

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 CONTEM".

INVENTORES: Martinus 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

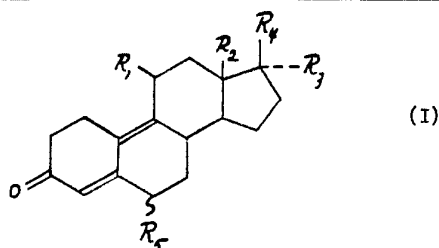
"Processo de preparação de deriva-
dos 11-arilestrano e 11-arilpre-
gnano e de composições farmacêuti-
cas que os contêm"

para que

AKZO N. V., pretende obter privi-
légio de invenção em Portugal.

R E S U M O

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



onde

R_1 é um grupo arilo com um grupo $-N-\begin{smallmatrix} X \\ Y \end{smallmatrix}$ como substitu-
inte, sendo X e Y, separadamente, H ou um radical hidrocar-
boneto 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 carbo-
no;

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

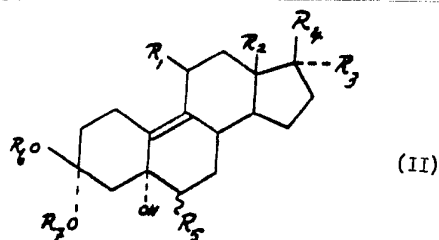
-2-

lo; um grupo acilóximo ou alcóximo.

R_4 é um grupo hidróximo, acilóximo ou alcóximo ou um grupo acilo contendo opcionalmente um grupo hidróximo, alcóximo, acilóximo 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 DESCRITIVA

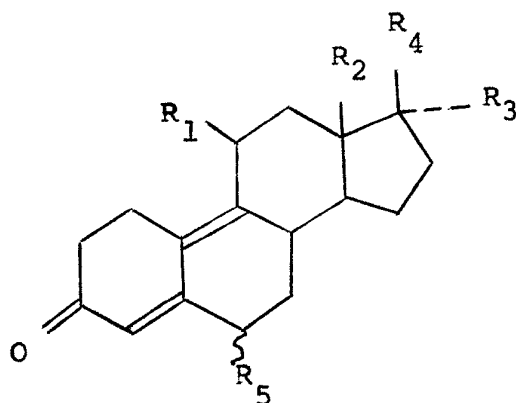
O invento refere-se à preparação de derivados de 11-arilestrano e de 11-arilpregnano e de composições farmacêuticas que os contêm como constituintes activos.

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 $\begin{smallmatrix} -N-X \\ Y \end{smallmatrix}$ 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);

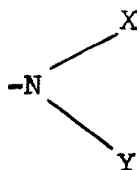
R_3 é H, OH, um radical hidrocarboneto (1-8 C) saturado ou insaturado, com pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, halogéneo, azido ou nitrilo; ou um grupo acilóxilo ou alcóxilo;

R_4 é um grupo hidróxilo, acilóxilo ou alcóxilo, ou um grupo acilo opcionalmente substituído com um grupo hidróxilo, alcóxilo, acilóxilo 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 preferên-

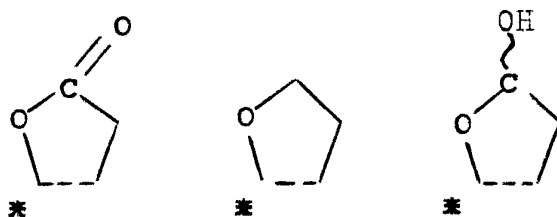
-5-

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 acilóxilo, R_3 ou R_4 é de preferência derivado de um ácido orgânico carboxílico contendo 1-18 átomos de carbono como os ácidos acético, propiônico, butírico, trimetilacético, fenilacético, ciclopentilpropiônico, fenilpropiônico, valérico, caprótico, pelargônico, láurico, palmítico, benzóico 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, acilóxilo 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 hidroxiaacetilo, 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(3) da estrutura do esteróide por meio de um átomo de oxigênio 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.

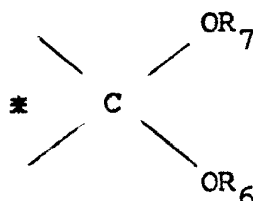
R_5 que pode estar ligado à posição 6α ou 6β da estrutura do esteróide, é um grupo hidrocarboneto com 1-4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isobutilo, etenilo, etinilo, propenilo e butenilo. De preferência R_5 é um grupo alquilo (1-4 C). Para R_5 a maior preferência é para o metilo.

