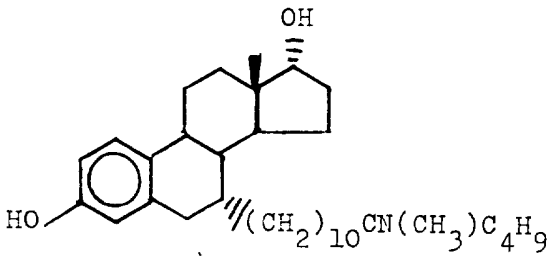
BAD ORIGINAL

Exemplo 16

N-n-butil, N-metil-11-(3',17'∝ -dihidroxi estra-1',3',5'(10')trien-7'∝ -il)undecanamida ("EM 187").



NaOH 4%
MeOH, $PhCH_3$
t.amb.



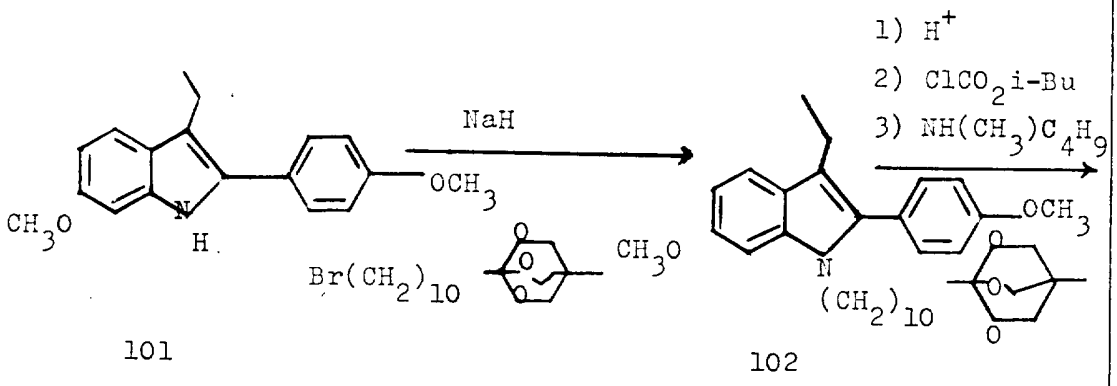
"EM 187"

BAD ORIGINAL

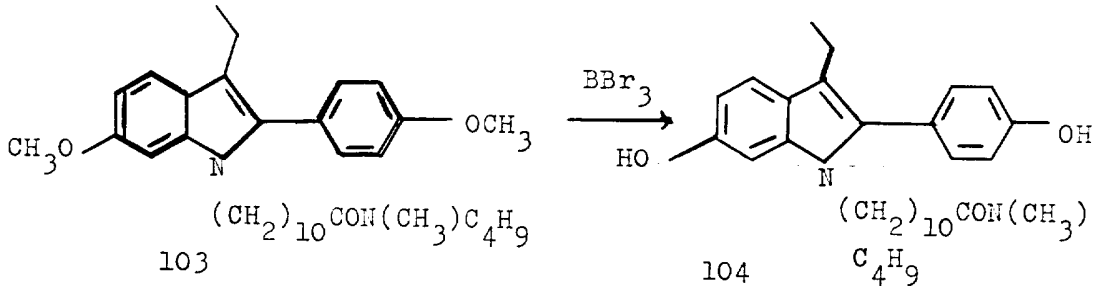
Exemplo 17

N-n-butil, N-metil-11-(6'-hidroxi-2'-(4"-hidroxifenil)-3'-etil-indol-N'-il)undecanamida (104).

O material de iniciação 101 foi sintetizado como foi descrito por Von Angerer et al., J. Med. Chem. 27:1439-1447, 1984.



101 102

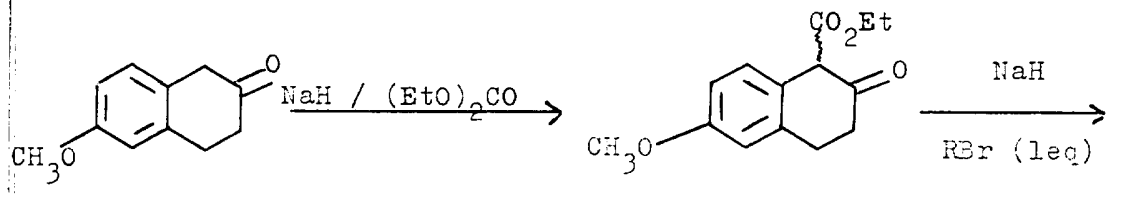


103 104

BAD ORIGINAL

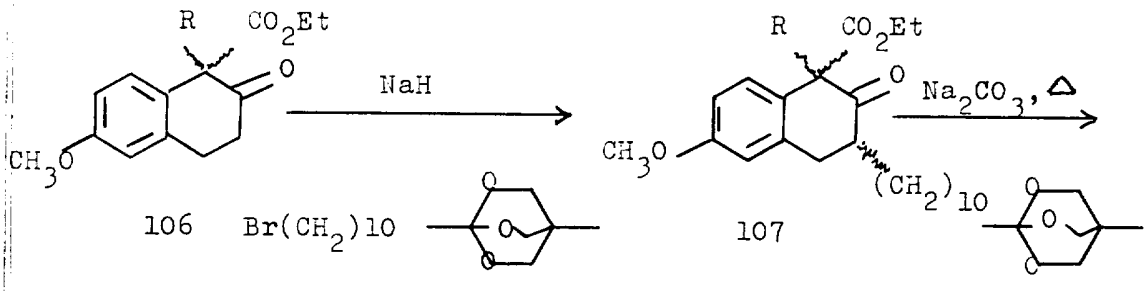
Exemplo 18

N-n-butil, N-metil-11-(6'-bifenoxi-2'-(4"-bifenoxifenil)-(1', 2'-naftalenoftalimin-2'-il)undecanamida (11b).



