

**DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 87 322**

**REQUERENTE:** AKZO N.V., holandesa, com sede em Velperweg,  
76,6824 BM Arnhem, Holanda.

**EPÍGRAFE:** " PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE DERIVADOS 11-ARI  
LESTRANO E 11-ARILPREGNANO E DE COMPOSIÇÕES  
FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

**INVENTORES:** Matinus Bernard Groen e Hendrik Paul De  
Jongh.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883. Holanda, com o nº 87 00970, em 24 de  
Abril de 1987.



PATENTE Nº. 87 322

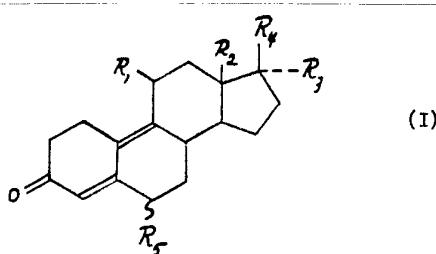
"Processo de preparação de derivados 11-arilestrano e 11-arylpregnano e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

AKZO N. V., pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

#### R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de derivados 11-arilestrano e 11-arylpregnano, os quais têm a seguinte fórmula:



onde

$R_1$  é um grupo arilo com um grupo  $-N-X$  como substituinte, sendo X e Y, separadamente, H ou um radical hidrocarboneto com 1 a 4 átomos de carbono ou, juntos, um radical hidrocarboneto com 2 a 6 átomos de carbono;

$R_2$  é um grupo alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono;

$R_3$  é H, OH, um radical hidrocarboneto, saturado ou insaturado, contendo 1 a 8 átomos de carbono, incluindo pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, halogéneo, azido ou nitri-

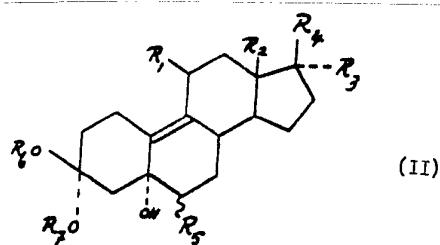
-2-

lo; um grupo acilóxilo ou alcóxilo.

$R_4$  é um grupo hidróxilo, acilóxilo ou alcóxilo ou um grupo acilo contendo opcionalmente um grupo hidróxilo, alcóxilo, acilóxilo ou halogéneo; ou  $R_3$  e  $R_4$  formam juntos um sistema em anel; e

$R_5$  é um grupo hidrocarboneto contendo 1 a 4 átomos de carbono.

O processo compreende a desidratação e hidrólise de compostos de fórmula:



O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os referidos compostos.

Estes compostos apresentam forte actividade anti-progestina e pequena ou nenhuma actividade anti-glucocorticóide.

-3-

#### MEMÓRIA DESCRIPTIVA

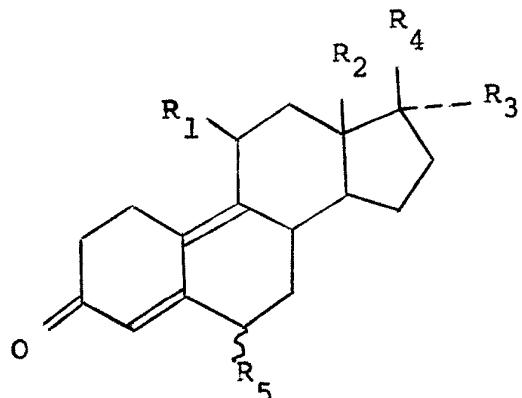
O invento refere-se à preparação de derivados de 11-arilestrano e de 11-arylpregnano e de composições farmacéuticas que os contêm como constituintes activos.

As antiprogestinas são -inter alia- substâncias que revelam afinidade para os receptores da progesterona, substâncias estas que não exercem, ou exercem de modo consideravelmente reduzido, a acção da progesterona. As anti-progestinas são já conhecidas, a partir do pedido de patente europeia 0.057.115.

Verificou-se contudo que estas anti-progestinas, além da desejada actividade anti-progestínica, revelam também actividade anti-glucocorticóide, o que é indesejável, se as referidas substâncias são para serem usadas como agentes anti-progestínicos.

Descobriu-se agora um novo grupo de compostos com forte actividade anti-progestínica e fraca, ou não existente, actividade anti-glucocorticoide.

O invento refere-se portanto à preparação dos referidos esteróides caracterizados por terem a seguinte fórmula:



onde

-4-

$R_1$  é um grupo arilo com um grupo  $-N\begin{smallmatrix} X \\ Y \end{smallmatrix}$  como substituinte, sendo X e Y, separadamente, H ou um radical hidrocarboneto com 1 a 4 átomos de carbono ou, juntos, um radical hidrocarboneto (2-6 C);

$R_2$  é um grupo alquilo com (1-4 C);

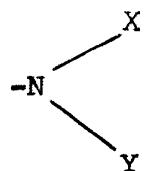
$R_3$  é H, OH, um radical hidrocarboneto (1-8 C) saturado ou insaturado, com pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, halogéneo, azido ou nitrilo; ou um grupo aciloxilo ou alcóxilo;

$R_4$  é um grupo hidróxilo, aciloxilo ou alcóxilo, ou um grupo acilo opcionalmente substituído com um grupo hidróxilo, alcóxilo, aciloxilo ou halogéneo; ou  $R_3$  e  $R_4$  juntos formam um sistema em anel; e

$R_5$  é um radical hidrocarboneto (1-4 C).