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 β -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 alquileno 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 5α , 6α -epóxi-. Depois deste composto ter reagido com um reagente de Grignard, como o R_5MgCl , obtém-se o composto correspondente 5α , 11β -di-hidroxi- 6β - 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-diceto-) e de uma cetalização selectiva, obtém-se um 6β - 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 reacção fôsse conduzida na presença de um diol obtinha-se um cetal em que R_6 e R_7 juntos constituiriam um grupo alquileno.

Se o composto acima mencionado 5α , 11β -di-hidroxi- 6β - R_5 for sucessivamente descetalizado/desidratado (produz a 11β -hidroxi- 6α - R_5 -4-eno-3,17-diona correspondente), desidratado (dá a 6α - R_5 - Δ^4 , $\Delta^{9(11)}$ -dieno-3,12-diona correspondente) e cetalizado selectivamente, obtém-se um 6α - 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 6β - 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 17β -OH, 17α -

-8-

-H com p. ex. NaBH_4 e após "epoxidação" da dupla ligação $\Delta^{5(10)}$, p. ex. com ácido m-cloroperbenzóico em CH_2Cl_2 e NaHCO_3 o grupo R_1 pode ser introduzido com formação simultânea de um grupo OH na posição 5α e deslocamento da dupla ligação de 9(11) para 9(10) por reacção com um composto contendo R_1 , como R_1 -metal-X, sendo X um átomo de halogéneo como R_1MgBr , de preferência na presença de CuCl em tetra-hidrofurano ou com um composto R_1Li . Após desidratação e hidrólise (por exemplo, em ácido acético a 80% a 75°C ou em HCl 2N em acetona), obtêm-se os compostos de acordo com o presente invento, com $\text{R}_3 = \text{H}$ e $\text{R}_4 = \text{OH}$.

Outro método para preparar os compostos de acordo com o presente invento é fazer reagir o composto cetalizado selectivamente com um composto R_3 -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 -metal-X, onde X é um átomo de halogéneo, como R_1MgBr , de preferência na presença de CuCl em tetra-hidrofurano ou com um composto R_1Li . Finalmente o composto deverá ainda ser desidratado e hidrolisado (produz 3-ceto, Δ^4). 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_1MgBr na presença de CuCl , feito reagir com R_3MgBr ou R_3Li , desidratado e hidrolisado.

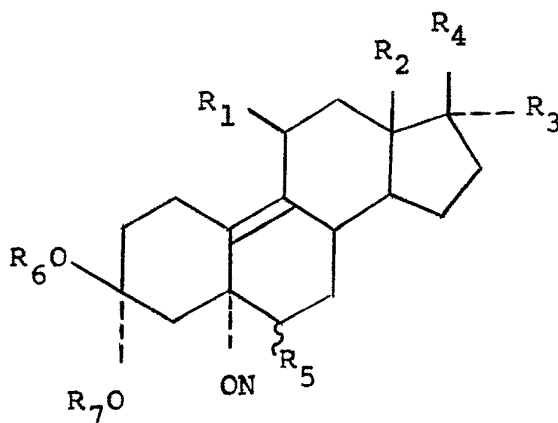
A variante de introduzir primeiro os grupos na posição 17 e depois na posição 11 é a seguinte. Primeiro um grupo contendo um átomo de oxigénio protegido, é introduzido em 17α após a cetalização selectiva do composto $6\alpha\text{-}$ ou $6\beta\text{-R}_5$ já descritos, nas condições já descritas. Isto produz um composto correspondente com o referido grupo na posição 17α 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

-9-

do em 17 α . Realizam-se a seguir a desidratação e hidrólise com separação simultânea do grupo protector no substituinte de 17 α de modo a formarem-se os compostos de acordo com o presente invento com 17 β -OH, 17 α -R₃. O grupo a ser introduzido nesta variante em 17 α é de preferência um éter alquílico, alquenílico ou alquínílico. Preferem-se os grupos com um terminal tetra-hidropiranílico. No passo em que se separa uma parte do grupo introduzido em 17 α , o grupo éter e, de preferência o grupo tetra-hidropiranílico é então separado para formar um grupo alquilo, alquenilo ou alquínilo com um terminal hidróxilo. Opcionalmente, o referido grupo pode ser ciclizado com o grupo 17 β -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 obterem os compostos em que R₃ ou R₄ 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 R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ têm o mesmo significado acima mencionado, com a condição de que se R₃ e/ou R₄ representar um grupo contendo oxigénio, R₃ e R₄ podem também ser um grupo