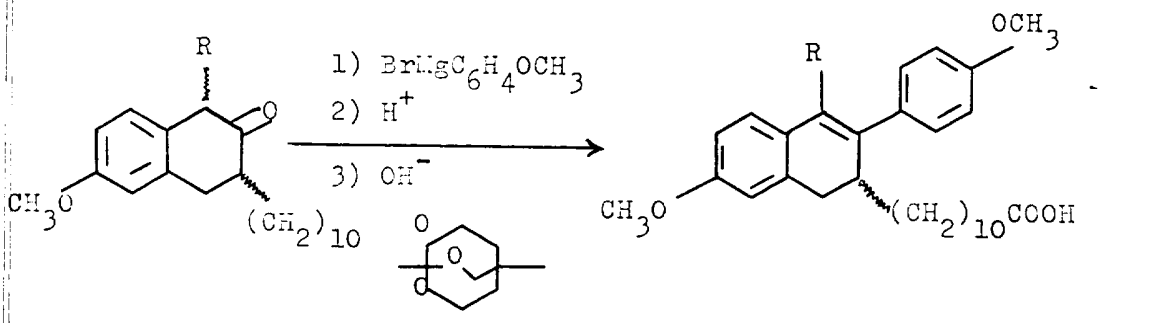
6-Metoxi-2-Tetralone

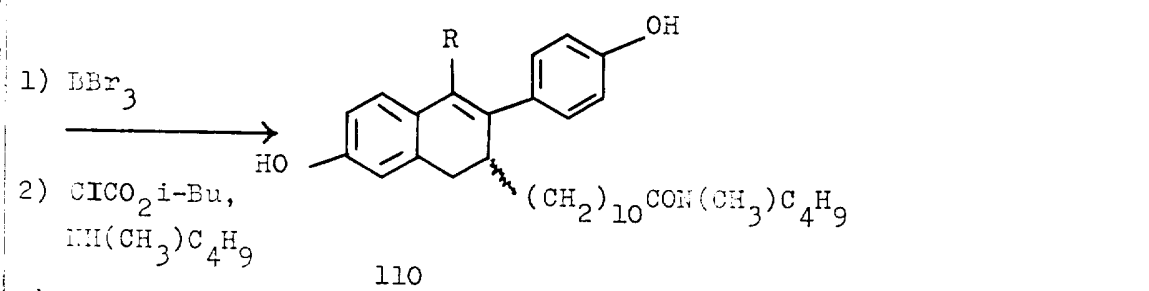
105 R= CH_3, C_2H_5, C_3H_7



106 $Br(CH_2)10$

107



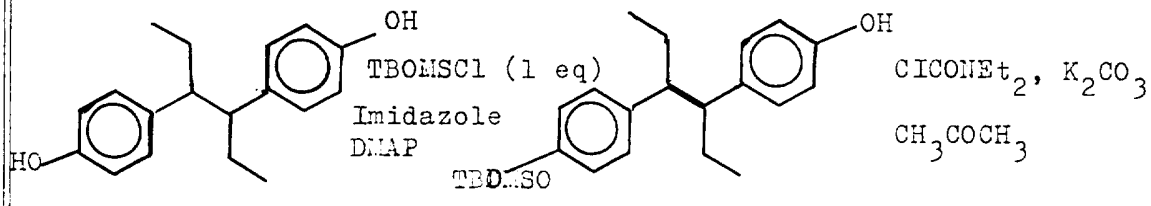


110

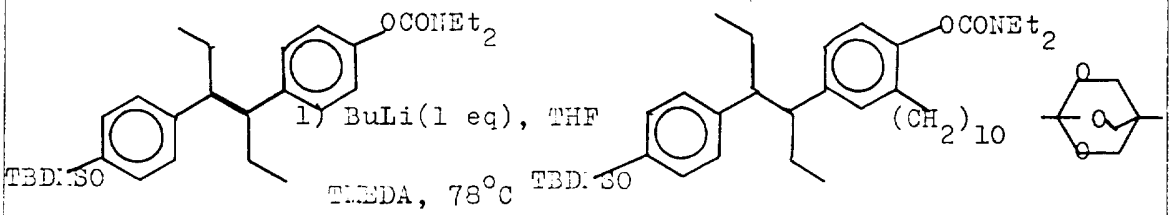
BAD ORIGINAL

Exemplo 19

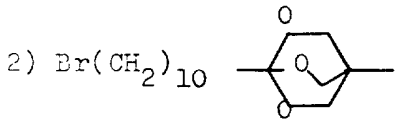
N-n-butil, N-metil- 11- 4,4'-(1,2-dietil-1,2-etanidil)bis--fenol-3-il)undecanamida (115)

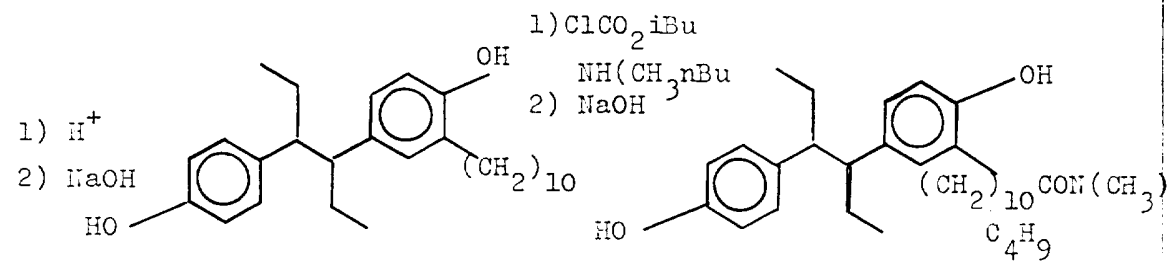


dietilstilbestrol 111



112 113

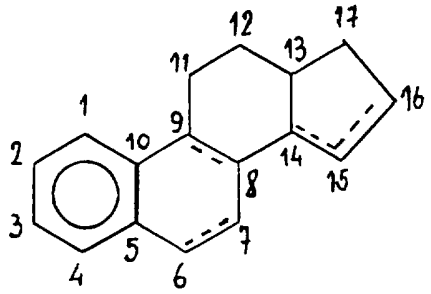




114 115

REIVINDICAÇÕES

1ª - Processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo derivados de núcleos de estrogênios para promover a inibição da atividade de esteróides sexuais, caracterizado pelo fato de se misturar um diluente farmacêuticamente aceitável ou um ingrediente veicular, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de núcleos de estrogênios inibidor da atividade de esteróides sexuais, que tem, como parte de sua estrutura molecular, um núcleo de estrogênio substituído ou não, com a seguinte estrutura geral (I)



na qual as linhas tracejadas representam ligações π opcionais e o referido composto inclui, como outra parte de sua estrutura molecular, substituintes que a forma de um heterociclo ligado a um átomo de carbono do anel A, preferido estrutura geral (II), representada pela fórmula $-R^1[-C-R^2-]_n-$, na qual pelo menos um dos heteroátomos existentes é substituído num átomo de carbono do anel escolhido no grupo formado por carbono 6, carbono 14, carbono 15, carbono 16, carbono 17, em que n é um número inteiro entre 0 e 6; pelo menos um dos símbolos R e I representa um agrupamento polar distanciado do referido átomo de carbono do anel por pelo menos três átomos intermediários;

R^1 e R^2, independentemente um do outro, ou estão ausentes ou são escolhidos no grupo formado por alquileno de

BAD ORIGINAL

cadeia ramificada ou linear, alcinileno de cadeia linear ou ramificada, alcenileno de cadeia linear ou ramificada, fenileno e grupos análogos destes, substituídos por flúor;

B ou está ausente ou é escolhido no grupo formado por -O-, -S-, -Se-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^3-$, $-SiR^3{}_2-$, CR^3OR^3-, $-NR^3CO-$, $-NR^3CS-$, $-CONR^3-$, $-CSNR^3-$, -COC-, -COS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -CCC-, e fenileno (sendo R^3 hidrogénio ou alquilo inferior);

L é ou um agrupamento que, juntamente com G, forma um anel heterocíclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por alquilo inferior, $-CONR^4-$, $-CSNR^4-$, $-NR^5CO-$, $-NR^5CS-$, $-NR^5CONR^4-$, $-NR^5C(=NR^6)-NR^4-$, $-SO_2NR^4-$, -CSS-, -CSC-, $-(NO)R^4-$, $-(PO)R^4-$, $-NR^5COO-$, $-NR^5SO_2-$, -O-, $-NR^4-$, -S-, -SO-, e $-SO_2-$ (R^4 e R^5 são escolhidos, independentemente um do outro no grupo formado por hidrogénio e alquilo inferior; e

R^6 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, nitrilo e nitro); e

G é ou um grupo que, juntamente com L, forma um anel heterocíclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, (C_3-C_7) cicloalquilo, bromo-alquilo (inferior), cloro-alquilo (inferior), flúor-alquilo (inferior), iodo-alquilo (inferior), ciano-alquilo (inferior) carboni-alquilo (inferior), alcoxicarbonilo (inferior)-alquilo (inferior),

BAD ORIGINAL

arilo (ar C_6-C_{10}), arilalquilo (ar C_7-C_{11}), di-alquilamino (inferior) - alquilo (inferior) e agrupamentos metileno substituídos por flúor, compreendendo-se o inibidor da atividade de esteróide sexual numa concentração compreendida entre cerca de 1 µg/ml e cerca de 100 µg/ml, preferivelmente entre cerca de 2 µg/ml e cerca de 10 µg/ml de substâncias diluentes e/ou veiculares no caso de composições farmacêuticas para injeções e numa proporção compreendida entre cerca de 1 parte em peso e 99 partes em peso para 99 e 5 partes em peso de substâncias veiculares no caso das composições farmacêuticas para administração por via oral.

2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a referida estrutura geral (I) incluir ainda pelo menos um substituinte escolhido no conjunto formado por 17-hidroxi, 16-hidroxi, um átomo de 15, 16 de ponte e um átomo 14, 17 de ponte.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a referida estrutura geral I, incluir uma insaturação 15, 16.

4ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a citada estrutura geral I incluir uma insaturação 14, 15.

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a citada estrutura geral I incluir uma substituição de alquila inferior ligado ao 16-pi.

6ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a citada estrutura geral I, incluir como

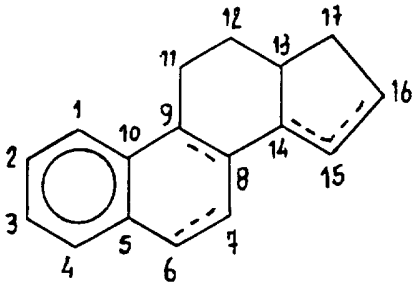
BAD ORIGINAL

substituinte um átomo de cloro ou de bromo na posição 16.

7ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I, incluir um substituinte alcinilo na posição 17 α.

8ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I, incluir um substituinte hidroxilo ou ceto na posição 17.

9ª - Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar um diluente farmaceuticamente aceitável ou um agente veicular, com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da actividade de esteróide sexual, que tem, como parte da sua estrutura molecular, um núcleo de estrogénio substituído ou não, com a seguinte estrutura geral (I):



na qual as linhas tracejadas representam ligações π opcionais e o referido composto inclui, como outro agrupamento de sua estrutura molecular, uma cadeia lateral como substituintes de um átomo de carbono do anel da referida estrutura geral I pelo menos numa posição escolhida no grupo formado por 7,14-15,16,17 (preferivelmente 7α, 15β ou 17α), uma cadeia lateral da fórmula

$$-R^1\left[-D-R^2-\right]_xI-G,$$

acima definida e na qual a estrutura geral I inclui ainda pelo menos um substituinte escolhido no grupo formado por 15-halogénio, 16-halogénio, um átomo 15, 16 da ponte (preferivelmente carbono), um átomo da 14, 15 da ponte (de preferência oxigénio), um grupo alquilo inferior ligado em 16 pi.

10ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I, ser substituída por halogénio na posição 15 ou 16.

11ª - Processo de acordoc com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I incluir uma ponte de carbono 15, 16.

12ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I incluir uma ponte de oxigénio em 14, 15

13ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I, incluir uma insaturação em 15, 16.

14ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I incluir uma insaturação em 14, 15.

15ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I, incluir um substituinte alquilo inferior ligado em 16-pi.

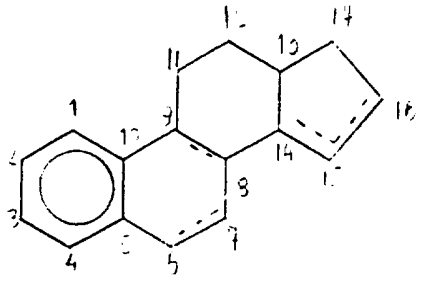
16ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I incluir um átomo de cloro ou bromo na posição 16, como substitu-

inte.

17ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I, incluir um substituinte alcinilo naposição 17 α.

18ª - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral I incluir um substituinte hidroxilo ou ceto na posição 17.

19ª - Processo para a preparação de um composto inibidor da actividade de esteróides sexuais, caracterizado pelo facto de se obter um composto que possui como parte da sua estrutura molecular, um núcleo de estrogénio substituído ou insubstituído, com a estrutura geral I



na qual as linhas tracejadas representam ligações π opcionais e inclui, como outra parte de sua estrutura molecular, substituintes formando uma cadeia lateral de um átomo de carbono do anel da referida estrutura geral I, representada pela - $R^1[-B-R^2-]_X$ L-G , na qual pelo menos uma das mencionadas cadeias laterais é substituída num átomo de carbono do anel escolhido no conjunto formado por carbono 6, carbono 14, carbono 15, carbono 16 e carbono 17, e em que X é um número inteiro entre 0 e 6 na qual pelo menos um dos símbolos L e G significa um agrupamento polar distanciado do referido átomo de carbono do anel por pelo menos três átomos interpostos, R1 e R2,

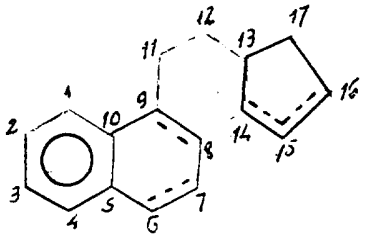
independentemente um do outro, ou estão ausentes ou são escolhidos no grupo formado por alquileno de cadeia linear ou ramificada, alcinileno de cadeia linear ou ramificada, alcenileno de cadeia linear ou ramificada; fenileno e grupos análogos substituídos por flúor,

B ou está ausente ou é escolhido no grupo formado por -C-, -S-, -Se-, -SC-, $-SO_2-$, $-NR^3-$, $-SiR^3{}_2-$, $-CR^3OR^3$, $-NR^3CO-$, $-NR^3CS-$, $-CONR^3-$, $-CSNR^3-$, -COC-, -CCS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO- e fenileno (sendo R^3 hidrogénio ou alquilo inferior,

L ou é um agrupamento que, conjuntamente com G, forma um anel heterocíclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por alquilo inferior, $-CONR^4-$, $-CSNR^4-$, $-NR^5CO-$, $-NR^5CS-$, $-NR^5CONR^4-$, $-NR^5C(=NR^6)-NR^4-$, $-SO_2NR^4-$, -CSS-, -SCS-, $-(NO)R^4-$, $-(PO)R^4-$, $-NR^5COO-$, $-NR^5SO_1-$, -O-, $-NR^4-$, -S-, -SO- e $-SO_2-$ (em que R^4 e R^5 são escolhidos independentemente um do outro no grupo formado por hidrogénio e alquilo inferior; e R^6 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, nitrilo e nitro), e

G é ou um agrupamento que conjuntamente com L, forma um anel heterocíclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, (C_3-C_7) cicloalquilo, bromo-alquilo inferior, cloro-alquilo inferior, flúor-alquilo inferior, iodo-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquilo inferior, arilo (em C_6-C_{10}), arilalquilo (em C_7-C_{11}), di-alquilamino inferior-alquilo inferior e grupos análogos substituídos por flúor,

20ª - Processo para a preparação de um composto inibidor da actividade de esteróides sexuais, caracterizado por se obter um composto que, como parte da sua estrutura molecular, possui um núcleo de estrógénio substituído ou insubstitúído, da estrutura geral I



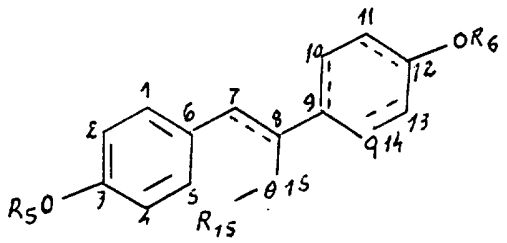
na qual as linhas tracejadas representam ligações π opcionais e o referido composto inclui como outra parte de sua estrutura molecular, uma cadeia lateral como substituinte de um átomo de carbono do anel da referida estrutura geral I, pelo menos numa posição escolhida no grupo formado por 7, 14, 15, 16, 17 (preferivelmente 7α, 15α ou 17α), uma cadeia lateral da fórmula

$$\left(-R^1-B-R^2-\right)_x L-G,$$

acima definida, e na qual a estrutura geral I inclui ainda pelo menos um substituinte escolhido no grupo formado por 15-halogéneo, 16-halogéneo, 1 átomo em ponte 15, 16 (preferivelmente carbono), um átomo em ponte 14, 15 (de preferência, oxigénio) um radical alquilo inferior ligado 16-pi.

21ª - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de se misturar um diluente ou um agente veicular farmaceuticamente aceitável com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da actividade de esteróides sexuais que tem, como parte

da sua estrutura molecular, um núcleo de estrogénio substutuído ou não substituído da estrutura geral II:



na qual R^5 e R^6 são hidrogénio, alquilo inferior, alcoxicarbonilo, alcanoilo em C_1-C_{20}, alcenoilo em C_3-C_{20}, alcinoilo em C_3-C_{20}, aroilo em C_7-C_{11} e alquil-cililo; em que as linhas tracejadas representam ligações π opcionais; E é escolhido no grupo formado por carbono, enxofre e azoto; q ou é ausente ou é escolhido no grupo formado por um radical metileno bivalente e um radical etileno bivalente; R^{15} é escolhido no grupo formado por uma ligação directa de E com o átomo de carbono com o número 5, uma ligação metileno do átomo E com o átomo de carbono número 5 e uma ligação etileno do átomo E com o átomo de carbono 5 ; incluindo o citado inibidor de esteróides sexuais ainda, como parte da sua estrutura molecular, um substituinte constituído por uma cadeia lateral na citada estrutura geral (II), na qual a referida cadeia lateral tem a forma geral

$$-R^1-\left[B-R^2-\right]_xL-G,$$

na qual pelo menos uma das mencionadas cadeias laterais é substituida numa posição escolhida no grupo formado por carbono 1, carbono 2, carbono 4, carbono 5, carbono 10, carbono 11, carbono 13 átomo q e E
X é um numero inteiroç entre 0 e 6, na qual pelo menos um dos símbolos L e G é uma parte polar distenciada do

referido átomo de carbono do anel pelo menos três átomos interpostos, e no qual R^1 e R^2, independentemente um do outro, ou estão ausentes ou são escolhidos no grupo formado por alquileno de cadeia linear ou ramificada, alcinileno de cadeia linear ou ramificada alcenileno, de cadeia linear ou ramificada, fenileno, e radicais análogos destes substituidas por flúor;