O grupo arilo em  $R_1$  pode derivar de, por exemplo, benzeno, bifenilo, naftaleno, antraceno ou fenantreno. Fenilo é o preferido. No caso de um grupo fenilo, o substituinte está situado na posição meta ou para.

O substituinte no grupo arilo é um grupo de fórmula



O radical hidrocarboneto (1-4 C), em X e Y, pode ser, inter alia, metilo, etilo, vinilo, etinilo, propilo, 2-propenilo, alenilo, 1-propinilo, butilo e seus análogos ramificados. Se Y e X juntos formarem um radical hidrocarboneto (2-6 C), o radical hidrocarboneto pode ser saturado ou insaturado; de preferência o radical hidrocarboneto contém 4-5 átomos de carbono. De preferência X e Y constituem um grupo alquilo saturado contendo 1-3 átomos de carbono e, ainda com maior preferência, constituem metilo.  $R_2$  é de preferê-

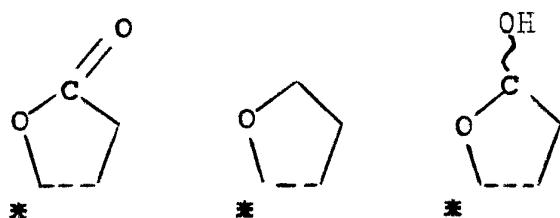
-5-

cia etilo ou metilo e, ainda com maior preferência, metilo. O radical hidrocarboneto (1-8 C),  $R_3$ , pode ser, inter alia, 3-hidroxi-1-propinilo, 3-hidroxi-1-propenilo, cloroetinilo, bromoetinilo e 3-hidroxipropilo. O grupo aciloxilo,  $R_3$  ou  $R_4$  é de preferência derivado de um ácido orgânico carboxílico contendo 1-18 átomos de carbono como os ácidos acético, propiónico, butírico, trimetilacético, fenilacético, ciclopentilpropiónico, fenilpropiónico, valérico, capróico, pelargónico, láurico, palmítico, benzólico ou succínico.

O grupo alcóxilo  $R_3$  ou  $R_4$  deriva de preferência de um éter com 1-12 átomos de carbono como p. ex. o metílico, etílico, ciclopentílico, benzílico ou tetra-hidropiranílico.

O grupo acilo  $R_4$ , opcionalmente substituído por um grupo hidróxilo, alcóxilo, aciloxilo ou halogéneo deriva de preferência de um ácido orgânico carboxílico com 1-18 átomos de carbono como os acima mencionados. São exemplos adequados de grupos acilo substituídos, o hidroxiacetilo, fluoroacetilo, cloroacetilo e propioniloxiacetilo.

Se  $R_3$  e  $R_4$  juntos, constituírem um sistema em anel, a preferência é para os sistemas em anel heterocíclicos contendo 5 átomos no anel e, em particular, para os sistemas em anel em que o anel esteja ligado à posição 17(?) da estrutura do esteróide por meio de um átomo de oxigénio que faça parte do anel. A maior preferência é para os sistemas em anel heterocíclicos seguintes:



onde o átomo de carbono com um \* é o átomo de carbono na posição 17 da estrutura do esteróide.

-6-

No caso de  $R_3$  e  $R_4$ , não juntos, representarem um sistema em anel, a maior preferência para  $R_3$  é um grupo alquilo, saturado ou insaturado com 1-4 átomos de carbono, substituído pelo menos com um hidróxilo ou um grupo oxo, e, para  $R_4$ , um grupo hidróxilo.

Ainda com maior preferência  $R_3$  é um grupo alquilo insaturado, com 1-4 átomos de carbono e contendo 1 ou 2 grupos hidróxilo.

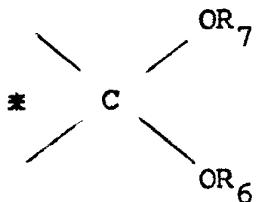
$R_5$  que pode estar ligado à posição  $\alpha$  ou  $\beta$  da estrutura do esteróide, é um grupo hidrocarboneto com 1-4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isobutilo, etenilo, etinilo, propenilo e butenilo. De preferência  $R_5$  é um grupo alquilo (1-4 C). Para  $R_5$  a maior preferência é para o metilo.

O invento também se refere a preparações farmacêuticas contendo um ou mais dos compostos preparados pelo invento, como constituinte activo. Os novos compostos podem ser administrados via oral, intra-vaginal ou parentérica, de modo usual, em combinação com substâncias farmacêuticas auxiliares, sob a forma de comprimidos, pílulas, drageias formas normais de dosagem. As formas de dosagem podem ser preparados segundo a técnica galénica conhecida.

A quantidade de compostos a administrar, de acordo com o presente invento, pode variar dentro de amplos limites, p. ex. 50-1000 mg e de preferência 100-800 mg durante uma terapia que pode durar 1-10 dias. Se for aplicada uma terapia de um só dia, a quantidade administrada pode variar entre p. ex. 200 e 1000 mg. Se, por outro lado, for aplicada uma terapia mais prolongada, p. ex. de 5 dias, a quantidade diária administrada é inferior, p. ex. 10-200 mg.