-10-

contendo oxigênio onde o átomo de oxigênio esteja protegido por um grupo hidrolisável, e onde R_6 e R_7 representam um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono ou R_6 e R_7 juntos formam um grupo alquilenos 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 reação 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 11 β -hidroxiestra-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 5 α , 6 α -epoxi-11 β -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. Extraíu-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 α ,11 β -di-hidroxi-6 β -metilestrano-3,17-diona-3,17-dietilenoacetato 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 concentrou-se sob vazio. O novo produto obtido (15,0 g) foi purificado por cromatografia usando sílica gel. Obtiveram-se 8,0 g de 6 β -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 extraíu-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 β -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 extraíu-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 sílica-gel. Obtiveram-se 9,0 g de 6 β -metilestra-5(10), 9(11)-dieno-3,17-diona-3,3-dimetilacetal como óleo incolor.

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

- f. Juntou-se gota a gota durante 15 min. uma solução de 21,0 g de éter tetra-hidropiraniílico 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 6 β -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 reaccional sobre 500 ml de uma solução a 10% de NH_4Cl e extraíu-se com éter (3x300 ml). Os extractos etéreos foram lavados com água, secos com Na_2SO_4 anidro e evaporados. O resíduo foi cromatografado usando sílica-gel, obtendo-se 9,6 g de 17 β -hidroxi-6 β -metil-17 α -(3-tetra-hidropirani-loxi-1-propinil)estra-5(10), 9(11)-dieno-3-ona-3,3-dimetil-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°C , juntaram-se duma só vez 5,4 g de ácido m-cloroperbenzóico e agitou-se por mais 3h entre -10 e 0°C . Juntou-se então solução de hidróxido de sódio, extraíu-se a mistura reaccional 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 amorfo 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°C a uma solução de brometo de magnésio e p-dimetilaminofenilo em

-13-

tetra-hidrofurano preparada a partir de 5,23 g de magnésio 180 ml de tetra-hidrofurano e 40 g de p-bromodimetilanfina. Depois de agitar durante 1/2 h, uma solução de 10,1 g do produto obtido na etapa lg. em 120 ml de tetra-hidrofurano 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 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β -metilestra-4,9-dieno-3-ona pura como uma substância amorfa, amarela; $[\alpha]_D^{20} = +170^{\circ}$ (c=1, CHCl_3).

Exemplo 2

Dissolveram-se 3,5 g de 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β -metilestra-4,9-dieno-3-ona em 250 ml de etanol absoluto e hidrogenou-se na presença de 2,8 g de catalisador Lindlar até ser absorvido 1 equivalente de hidrogênio (1,5 h). Separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado no vácuo. Após cromatografia usando sílica gel, obtiveram-se 2,4 g de 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-(Z)-propenil)-6 β -metilestra-4,9-dieno-3-ona; $[\alpha]_D^{20} = +185^{\circ}$ (c=1, CHCl_3).

Exemplo 3

Uma solução de 2 g de 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β -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-BaSO₄ até serem absorvidos 2 equivalentes de hidrogênio. Separou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado. Por cromatografia usando sílica-gel obtiveram-se 1,2 g de 11β- \angle 4-(dimetilamino)fenil \angle -17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-1-propil)-6β-metilestra-4,9-dieno-3-ona; $[\alpha]_D^{20} = +196^\circ$ (c=1, CHCl₃).

Exemplo 4

Juntou-se uma solução de 10 g de 11β- \angle 4-(dimetilamino)fenil \angle -17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-1-propil)-6β-metilestra-4,9-dieno-3-ona em 200 ml de dicloreto de metileno, a uma suspensão agitada de 15 g de clorocromato de piridínio em 200 ml de dicloreto de metileno. 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- \angle 4-(dimetilamino)fenil \angle -17β-hidroxi-6β-metil-3-oxo-19-nor-17α-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- \angle 4-(dimetilamino)fenil \angle -17β-hidroxi-6β-metil-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-dieno-21-carboxílico gama-lactona, como uma substância amorfa, amarela; $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ (c=1, CHCl₃).

Exemplo 5

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

-15-

a uma solução de 1,2 g de 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-1 α -(3-hidroxi-1-propil)-6 β -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 Na₂SO₄ anidro e concentrados. O resíduo foi cromatografado usando sílica-gel com tolueno/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 0,7 g de 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-6 β -metil-4',5'-di-hidrospiro-[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furano]-3-ona; $[\alpha]_D^{20} = +197^\circ$ (c=1, CHCl₃).