B ou está ausente ou é escolhido no grupo formado por -O-, -S-, -Se-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^3-$, $-SiR^3{}_2-$, $-CR^3CR^3-$, NR^3CO-, $-NR^3CS-$, $-CONR^3-$, $-CSNR^3-$, -COO-, -COS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO-, e fenileno (sendo R^3 hidrogénio ou alquilo inferior);

L é ou um agrupamento que, juntamente com C, forma um anel heterociclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por alquilo inferior, $-CONR^4-$, $-CSNR^4-$, $-NR^5CO-$, $-NR^5CS-$, $-NR^5CONR^4-$,

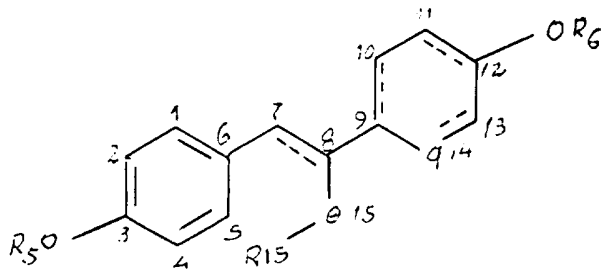
$-NR^5C(=NR^6)-NR^4-$, $-SO_2NR^4-$, -CSS-, -SCS-, $-(NO)R^4-$, $-(PO)R^4-$, $-NR^5COO-$, $-NR^5SO_{12}-$, -O-, $-NR^4-$, -S-, -SO- e $-SO_2-$ (R^4 e R^5 são escolhidos, de forma independentemente, no grupo formado por hidrogénio e alquilo inferior; e R^6 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, nitrilo e nitro); e

C é ou um agrupamento que, juntamente com L, forma um anel heterociclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, (C_3-C_7) cicloalquilo, bromo-alquilo (inferior), cloro-alquilo (inferior, flúor-alquilo (inferior), iodo-alquilo (inferior), ciano-alquilo (inferior) carboxi-alquilo (inferior), alcoxicarbonilo (inferior), -alquilo (inferior), arilo (em C_6C_{10}), arilalquilo (em C_7C_{11}), di-alquilamino (inferior)- alquilo (inferior), e radicais análogos substituidos por flúor.

22ª - Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo facto da citada estrutura geral II incluir um substituinte hidroxi em pelo menos uma das posições 3 e 12.

23ª - Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral II incluir um substituinte alquilo em C_1-C_4 na posição 7.

24ª - Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturarem um diluente ou com agente veicular farmacêuticamente aceitavel com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor da actividade de esteróides sexuais que tem, como parte da sua estrutura molecular, um núcleo de estrogénio substituido ou insubstituido da estrutura gel II



na qual R^5 e R^6 são hidrogénio alquilo inferior , alcoxicarbonilo, alcanoilo em C_1C_{20}, alcanoilo em C_3C_{20}, alcinoilo em C_3C_{20}, aroilo em C_7C_{11} e alquilo-sililo; na qual as linhas tracejadas são ligações pi opcionais em que as ligações pi opcionais não estão presentes simultâneamente quando daí resultasse a aromaticidade o átomo e é escolhido no grupo formado por carbono, enxofre e azoto; g ou está ausente ou é escolhido no grupo formado por um agrupamento bivalente derivado de metilo e um agrupamento bivalentederivado de metilo e um agrupamento bi-

valente derivado de ~~etilo~~;
R^{15} é escolhido no grupo formado por um substituinte alquilo inferior uma ligação directa do átomo e com o átomo de carbono numero 5, uma ligação de metileno do átomo e com o carbono numero 5 e uma ligação detileno do átomo e como o carbono numero 5; incluindo ainda citado inibidor de esteróides sexuais como outra parte de sua estrutura molecular, um substituinte formado por uma cadeia lateral na citada estrutura geral II, na qual a referida cadeia lateral tem a formula geral

$$-R^1- \quad B-R^2- \quad {}_xL-G,$$

na qual pelo menos uma das mencionadas cadeias laterais é substituida numa posição escolhida no grupo formado por carbono 1, carbono 2, carbono 4, carbono 5, carbono 7, carbono 10, carbono 11, carbono 13, átomo q e e; X é um numero inteiro entre 0 e 6 , e na qual pelo menos um dos símbolos L e G é um agrupamento polar distanciado do referido átomo de carbono do anel por pelo menos três átomos interpostos e na qual:
R^1 e R^2, independentemente um do outro, ou estão ausentes ou são escolhidos no grupo formado por alquileno de cadeia linear ou ramificada, alcinileno de cadeia linear ou ramificada, alcenileno de cadeia linear ou ramificada, fenileno, e radicais análogos destes, substituidos por flúor;
B ou está ausente ou é escolhido no grupo formado por -O-, -S-, -Se-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^3-$, $-SiR^3{}_2-$, $-CR^3OR^3-$, $-NR^3CO-$, $-NR^3CS-$, $-CONR^3-$, $-CSNR^3-$, -COO-, -CCS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO-, e fenileno (sendo R^3 hidrogénio ou alquilo inferior;
L ou é um agrupamento que, juntamente com G, forma um anel heterociclico que tem pelo menos um átomo de azo-

to,,ou é escolhido no grupo formado por alquilo inferior, $-CONR^4-$, $-CSNR^4-$, $-NR^5CO-$, $-NR^5CS-$, $-NR^5CONR^4-$, $-NR^5C(=NR^6)-NR^4-$, $-SO_2NR^4-$, $-CSS-$, $-SCS-$, $-(NO)R^4-$, $-(PO)R^4-$, $-NR^5COO-$, $-NR^5SO_1-$, $-O-$, $-NR^4-$, $-S-$, $-SO-$ e $-SO_2-$, (R^4 e R^5 são escolhidos, de forma independentemente, no grupo formado por hidrogénio e alquilo inferior; e R^6 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, nitrilo e nitro); e

G ou é um agrupamento que, juntamente com L, forma um anel heterociclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, (C_3C_7)cicloalquilo, bromo alquilo (inferior), cloro (alquilo (inferior), flúor - alquilo (inferior), iodo--alquilo (inferior), ciano-alquilo (inferior), carboxi-alquilo (inferior), alcoxicarbonilo (inferior)-alquilo (inferior), arilo (C_6-C_{10}), arilalquilo (em C_7-C_{11}), di-alquilamino (inferior)-alquilo (inferior), e agrupamentos análogos substituidos por flúor.

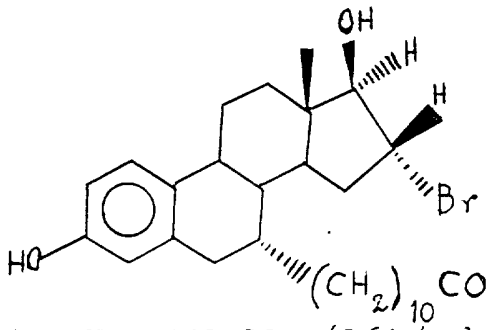
25ª - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracteriza do pelo facto da citada estrutura geral (II) incluir um substituinte hidroxi pelo menos nas posições 3 e 12.

26ª - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo facto de a citada estrutura geral (II) incluir um substituinte alquilo em C_1-C^4 na posição 7.

