



(11) *Número de Publicação:* PT 874815 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
C07C401/00 A A61K031/59 B

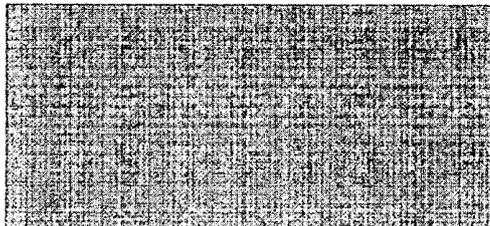
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.12.23</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.12.21 GB 9526208</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.11.04</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.04.18</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> RESEARCH INSTITUTE FOR MEDECINE AND CHEMISTRY, INC 49, AMHERST STREET CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, 02142 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> ROBERT HENRY HESSE US MAURICE MURDOCH PECHET US SUNDARA KATUGAM SRINIVASESETTY SETTY US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
---	---

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS COM CADEIA LATERAL 17-ALQUINIL- E 20-OXOPREGNA- DE VITAMINA D MÉTODOS PARA A SUA PRODUÇÃO E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS

(57) *Resumo:*

DERIVADOS COM CADEIA LATERAL 17-ALQUINIL- E 20-OXOPREGNA- DE VITAMINA D MÉTODOS PARA A SUA PRODUÇÃO E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS



## DESCRIÇÃO

### "DERIVADOS COM CADEIA LATERAL 17-ALQUINIL- E 20- OXOPREGNA- DE VITAMINA D, MÉTODOS PARA A SUA PRODUÇÃO E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"

Esta invenção relaciona-se com novos derivados de 1-hidroxi pregnacalciferol, mais especialmente com derivados de 1-hidroxi pregnacalciferol com actividade antiprogesterona.

Há muito que se sabe que a vitamina D<sub>3</sub> desempenha um papel chave no metabolismo do cálcio. A descoberta de que as vitaminas D sofrem hidroxilação in vivo conduziu à síntese de muitos análogos da vitamina D cuja avaliação indicou que os grupos hidroxilo na posição 1 $\alpha$  ou numa das posições 24R ou 24 eram essenciais para que o composto ou seu metabolito apresentassem um efeito substancial sobre o metabolismo do cálcio.

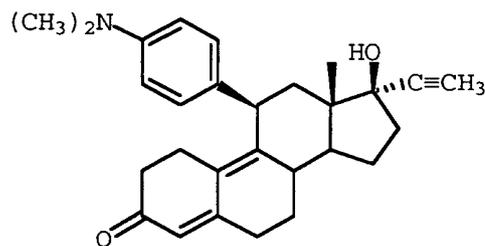
Trabalhos subsequentes indicaram que o metabolito natural 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub> apresentava actividade moduladora celular, incluindo estimulação da maturação e diferenciação celulares, bem como efeitos imunossuppressores, e também apresentava um efeito imunopotenciador, estimulando a produção de metabolitos oxigenados bactericidas e a resposta quimiotáctica de leucocitos.

O potencial terapêutico da 1 $\alpha$ ,25-hidroxi vitamina D<sub>3</sub> nestas áreas é, contudo, fortemente limitado pelo seu efeito potente sobre o metabolismo do cálcio. Assim dosagens a um nível suficiente para induzir um efeito desejado de modulação celular, imunossupressor ou imunopotenciador tendem a conduzir a hipercalcemia inaceitável. Consequentemente foi demonstrado interesse considerável pela síntese de análogos com efeitos reduzidos sobre o metabolismo do cálcio mas apresentando ainda

f l A

os efeitos desejados sobre o metabolismo celular, e.g. tal como sumariado na WO 95/16672.