Os compostos do presente invento podem ser preparados a partir de 11 $\beta$ -hidroxiestra-5-eno-3,17-diona-3,17-dicetal ou de um composto correspondente 18-alquilo (1-3 C). Os grupos cetal têm a fórmula:

-7-



onde  $R_6$  e  $R_7$  representam um grupo alquilo com 1-4 átomos de carbono ou  $R_6$  e  $R_7$ , juntos, formam um grupo alquíleno com 2-5 átomos de carbono e onde \* indica o átomo de carbono em posição 3 e 17 da estrutura do esteróide. Este composto é "epoxidado", p. ex. com ácido m-cloroperbenzóico em  $CH_2Cl_2$  até obtenção do composto correspondente  $5\alpha$ ,  $6\alpha$ -epóxi-. Depois deste composto ter reagido com um reagente de Grignard, como o  $R_5MgCl$ , obtém-se o composto correspondente  $5\alpha$ ,  $11\beta$ -di-hidroxi- $6\beta$ - $R_5$ . Depois de uma desidratação dupla, p. ex. por meio de oxicloreto de fósforo (produz  $\Delta^{5(10)}, \Delta^{9(11)}$ ), de uma descetalização (produz 3,17-di-ceto-) e de uma cetalização selectiva, obtém-se um  $6\beta$ - $R_5$ - $\Delta^{5(10)}, \Delta^{9(11)}$ -estradieno-3,17-diona-3-cetal ou um composto 18-alquilo (1-3 C) correspondente. O grupo 3-cetal tem a mesma fórmula que a acima mencionada. A cetalização selectiva realiza-se num álcool  $R_6OH$  na presença de um ácido como catalisador; neste caso  $R_7$  é o mesmo que  $R_6$ . Se a reação fosse conduzida na presença de um diol obtinha-se um cetal em que  $R_6$  e  $R_7$  juntos constituiriam um grupo alquíleno.

Se o composto acima mencionado  $5\alpha$ ,  $11\beta$ -di-hidroxi- $6\beta$ - $R_5$  for sucessivamente descetalizado/desidratado (produz a  $11\beta$ -hidroxi- $6\alpha$ - $R_5$ - $\Delta^4$ -eno-3,17-diona correspondente), desidratado (dá a  $6\alpha$ - $R_5$ - $\Delta^4$ ,  $\Delta^{9(11)}$ -dieno-3,12-diona correspondente) e cetalizado selectivamente, obtém-se um  $6\alpha$ - $R_5$ - $\Delta^{5(10)}, \Delta^{9(11)}$ -estradieno-3,17-diona-3-cetal ou um composto correspondente 18-alquílico em que o alquilo é em (1-3 C).

Partindo dos referidos compostos e dos compostos correspondentes  $6\beta$ - $R_5$  acima mencionados, os grupos nas posições 11 e 17 na estrutura esteróide podem ser agora introduzidos.

Assim, após redução do grupo 17-ceto até  $17\beta$ -OH,  $17\alpha$ -

-8-

-H com p. ex.  $\text{NaBH}_4$  e após "epoxidação" da dupla ligação  $5(10)$ , p. ex. com ácido m-cloroperbenzóico em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{NaHCO}_3$  o grupo  $R_1$  pode ser introduzido com formação simultânea de um grupo OH na posição  $5\alpha$  e deslocamento da dupla ligação de  $9(11)$  para  $9(10)$  por reacção com um composto contendo  $R_1$ , como  $R_1\text{-metal-X}$ , sendo X um átomo de halogéneo como  $R_1\text{MgBr}$ , de preferência na presença de  $\text{CuCl}$  em tetra-hidrofuran ou com um composto  $R_1\text{Li}$ . Após desidratação e hidrólise (por exemplo, em ácido acético a 80% a  $75^\circ\text{C}$  ou em  $\text{HCl}$  2N em acetona), obtém-se os compostos de acordo com o presente invento, com  $R_3 = \text{H}$  e  $R_4 = \text{OH}$ .

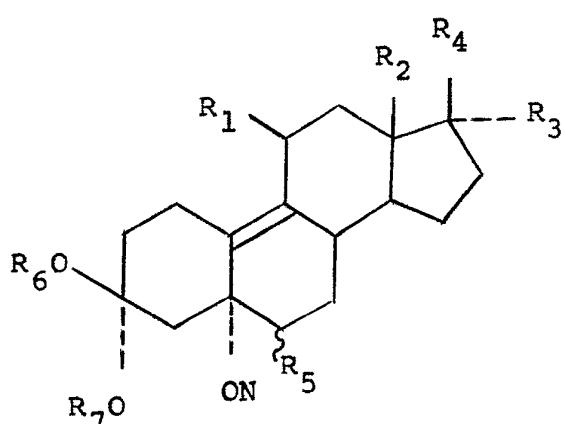
Outro método para preparar os compostos de acordo com o presente invento é fazer reagir o composto cetalizado selectivamente com um composto  $R_3\text{-metal}$  (produz  $17\alpha\text{-R}_3$ ,  $17\beta\text{-OH}$ ) com vista a ser seguida "epoxidado" e feito reagir com um composto contendo  $R_1$ , como  $R_1\text{-metal-X}$ , onde X é um átomo de halogéneo, como  $R_1\text{MgBr}$ , de preferência na presença de  $\text{CuCl}$  em tetra-hidrofuran ou com um composto  $R_1\text{Li}$ . Finalmente o composto deverá ainda ser desidratado e hidrolisado (produz 3-ceto,<sup>4</sup>). Os citados passos são conduzidos de modo análogo aos correspondentes passos anteriormente descritos. A incorporação de  $R_1$  e  $R_3$  pode também ser realizada por ordem inversa; neste caso o composto cetalizado selectivamente é "epoxidado", feito reagir com  $R_1\text{MgBr}$  na presença de  $\text{CuCl}$ , feito reagir com  $R_3\text{MgBr}$  ou  $R_3\text{Li}$ , desidratado e hidrolisado.