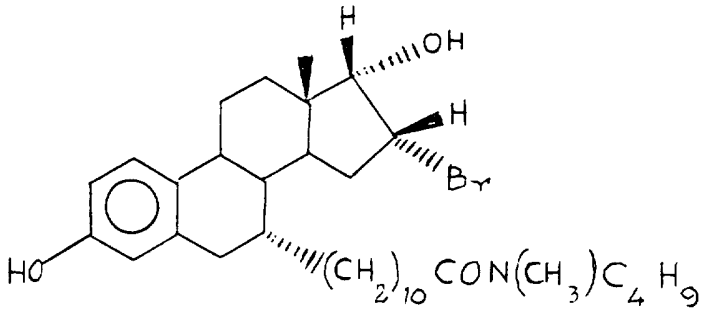
27ª - Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar um diluente ou um agente veicular farmaceuticamente aceitáveis com uma quantidade terapêuticamente eficaz

de pelo menos um composto de inibição de esteróides sexuais, escolhidos no grupo formado por

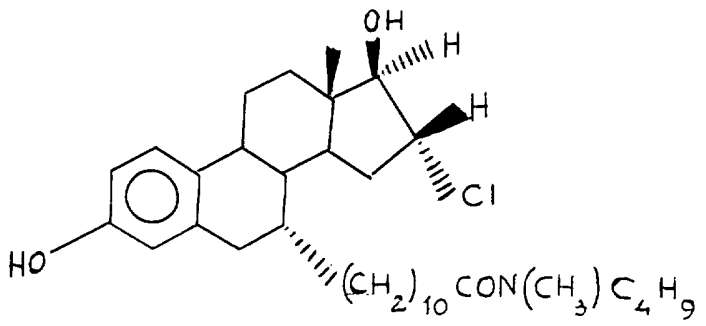
N-n-butil-N-metil-11-(16'α-bromo-3', 17'β-di-hidroxi estra 1', 3', 5'-(10')-trien-7'α-il)-undecanamida ("EX 105")



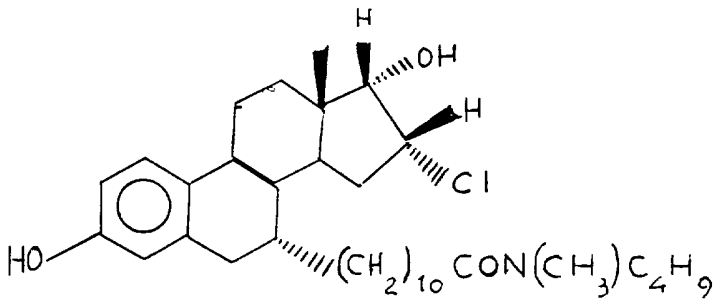
N-n-butil-N-metil-11-(16'α-bromo-3', 17'β-di-hidroxi-estra-1', 3', 5'(10')-trien-7'α-il)-undecanamida ("EX 171")



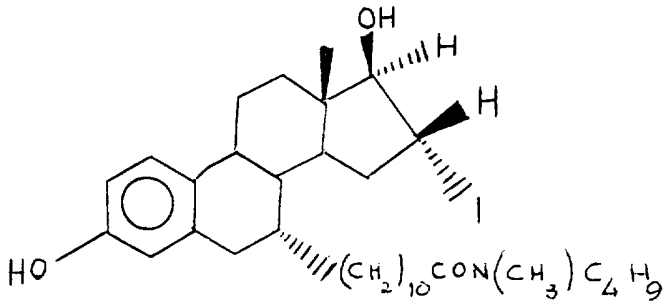
N-n-butil-N-metil-11-(16'α-cloro-3', 17'β-di-hidroxi-estra-1', 3', 5'(10')-trien-7'α-il)-undecanamida ("EX 139")



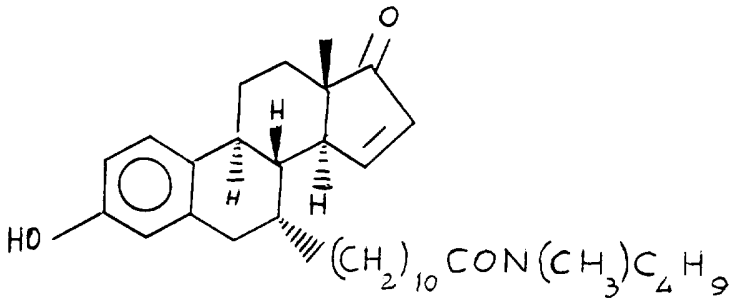
N-n-butil-N-metil -11-(16'α-cloro-3', 17'α-di-hidroxi-estra 1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il)-undecanamida ("EM 170")



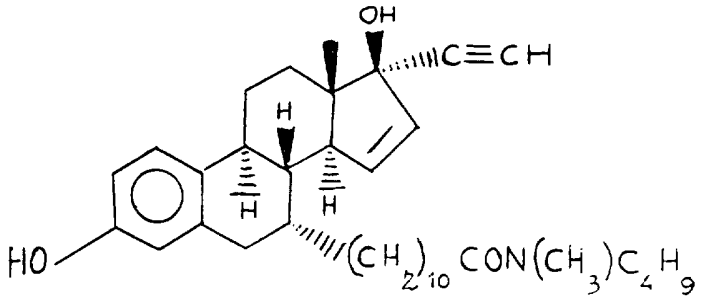
N-n-butil-N-metil-11- 16α-iodo-3', 17'β -di-hidroxi-estra 1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il)-undecanamida ("EM 156")



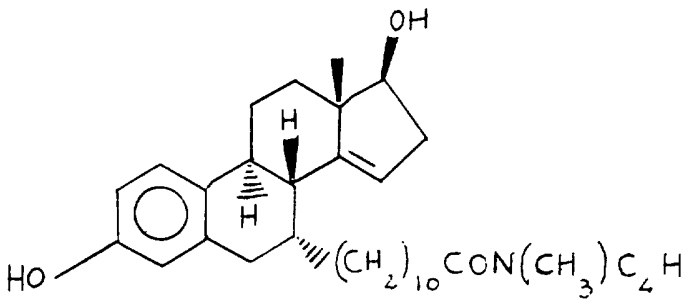
N-n-butil-N-meti-11-(3'-hidroxi-17'-oxo-estra- 1,' 3', 5' (10'), 15'-tetraen-7'α-il)-undecanamida ("EM 112")



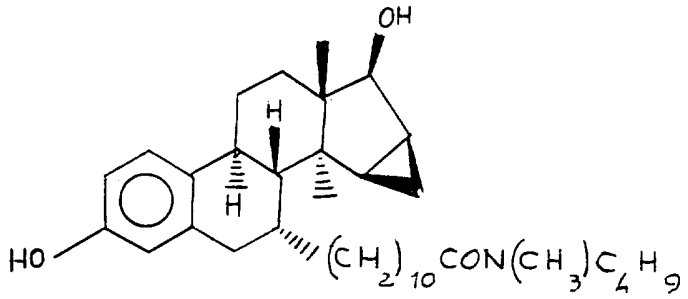
N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β-di-hidroxi-17'α-etinil-estra-1', 3', 5' (10'), 15'-tetraen-7'α-il)-undecanamida ("EM 123")



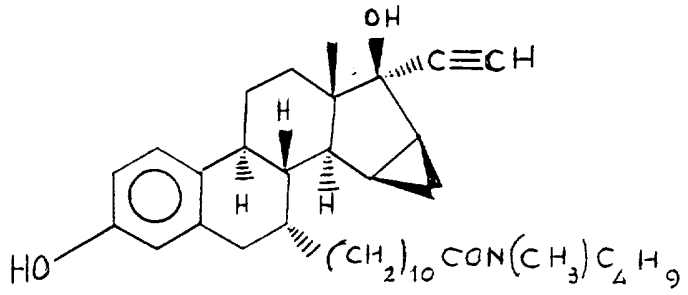
N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β-di-hidroxi-17'α etinil-estra-1', 3', 5' (10'), 14'- tetraen-7'α-il)-undecanamida ("EM 140")



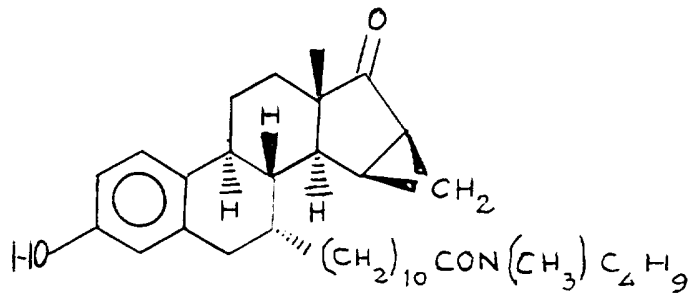
N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β -di-hidroxi-15'β ,16'β - metileno--estra-1', 3', 5' (10'), 15'-trien-7'α -il)-undecanamida ("EM 136)