Exemplo 6

a) Juntaram-se 150 ml de ácido clorídrico 4 N a uma solução de 39 g de 5 α , 11 β -di-hidroxi-6 β -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 β -hidroxi-6 α -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 β -hidroxi-6 α -metilestro-4-eno-3,17-diona em 150 ml de piridina seca, a -35°C, enquanto se agita muito bem. Depois de agitar durante 45 min a -15°C, verteu-se a mistura reaccional 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 α -metilestra-4,9(11)-dieno-3,17-diona.

-16-

c) Os 9 g de 6 α -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 6 α -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 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 α -metilestra-4,9-dieno-3-ona; $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ (c=1, dioxano).

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

11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-(Z)-propenil)-6 α -metilestra-4,9-dieno-3-ona,

11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propil)-6 α -metilestra-4,9-dieno-3-ona,

11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-6 α -metil-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dieno-21-carboxaldeído,

Ácido 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-6 α -metil-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dieno-21-carboxílico gamma-lactona, e

11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-6 α -metil-4',5'-di-hidrospiro-[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furano]-3-ona.

-17-

Exemplo 7

a) Suspenderam-se 43,6 g de espiras de magnésio em 150 ml de tetra-hidrofurano anidro. Juntou-se então uma solução de 134 ml de brometo de etilo em 350 ml de tetra-hidrofurano 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 α ,6 α -epoxi-11 β -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 α , 11 β -di-hidroxi-6 β -etil-estrano-3,17-diona-3,17-dietilenoacetal puro. Ponto de fusão: 171,2°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 oxicleto de fósforo durante 35 min, a 0°C, sob boa agitação, em atmosfera de azoto. Subiu-se então a temperatura até 50°C. Depois de se agitar durante 6h a 50°C, arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°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 β -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°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 metileno. Esta solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada à secura no vácuo, obtendo-se 16,1 g de 6 β -etilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona.

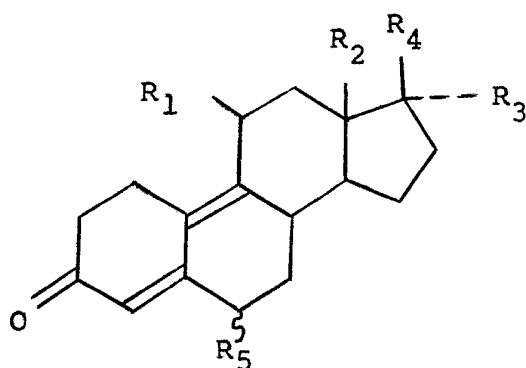
d) Do modo descrito no Exemplo 6c., obtiveram-se 13,3 g de 6 β -etilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona-3-dimetilacetil, $[\alpha]_D^{20} = +209^\circ$ (c=1%, dioxano) após acetalização de 16,1 g de 6 β -etilestra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona.

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

-19-

REIVINDICAÇÕES

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



(I)

onde

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 com 2 a 6 átomos de carbono;

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

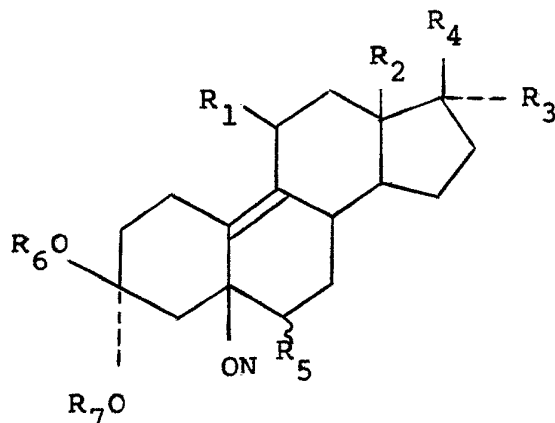
R_3 é H, OH, um radical hidrocarboneto, saturado ou insaturado, contendo 1 a 8 átomos de carbono, incluindo pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, halogéneo, azido ou nitrilo; um grupo acilóxilo ou alcóxilo;

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-

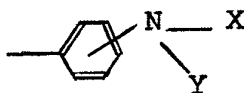


(II)

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 significarem um grupo contendo oxigênio, R_3 e/ou R_4 podem também ser um grupo contendo oxigênio no qual o átomo de oxigênio 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 alquilenol 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 farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa,

22. ABR. 1988

Por AKZO N.V.

Assi - O AGENTE OFICIAL -

Antonio Vassallo