A variante de introduzir primeiro os grupos na posição 17 e depois na posição 11 é a seguinte. Primeiro um grupo contendo um átomo de oxigénio protegido, é introduzido em  $17\alpha$  após a cetalização selectiva do composto  $6\alpha$ - ou  $6\beta\text{-R}_5$  já descritos, nas condições já descritas. Isto produz um composto correspondente com o referido grupo na posição  $17\alpha$  e em  $17\beta\text{-OH}$ . Depois introduz-se  $R_1$  de modo análogo ao já descrito. Depois, se for desejado, reduzem-se as ligações insaturadas opcionalmente presentes no grupo introduzi-

do em 17 $\alpha$ . Realizam-se a seguir a desidratação e hidrólise com separação simultânea do grupo protector no substituinte de 17 $\alpha$  de modo a formarem-se os compostos de acordo com o presente invento com 17 $\beta$ -OH, 17 $\alpha$ -R<sub>3</sub>. O grupo a ser introduzido nesta variante em 17 $\alpha$  é de preferência um éter alquilico, alquenílico ou alquinílico. Preferem-se os grupos com um terminal tetra-hidropiranílico. No passo em que se separa uma parte do grupo introduzido em 17 $\alpha$ , o grupo éter e, de preferência o grupo tetra-hidropiranílico é então separado para formar um grupo alquilo, alquenilo ou alquinilo com um terminal hidróxilo. Opcionalmente, o referido grupo pode ser ciclizado com o grupo 17 $\beta$ -OH.

Outro método para preparar os compostos de acordo com o presente invento é "eterificar" ou "esterificar" o grupo 17-OH após a cetalização selectiva. Depois de se obtiverem os compostos em que R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> é OH, o grupo hidróxilo pode então, se tal for desejado, ser esterificado ou eterificado de acordo com métodos já conhecidos, para obtenção de outros compostos de acordo com o invento.

Os compostos preparados pelo invento são obtidos por desidratação e hidrólise de um composto de fórmula:



onde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> têm o mesmo significado acima mencionado, com a condição de que se R<sub>3</sub> e/ou R<sub>4</sub> representar um grupo contendo oxigénio, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem também ser um grupo

-10-

contendo oxigénio onde o átomo de oxigénio esteja protegido por um grupo hidrolisável, e onde R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> representam um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono ou R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> juntos formam um grupo alquíleno contendo 2-5 átomos de carbono, para formar os compostos de acordo com o invento. De preferência a desidratação e hidrólise realizam-se numa só etapa. A temperatura à qual esta etapa se realiza é em geral de 10 a 90°C; o tempo de reacção é usualmente de 15 minutos a 4 horas. A etapa de desidratação/hidrólise realiza-se de acordo com métodos já conhecidos usando agentes também já conhecidos como, por exemplo, o ácido acético ou HCl em acetona.

O invento é explicado em pormenor pelos seguintes exemplos:

Exemplo 1

- a. Juntou-se gota a gota, a -20°C, uma solução de 44 g de ácido m-cloroperbenzóico (teor: 80%) em 0,5 l de dicloreto de metileno, a uma solução de 70 g de 11β-hidroxi-estra-5-eno-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal em 1,4 l de dicloreto de metileno. Agitou-se a solução obtida durante 2h a -15°C e verteu-se sobre 1 l de hidróxido de sódio 1 N. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com 500 ml de solução de sulfito de sódio a 5%, 500 ml de hidróxido de sódio 1 N e 500 ml de água. A solução obtida foi seca sobre carbonato de potássio anidro, filtrou-se e evaporou-se até aproximadamente 100 ml. A parte residual foi agitada durante algum tempo com 200 ml de éter diisopropílico e filtrou-se o precipitado obtido. Produziram-se 57 g de 5α, 6α-epoxi-11β-hidroxiestrano-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal.
- b. A uma solução do último produto em 400 ml de tolueno seco, juntaram-se gota a gota 350 ml de 1 solução 1,4 M de cloreto de magnésio e metilo em tetra-hidrofurano. A mis-

-11-

tura foi fervida durante 1 hora sob refluxo, depois arrefeceu-se e verteu-se sobre uma mistura, arrefecida a gelo, de 200 ml de solução saturada de cloreto de amónio e 800 ml de água. Extraiu-se com éter (3x500 ml). Lavaram-se os extractos com água, secaram-se sobre sulfato de sódio anidro e concentraram-se por evaporação. Cristalizou-se o resíduo em éter diisopropílico, obtendo-se 41,3 g de 5 $\alpha$ ,11 $\beta$ -di-hidroxi-6 $\beta$ -metilestrano-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal puro.