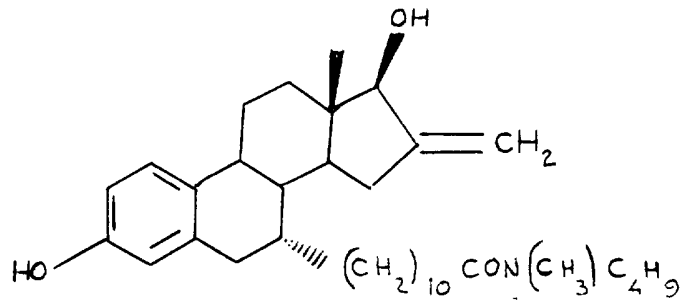
N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β -di-hidroxi-17'α -etinil-estra-15'β 16'β -metileno-estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α -il)-undecanamida ("EM 138")



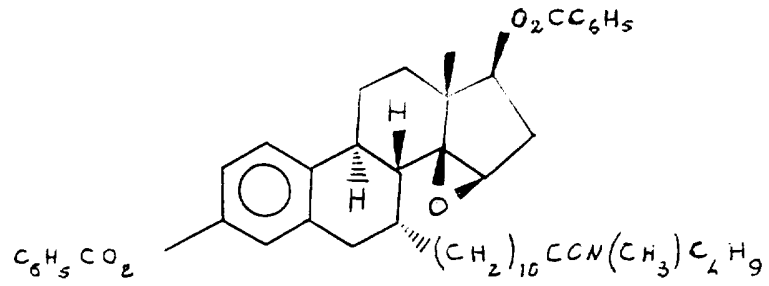
N-n-butil-N-metil-11-(3'-hidroxi-15'β 16'β -metileno-17'oxo-estra--1', 3', 5' (10')-trien-7'α -il)-undecanamida ("EM 137")



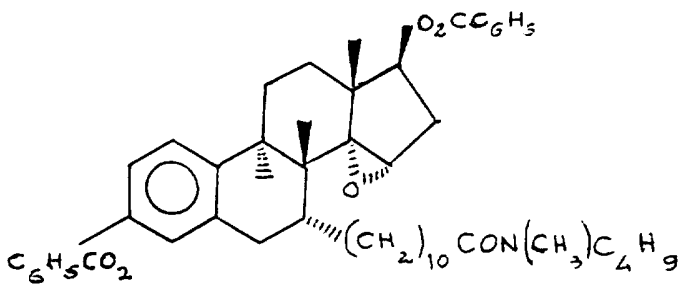
N-n-butil-N-metil-11-(3'-hidroxi- 16' -metileno-17'oxo-estra--1; 3', 5' (10')--trien-7'α-il)-undecanamida ("EM175")



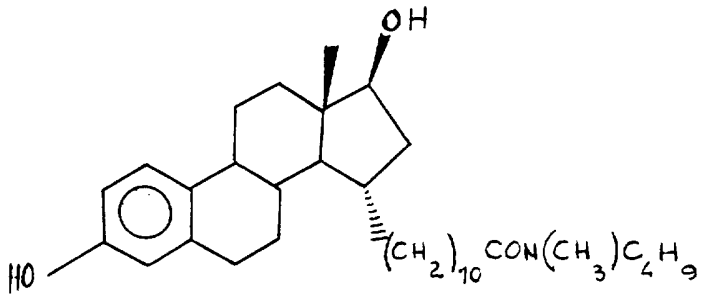
N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β -dibenzoil-14'β , 15'β -epoxi-estra-estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il)-undecanamida ("EM 180")



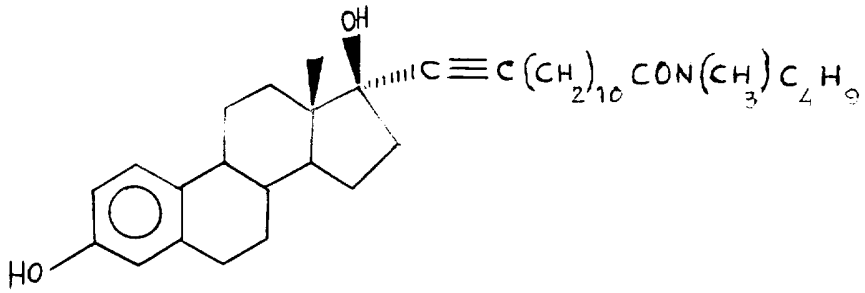
N-n-butil-N-metil-11-(3', 17'β -dibenzoil-14'α 15' α-epoxi-estra--estra-1', 3', 5' (10')-trien-7'α-il)-undecanamida ("EM 181")



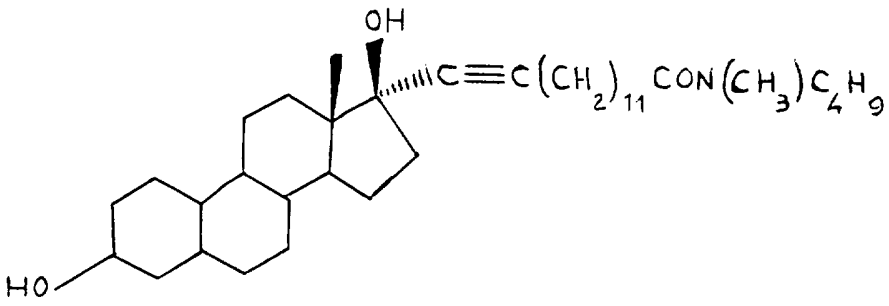
N-n-butil-N-me til-11-(3', 17'β -di-hidroxi-estra-1', 3', 5' (10') -trien-15'α -il)-undecanamida '"EM 108")



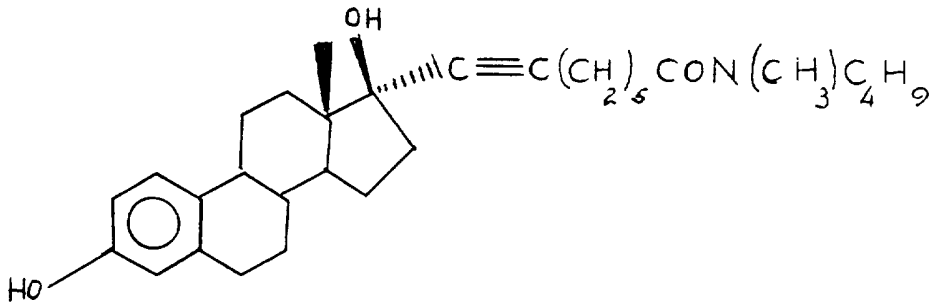
N-n-butil-N-metil-13-(3' 17'β -di-hidroxi-estra-1', 3', 5' (10') trien-17'α -il)-12-tridecinamida ("EM 163")



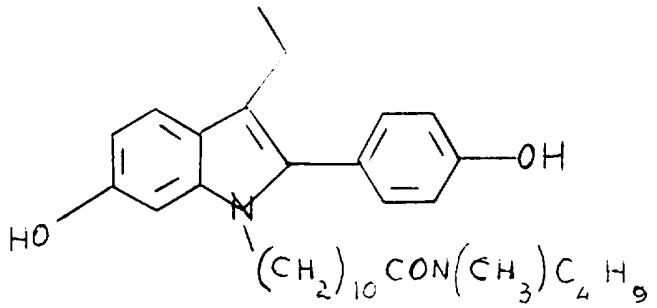
N-n-butil-N-metil-14-(3', 17'β -di-hidroxi-estra- 1', 3',5' (10') trien-17'α -il)-13-tetradecinamida ("EM 195")



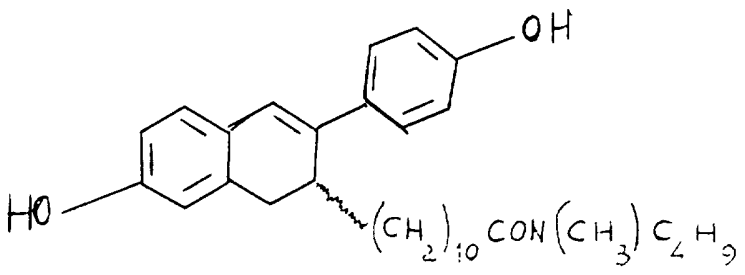
N-n-butil-N-metil-8-(3', 17'β -di-hidroxi- estra-1',3', 5' (10') trien-17'α -il)-7-octinamida ("EM 157")



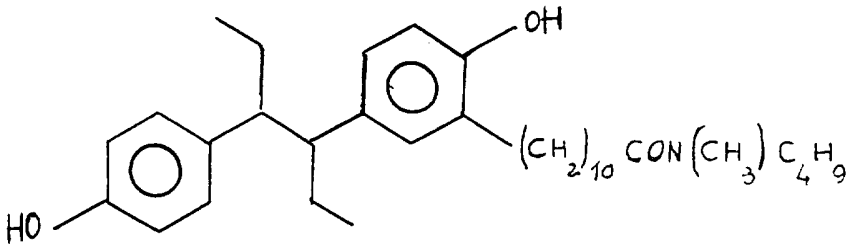
N-n-butil-N-metil-11-(6'-hidroxi-2'-(4"-hidroxifenil)-3'-etil--indol-N'-il)-undecanamida



N-n-butil-N-metil-11-(6'-hidroxi-2'-(4"-hidroxifenil-1', 2'-di--hidro-naftaleno-3'-il)-undecanamida



N-n-butil-N-metil-11-(4,4' -(1,2-dietil-1,2-etanodiil)-bis-fenol--3-il)-undecanamida.



28ª - Processo para inibir a actividade de esteróides sexuais, caracterizado pelo facto de se administrar a um ser humano ou outro animal de sangue quenteuma quantidade farmacêuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 1, numa dosagem diária preferivelmente compreendida entre cerca de 10 mg e cerca de 100mg de ingrediente activo por 50 Kg de peso corporal.

29ª - Processo para inibir a actividade de esteróides sexuais, caracterizado pelo facto de se administrar a um ser humano ou a outro animal de sangue quente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 9, numa dosagem diária preferivelmente compreendida entre cerca de 10 mg e cerca de 100 mg de ingrediente activo por 50 Kg de peso corporal.

30ª - Processo para inibir a actividade de esteróides sexuais, caracterizado pelo facto de se administrar a um ser humano ou a outro animal de sangua quente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 21, numa dosagem diária preferivelmente compreendida entre cerca de 10 mg e cerca de 100mg de ingrediente activo por 50 Kg de peso corporal.

31ª - Processo para inibir a actividade de esteróides sexuais , caracterizado pelo facto de se administrar a um ser humano ou a outro animal de sangue quente uma quantidade farmaceutica eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 24, numa dosagem diária preferivelmente compreendida entre cerca de 10 mg e cerca de 100 mg de ingrediente activo por 50 Kg de peso corporal.

32ª - Processo para inibir a actividade de esteróides sexuais, caracterizado pelo facto de se administrar a um ser humano ou a outro animal de sangue quente uma quantidade farmaceutica eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 27, numa dosagem diária preferivelmente compreendida entre cerca de 10 mg e cerca de 100mg de ingrediente activo por 50 Kg de peso corporal.

33ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um estrogénio, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pelo referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 1, numa dosagem como a indicadana reivindicação 28.

34ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um estrogénio, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 9, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

35ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um estrógenio, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 21, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

36ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um estrogénio , caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 24, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

37ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um estrogénio, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 27, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

38ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um antrogénio , caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 1, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

39ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um antrogénio, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 9, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

40ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um androgénio, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 21, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

41ª - Processo para o tratamento de uma doença provocada por um andrgénio cracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamen-

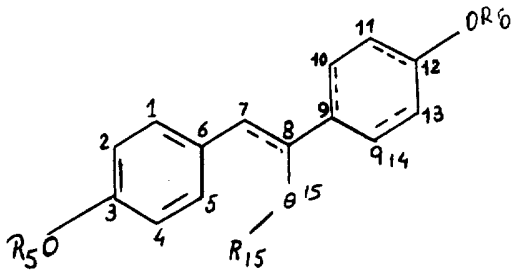
te eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 24, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

42ª - Processo para tratamento de uma doença provocada por um androgénio, caracterizado pelo facto de se administrar a um paciente atacado pela referida doença uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição farmaceutica de acordo com a reivindicação 27, numa dosagem como a indicada na reivindicação 28.

43ª - Processo para a preparação de composições farmaceuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, nos compostos com a estrutura geral I, incluir um substituinte na posição 11, escolhido no grupo formado por alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, arilo em C_6-C_{10}, alquil-sulfonilo, aril--sulfonilo, um anel heterociclico pentagonal, hexagonal ou heptagonal que tem pelo menos um heteroátomo, $-(CH_2)_sW$ (sendo W nitrilo hidroxilo, azida, nitroso, nitro, tionitrilo, alogéneo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo e s é um numero inteiro entre 1 e 6), escolhido no grupo formado por $-OR_{26}$ (sendo R_{26}-SE-, NR_{27}, -S- ou -O-, e sendo R_{27} hidrogénio ou alquilo inferior), =S, $=NR_{28}$ e $=NOR_{28}$ (sendo R_{28} hidrogénio, alquilo inferior ou alcanoilo (em C_1-C_7)).

44ª - Processo para a preparação de composições farmaceuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a mencionada estrutura geral (I) incluir um radical alquilo inferior alogenado ligado em 16-pi.

45ª - Processo para a preparação de uma composição farmaceutica, caracterizado pelo facto de se misturar um diluente ou um agente veicular farmaceuticamente aceitavel com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da actividade de esteróides sexuais, que tem, como parte da sua estrutura molecular, um núcleo de estrogénio substituido ou não substituido, com a seguinte estrutura geral II.



na qual R_5 e R_6 são hidrogénio, alcoxicarbonilo, alquilo inferior, alcanoilo (em C_1-C_{20}), alcenoilo (em C_3-C_{20}), alcinoilo (em C_3-C_{20}), aroilo (em C_7-C_{11}) e alquil-sililo;
na qual as linhas tracejadas são ligações pi opcionais; na qual e é escolhido no grupo formado por um átomo de carbono, azoto e enxofre; q está ausente ou é escolhido no grupo formado por um agrupamento bivalente derivado de metilo e um agrupamento bivalente derivado de etilo; R^{15} é escolhido no grupo formado por um substituinte alquilo inferior, uma ligação directa de e com o átomo de carbono do numero 5, uma interligação metileno entre e e o carbono numero 5 e uma interligação etileno entre e e o carbono numero 5;
incluindo ainda o citado inibidor de esteróides sexuais como outra parte da sua estrutura molecular, um substituinte que constitui uma cadeia lateral pelo menos numa posição escolhida no grupo formado por carbono 1, carbono 2, carbono 4, carbono 5, carbono 10, carbono 11, carbono 13 e o átomo q, a citada estrutura geral II na qual a mencionada cadeia lateral tem a formula geral

$$-R^1\left(-B-R^2\right)_xL-G\ ,$$

na qual
x é um numero inteiro entre 0 e 6, na qual pelo menos um dos símbolos L e G representa um agrupamento polar distanciado do referido átomo de carbono do anel por pelo menos três átomos interpostos e na qual

R^1 e R^2 , independentemente um do outro, ou estão ausentes ou são escolhidos no grupo formado por alquileno de cadeia linear ou ramificada, alcinileno de cadeia linear ou remificada ou alcenileno, de cadeia linear ou ramificada, fenileno, e radicais análogos substituidos por fluor;

B ou está ausente ou é escolhido no grupo formado por -O-, -S-, -Se-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^3-$, $-SiR^3_2-$, $-CR^3OR^3-$, $-NR^3CO-$, $-NR^3CS-$, $-CONR^3-$, $-CSNR^3-$, -COO-, -COS-, -SCO-, -CSS-, -SCS-, -OCO- e fenileno (sendo R^3 hidrogénio ou alquilo inferior);

L é um agrupamento que, juntamente com G, forma um anel heterociclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por alquilo inferior, $-CONR^4-$, $-CSNR^4-$, $-NR^5CO-$, $-NR^5CS-$, $-NR^5CONR^4-$, $-NR^5C(=NR^6)-NR^4-$, $-SO_2NR^4-$, -CSS-, -SCS-, $-(NO)R^4-$, $-(PO)R^4-$, $-NR^5COO-$, $-NR^5SO_2-$, -O-, $-NR^4-$, -S-, -SO- e SO_2- (R^4 e R^5 são escolhidos, de forma independente no grupo formado por hidrogénio e alquilo inferior;
e R^6 é escolhido no grupo formado por hidrogénio, nitrilo e nitro); e

G é um agrupamento que, conjuntamente com L, forma um anel heterociclico que tem pelo menos um átomo de azoto, ou é escolhido no grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, (C_3-C_7)cicloalquilo, bromo-alquilo (inferior), cloro-alquilo (inferior), flúor-alquilo (inferior), iodo-alquilo-(inferior), ciano-alquilo (inferior), carboxi-alquilo (inferior), alcoxi-carbonilo (inferior)-alquilo (inferior), arilo (em C_6-C_{10}), arilalquilo (em C_7-C_{11}), di-alquilamino (inferior)-alquilo (inferior), e radicais análogos substituidos por flúor.