c. 15,0 g do último produto foram dissolvidos em 75 ml de dimetilformamida seca e 75 ml de piridina seca. Depois de arrefecer até 0°C, juntaram-se a esta solução, a uma temperatura inferior a 5°C, 15 ml de oxicloreto de fósforo e concentrhou-se sob vazio. O novo produto obtido (15,0 g) foi purificado por cromatografia usando sílica gel. Obtiveram-se 8,0 g de 6 $\beta$ -metilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal sob a forma de óleo incolor.  $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ .

d. 15,0 g deste produto foram dissolvidos em 150 ml de ácido acético a 70% e aquecidos durante 1h a 50°C. Verteu-se a mistura reaccional sobre solução de carbonato ácido de sódio e extraiu-se com éter. As camadas etéreas foram lavadas até ficarem neutras, secaram-se e evaporaram-se à secura no vácuo. Produziram-se 12,0 g de 6 $\beta$ -metilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona como óleo incolor.  $[\alpha]_D^{20} = +291^\circ$ .

e. 12,0 g deste produto foram dissolvidos em 170 ml de metanol. Depois de se juntarem 5,7 g de ácido malónico, agitou-se durante 6 horas à temperatura ambiente. A solução foi neutralizada com solução de carbonato ácido de sódio e extraiu-se com éter. As camadas etéreas foram lavadas até neutras, secaram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 12,5 g do produto em bruto que foi purificado por

-12-

cromatografia usando silica-gel. Obtiveram-se 9,0 g de  $\delta^3$ -metilestra-5(10), 9(11)-dieno-3,17-diona-3,3-dimetilacetal como óleo incolor.

$$\text{[}\alpha\text{]}_D^{20} = +254^\circ.$$

f. Juntou-se gota a gota durante 15 min. uma solução de 21,0 g de éter tetra-hidropiranílico do álcool propargílico em 120 ml de THF seco, a uma solução de brometo de magnésio e etilo preparado a partir de 3,0 g de magnésio e 10,2 ml de brometo de etilo em 110 ml de THF. Depois de agitar durante 30 min juntou-se, gota a gota, uma solução de 10 g de  $\delta^3$ -metilestra-5(10), 9(11)-dieno-3,17-diona-3,3-dimetilacetal em 90 ml de THF. Depois de agitar durante 3 horas, verteu-se a mistura reacional sobre 500 ml de uma solução a 10% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extraiu-se com éter (3x300 ml). Os extractos etéreos foram lavados com água, secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporados. O resíduo foi cromatografado usando sílica-gel, obtendo-se 9,6 g de  $17\beta$ -hidroxi- $\delta^3$ -metyl-1 $\Delta$ -(3-tetra-hidropiraníloxi-1-propinil)estra-5(10),9(11)-dieno-3-ona-3,3-dimethyl-acetal.

g. 9,3 g do produto obtido no passo 1f. foram dissolvidos em 200 ml de cloreto de metileno. Depois de se juntarem 5,0 g de carbonato ácido de sódio, arrefeceu-se até  $-30^\circ\text{C}$ , juntaram-se numa só vez 5,4 g de ácido m-cloroperbenzóico e agitou-se por mais 3h entre  $-10$  e  $0^\circ\text{C}$ . Juntou-se então solução de hidróxido de sódio, extraiu-se a mistura reacional com acetato de etilo, lavaram-se as camadas orgânicas uma vez com solução de sulfito, lavaram-se até neutras, secaram-se e concentraram-se no vácuo. Obtiveram-se 10,1 g de produto amorfó que consistia numa mistura de epóxidos processada a seguir no estado bruto.

h. Juntaram-se 1,23 g de cloreto de cobre(I) a  $-10^\circ\text{C}$  a uma solução de brometo de magnésio e p-dimetilaminofenilo em

-13-

tetra-hidrofuranô preparada a partir de 5,23 g de magnésio 180 ml de tetra-hidrofuranô e 40 g de p-bromodimetilanílna. Depois de agitar durante 1/2 h, uma solução de 10,1 g do produto obtido na etapa 1g. em 120 ml de tetra-hidrofuranô foi adicionada a -10°C. Agitou-se por 2,5 h à temperatura ambiente, verteu-se sobre solução de cloreto de amônio e extraiu-se com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas até neutras, secaram-se, concentraram-se no vácuo e cromatografou-se o resíduo, usando sílica-gel. Obtiveram-se 10,1 g do produto em bruto, que foi aquecido com 150 ml de ácido acético a 70% durante 2,5 horas a 50°C. Depois de neutralizar com carbonato ácido de sódio, extraiu-se com éter. Lavaram-se as camadas orgânicas até neutras, secaram-se e concentraram-se no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia usando sílica-gel, obtendo-se 5,29 g de 11β- $\angle$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17β-hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ -metilestra-4,9-dieno-3-oná pura como uma substância amorfá, amarela;  $\alpha_D^{20} = +170^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

#### Exemplo 2

Dissolveram-se 3,5 g de 11β- $\angle$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17β-hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ -metilestra-4,9-dieno-3-oná em 250 ml de etanol absoluto e hidrogenou-se na presença de 2,8 g de catalisador Lindlar até ser absorvido 1 equivalente de hidrogénio (1,5 h). Separou-se o catalisador por filtração e concentrhou-se o filtrado no vácuo. Após cromatografia usando sílica gel, obtiveram-se 2,4 g de 11β- $\angle$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17β-hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-(Z)-propenil)-6 $\beta$ -metilestra-4,9-dieno-3-oná;  $\alpha_D^{20} = +185^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

#### Exemplo 3

Uma solução de 2 g de 11β- $\angle$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17β-hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ -metilestra-4,9-

-14-

-dieno-3-ona em 200 ml de uma mistura 1/1 de tolueno e etanol, foi hidrogenada na presença de 200 mg de 5%Pd-BaSO<sub>4</sub> até serem absorvidos 2 equivalentes de hidrogénio. Separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado. Por cromatografia usando sílica-gel obtiveram-se 1,2 g de 11β- $\backslash$ 4-(dimetilamino)fenil $\backslash$ -17β-hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propil)-6β-metilestra-4,9-dieno-3-ona;  $\Delta\text{D}^{20}$  = +196° (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

Exemplo 4

Juntou-se uma solução de 10 g de 11β- $\backslash$ 4-(dimetilamino)fenil $\backslash$ -17β-hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propil)-6β-metilestra-4,9-dieno-3-ona em 200 ml de dicloreto de metíleno, a uma suspensão agitada de 15 g de clorocromato de piridínio em 200 ml de dicloreto de metíleno. Agitou-se a mistura obtida durante 30 min a 20°C, diluiu-se com 400 ml de éter e filtrou-se usando um filtro rápido. O filtrado foi concentrado e cromatografado usando sílica-gel. Deste modo obtiveram-se 4,5 g de 11β- $\backslash$ 4-(dimetilamino)fenil $\backslash$ -17β-hidroxi-6β-metil-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dieno-21-carboxaldeído, com grande predominância da forma semi-acetal cíclica. Dissolveu-se este produto em 400 ml de tolueno e, depois de se juntarem 45 g de carbonato de prata/celite (reagente de Fetizon), ferveu-se durante 5h sob refluxo. Juntaram-se mais 22,5 g de carbonato de prata/celite e ferveu-se por mais 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional, filtrou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo sobre sílica-gel, obtendo-se 3,0 g do ácido 11β- $\backslash$ 4-(dimetilamino)fenil $\backslash$ -17β-hidroxi-6β-metil-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dieno-21-carboxílico gama-lactona, como uma substância amorfia, amarela;  $\Delta\text{D}^{20}$  = +144° (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

Exemplo 5

Juntaram-se 0,6 g de cloreto de p-tolueno-sulfônico

-15-

a uma solução de 1,2 g de  $11\beta$ - $\Delta^4$ -(dimetilamino)fenil  $\Delta^-17\beta$ -hidroxi- $\Delta^1$ -(3-hidroxi-1-propil)- $6\beta$ -metil- $\Delta^{4,9}$ -estra dieno-3-ona em 15 ml de piridina. Depois de agitar durante 6 horas, juntaram-se 100 ml de água e extraíu-se a mistura obtida com éter. Os extractos foram lavados 5x com água, secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrados. O resíduo foi cromatografado usando sílica-gel com tolueno/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 0,7 g de  $11\beta$ - $\Delta^4$ -(dimetilamino)fenil  $\Delta^-6\beta$ -metil- $4',5'$ -di-hidrospiro- $\Delta$ estra-4,9-dieno-17,2' $(3'\text{H})$ -furano  $\Delta^-3$ -ona;  $[\alpha]_D^{20} = +197^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Exemplo 6

a) Juntaram-se 150 ml de ácido clorídrico 4 N a uma solução de 39 g de  $5\alpha$ ,  $11\beta$ -di-hidroxi- $6\beta$ -metilestrano-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal em 550 ml de acetona. Ferveu-se a mistura obtida durante 4 horas sob refluxo, arrefeceu-se, concentrou-se até pequeno volume e diluiu-se com água (200 ml). Extraíu-se com acetato de etilo (3x200 ml), lavaram-se os extractos com água, secaram-se sobre sulfato de sódio anidro e concentraram-se. Recristalizou-se o resíduo em éter diisopropílico. Os cristais obtidos voltaram a ser cristalizados em acetonitrilo, obtendo-se 14,2 g de  $11\beta$ -hidroxi- $6\alpha$ -metilestro-4-eno-3,17-diona pura.

b) Juntaram-se,gota a gota, ao longo de 30 min, 10 ml de cloreto de tionilo a uma solução de 8,85 g de  $11\beta$ -hidroxi- $6\alpha$ -metilestro-4-eno-3,17-diona em 150 ml de piridina seca, a  $-35^\circ\text{C}$ , enquanto se agita muito bem. Depois de agitar durante 45 min a  $-15^\circ\text{C}$ , verteu-se a mistura reacional sobre 1 l de água gelada. Por extracção com dicloreto de metileno obteve-se uma camada orgânica que foi lavada com água até ficar neutra, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada à secura no vácuo, obtendo-se 9 g de  $6\alpha$ -metilestra-4,9(11)-dieno-3,17-diona.