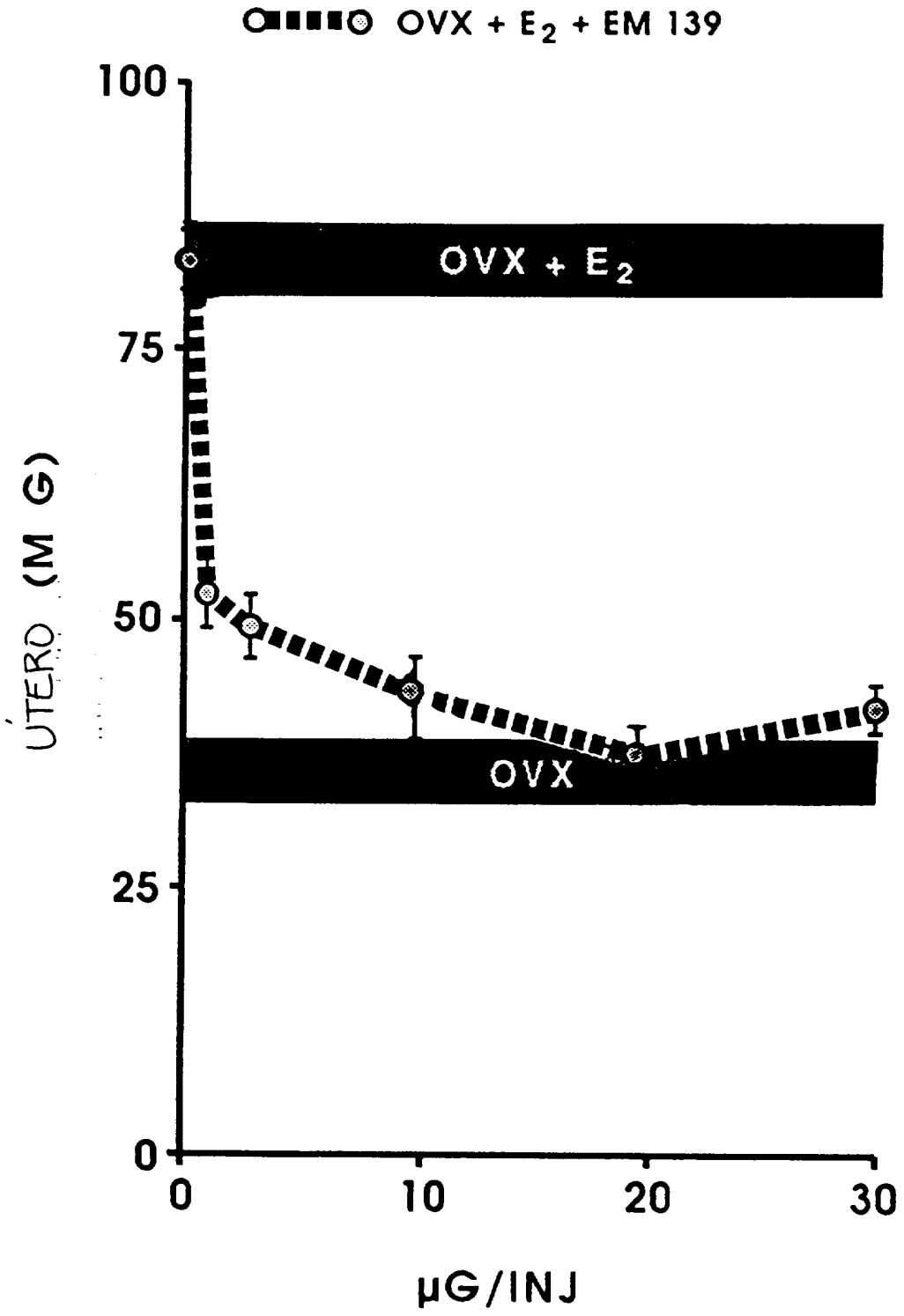
Lisboa,

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3. E.-1000 LISBOA
Telefs. 68 13 39 - 65 46 13

DESENHOS 2 - Nº 1

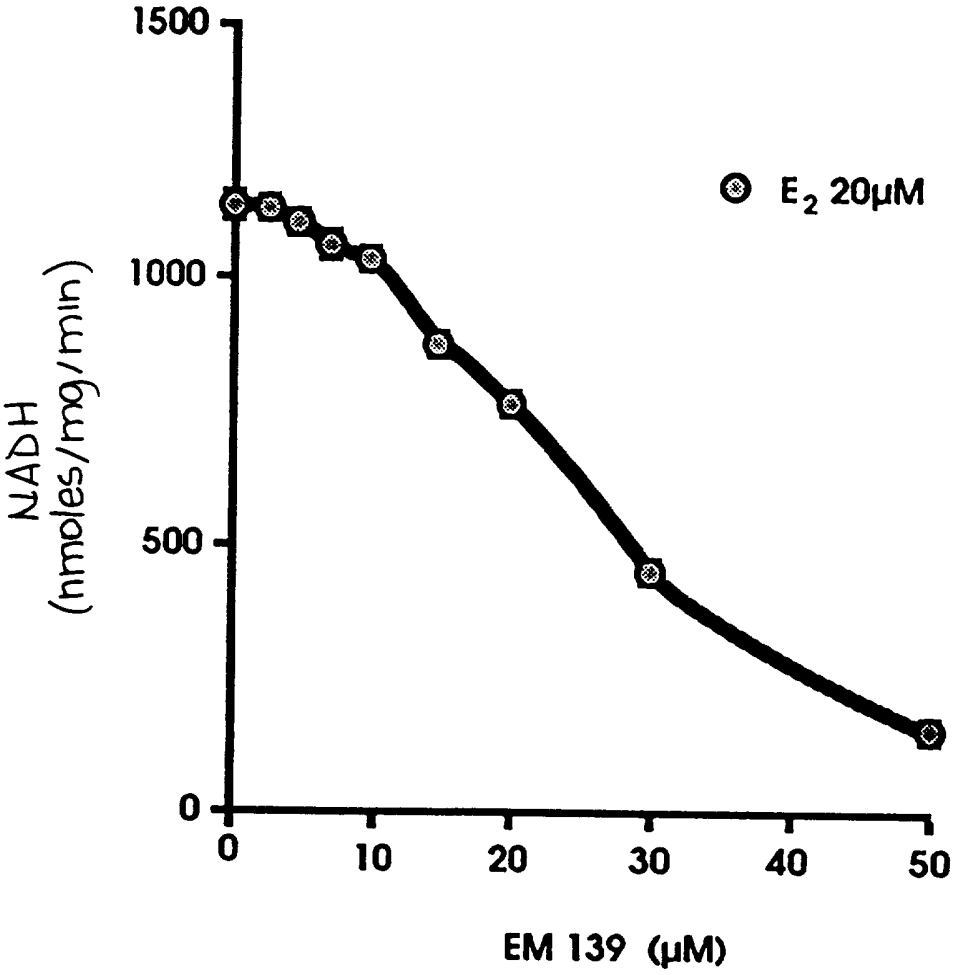
Figure 1



Endorecherche Inc.

DESENHOS 2 - Nº 2

Figure 2



Endorecherche Inc.