-16-

c) Os 9 g de  $\delta\alpha$ -metilestra-4,9(11)-dieno-3,17-diona assim obtidos, em bruto, foram dissolvidos em 275 ml de metanol e arrefeceu-se até 0°C. Juntaram-se 1,1 ml de cloreto de acetilo a esta solução arrefecida a 0-5°C enquanto se agita. Depois de agitar durante 30 minutos a 0-5°C, neutralizou-se a mistura reaccional juntando uma solução saturada de bicarbonato de sódio e vertendo sobre 200 ml de água. Por extracção com dicloreto de metileno, produziu-se uma camada orgânica que foi lavada com água até ficar neutra, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada à secura em vácuo. Depois de purificar por cromatografia usando sílica-gel, obtiveram-se 2,5 g de  $\delta\alpha$ -metilestra-5(10), 9(11)-dieno-3,17-diona-3-dimetilacetal puro.

d) de modo análogo ao descrito no Exemplo 1f-1h., o composto obtido no Exemplo 6c. foi convertido em 11 $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propenil)- $\delta\alpha$ -metilestra-4,9-dieno-3-ona;  $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$  (c=1, dioxano).

De modo análogo ao descrito nos Exemplos 2-5, preparam-se os seguintes compostos:

11 $\beta$ - $\gamma$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-(Z)-propenil)- $\delta\alpha$ -metilestra-4,9-dieno-3-ona,

11 $\beta$ - $\gamma$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propil)- $\delta\alpha$ -metilestra-4,9-dieno-3-ona,

11 $\beta$ - $\gamma$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17 $\beta$ -hidroxi- $\delta\alpha$ -methyl-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dieno-21-carboxaldeído,

Ácido 11 $\beta$ - $\gamma$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ -17 $\beta$ -hidroxi- $\delta\alpha$ -methyl-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dieno-21-carboxílico gama-lactona, e

11 $\beta$ - $\gamma$ 4-(dimetilamino)fenil  $\gamma$ - $\delta\alpha$ -methyl-4',5'-di-hidrospiro- $\gamma$ estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furano  $\gamma$ -3-ona.

Exemplo 7

a) Suspenderam-se 43,6 g de espiras de magnésio em 150 ml de tetra-hidrofuranô anidro. Juntou-se então uma solução de 134 ml de brometo de etilo em 350 ml de tetra-hidrofuranô anidro,gota a gota, enquanto se agita muito bem, em atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura durante 15 min sob refluxo. Arrefeceu-se até temperatura ambiente, juntou-se uma suspensão de 44 g de  $5\alpha,6\alpha$ -epoxi- $11\beta$ -hidroxi-estrano-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal em 500 ml de tolueno seco. Agitou-se por 24h à temperatura ambiente e depois por 30 min à temperatura de refluxo, arrefeceu-se a mistura reaccional até temperatura ambiente e verteu-se cuidadosamente sobre uma mistura de 750 ml de solução saturada de cloreto de amónio e 3 l de água gelada. Por extracção com dicloreto de metileno produziu-se uma camada orgânica que foi lavada com água até ficar neutra, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Por cristalização em éter dietílico obtiveram-se 20 g de  $5\alpha,11\beta$ -di-hidroxi- $6\beta$ -etil-estrano-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal puro. Ponto de fusão:  $171,2^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -24^{\circ}$  ( $c=1\%$ , dioxano).

Depois do licor-mãe ter sido purificado por cromatografia usando sílica-gel, seguida de cristalização, obtiveram-se mais 11,8 g do referido produto puro.

b) a uma solução de 20,3 g deste produto em 190 ml de piridina anidra e 190 ml de dimetilformamida anidra, juntaram-se 40 ml de oxicloreto de fósforo durante 35 min, a  $0^{\circ}\text{C}$ , sob boa agitação, em atmosfera de azoto. Subiu-se então a temperatura até  $50^{\circ}\text{C}$ . Depois de se agitar durante 6h a  $50^{\circ}\text{C}$ , arrefeceu-se a mistura reaccional até  $0^{\circ}\text{C}$  e neutralizou-se cuidadosamente com 400 ml de solução 5 M de hidróxido de potássio. Verteu-se então a mistura sobre 1,5 l de água. A extracção com acetato de etilo produziu uma camada orgânica que foi lavada com água até ficar neutra, secou-se

-18-

sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Após purificação por cromatografia usando sílica-gel obtiveram-se 10,9 g de  $6\beta$ -etilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal;  $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$  (c=1%, dioxano).

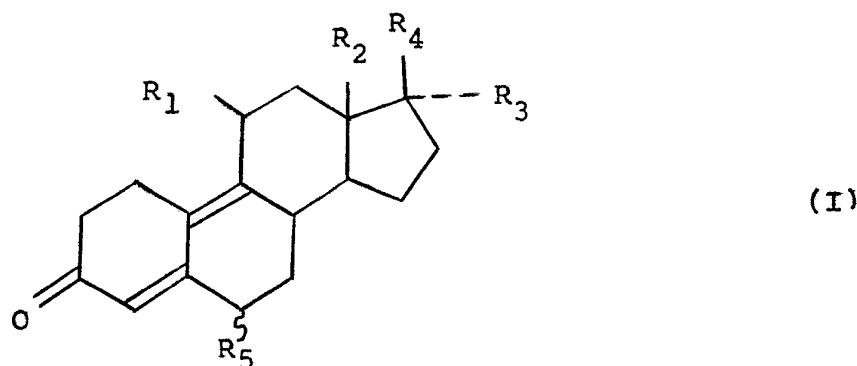
c) Uma solução de 20,6 g deste produto em 230 ml de ácido acético a 70%, foi agitada durante 1h a  $50^\circ\text{C}$ . Arrefeceu-se até temperatura ambiente, verteu-se cuidadosamente a mistura reaccional, sob boa agitação, sobre uma solução de 350 g de bicarbonato de sódio em 1500 ml de água. Separou-se o precipitado por filtração, lavou-se com água até ficar neutro e tomou-se em dicloreto de metíleno. Esta solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada à secura no vácuo, obtendo-se 16,1 g de  $6\beta$ -etilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona.

d) Do modo descrito no Exemplo 6c., obtiveram-se 13,3 g de  $6\beta$ -etilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona-3-dimetilacetal,  $[\alpha]_D^{20} = +209^\circ$  (c=1%, dioxano) após acetilação de 16,1 g de  $6\beta$ -etilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona.

e) Do modo descrito no Exemplo 1f-1h e 2-5, este composto foi convertido nos produtos finais  $6\beta$ -etilados mencionados nos Exemplos 1h, 2, 3, 4 e 5.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de compostos derivados 11-arilestrano e 11-arylpregnano, com a seguinte fórmula:



onde

$R_1$  é um grupo arilo com um grupo  $-N\begin{smallmatrix} Y \\ | \end{smallmatrix}X$  como substituinte, sendo X e Y, separadamente, H ou um radical hidrocarboneto com 1 a 4 átomos de carbono ou, juntos, um radical hidrocarboneto com 2 a 6 átomos de carbono;

$R_2$  é um grupo alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono;

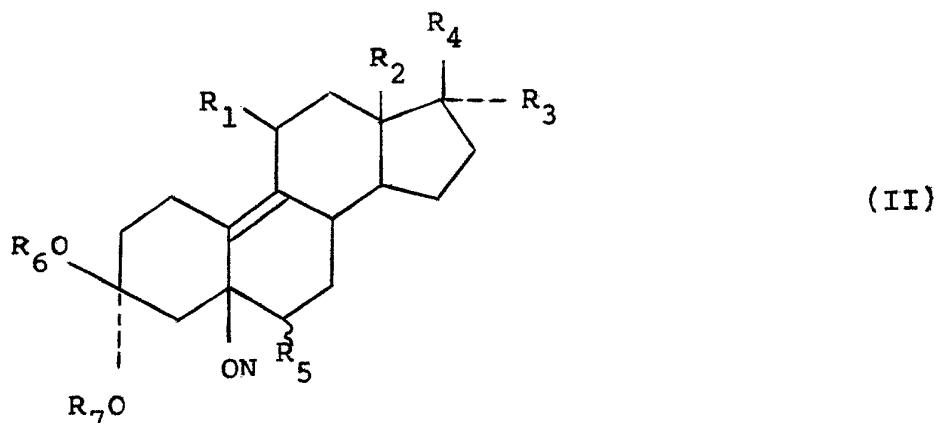
$R_3$  é H, OH, um radical hidrocarboneto, saturado ou insaturado, contendo 1 a 8 átomos de carbono, incluindo pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, halogéneo, azido ou nitri lo; um grupo acilóxilo ou alcóxilo;

$R_4$  é um grupo hidróxilo, acilóxilo ou alcóxilo ou um grupo acilo contendo opcionalmente um grupo hidróxilo, alcóxilo, acilóxilo ou halogéneo; ou  $R_3$  e  $R_4$  formam juntos um sistema em anel; e

$R_5$  é um grupo hidrocarboneto contendo 1 a 4 átomos de carbono,

caracterizado por um composto com a fórmula

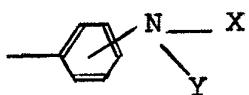
-20-



onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  têm o mesmo significado que o acima referido, com a condição de que se  $R_3$  e/ou  $R_4$  significa rem um grupo contendo oxigénio,  $R_3$  e/ou  $R_4$  podem também ser um grupo contendo oxigénio no qual o átomo de oxigénio está protegido por meio de um grupo hidrolisável e

onde  $R_6$  e  $R_7$  significam um grupo alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou  $R_6$  e  $R_7$  formam juntos um grupo alquíleno contendo 2 a 5 átomos de carbono, ser desidratado e hidrolisado para formar os compostos de fórmula 1 pretendidos.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por na fórmula (I)  $R_1$  ser um grupo aminofenilo com a estrutura



onde X e Y representam, cada um, um grupo alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono.

-21-

3 - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por na fórmula (I)  $R_2$  ser metilo.

4 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por na fórmula (I)  $R_3$  ser um grupo alquilo insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e contendo 1 ou 2 grupos hidróxilo.

5 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por na fórmula (I)  $R_3$  e  $R_4$  formarem juntos um sistema em anel.

6 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por na fórmula (I)  $R_4$  ser um grupo hidróxilo.

7 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado por na fórmula (I)  $R_5$  ser um grupo alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono.

8 - Processo de preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se associar pelo menos um composto preparado de acordo com a reivindicação 1, com veículos e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Lisboa,

22. MAR. 1988

Por AKZO N.V.

*Assinatura* - O AGENTE OFICIAL -

*António Vissapragodas*