DeLuca e colaboradores (*Tetrahedron Letters* **35**(15) (1994), páginas 2295-2298 e *Program Abstracts, 77th Annual Meeting of the Endocrine Society* (1995), Abstract N° P2-662, p. 456) descreveram que nas suas investigações desses análogos de vitamina D testaram diversos 20-oxopregnacalciferóis e verificaram que eram inactivos relativamente ao efeito sobre o metabolismo do cálcio. Observando que estes compostos partilhavam algumas características estruturais com a progesterona e cientes do desenvolvimento de compostos tais como o RU 486, um 19-nor esteróide de fórmula



e apresentando fortes actividades anti-progesterona e anti-glucocorticosteróide, também testaram estes compostos quanto à aptidão para se ligarem ao receptor de progesterona. Verificou-se que os 20-oxopregnacalciferóis, e em menor medida o 22-aldeído e o 22-hidroxi calciferóis, se ligavam ao receptor de progesterona. De "muitos outros" análogos de vitamina D testados nenhum outro mostrou ter actividade de ligação significativa. Afirma-se especificamente que o 1 $\alpha$ -hidroxi-20-oxopregna-calciferol e os seus correspondentes análogos 19-nor não têm esse efeito de ligação.

Em contraste com o RU 486, afirma-se que o 20-oxopregnacalciferol não se liga ao receptor de glucocorticóides

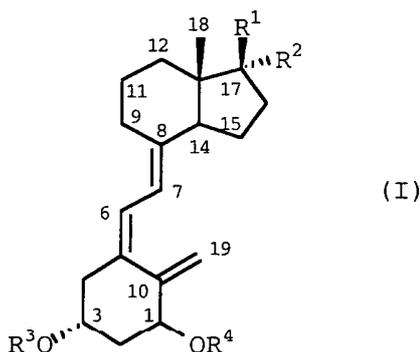
f l A

mas verificou-se (*Program Abstracts, 76th Annual Meeting of the Endocrine Society (1994), Abstract N° 1744, p. 636*) que suprime o crescimento *in vivo* de células humanas de cancro da mama (T47D).

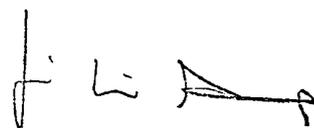
A presente invenção baseia-se na constatação surpreendente de que diversos 1-hidroxi pregnacalciferóis, em completa contradição com as observações de DeLuca *et al.*, actuam de facto como antagonistas potentes da actividade de progesterona, por exemplo tal como evidenciado pela actividade antifertilidade (e.g. contraceptiva), doseamento anti-progesterona e inibição do crescimento de linhas celulares de cancro da mama T47D e MCF-7. Ainda mais surpreendentemente, verificou-se que os efeitos anti-progesterona relativos a esses compostos 1-hidroxi podem exceder os dos correspondentes compostos 1-desoxi.

Além do composto 1 $\alpha$ -hidroxi-20-oxopregnacalciferol, tendo em conta o que foi descrito por DeLuca *et al.*, estes 1-hidroxi pregnacalciferóis e os seus derivados protegidos no O são novos e constituem uma característica da invenção.

Assim de acordo com um aspecto da invenção são proporcionados compostos de fórmula geral (I):



(em que R<sup>1</sup> representa um grupo hidroxilo opcionalmente protegido ou um grupo C<sub>1-6</sub> alcoxi e R<sup>2</sup> representa um grupo alcinilo com

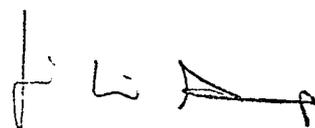


até 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, hidroxilo protegido ou C<sub>1-6</sub> alcoxi; ou R<sup>1</sup> representa um grupo -C(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)CH<sub>3</sub> em que R<sup>A</sup> é um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, hidroxilo protegido ou C<sub>1-6</sub> alcoxi e R<sup>B</sup> é um grupo hidroxilo opcionalmente protegido ou um grupo C<sub>1-6</sub> alcoxi, e R<sup>2</sup> representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo opcionalmente protegido ou um grupo C<sub>1-6</sub> alcoxi; e R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup>, que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de O) e os seus correspondentes isómeros 5,6-trans (i.e. isómeros 5E), com a condição de que quando R<sup>1</sup> representa um grupo -C(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)CH<sub>3</sub> em que R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> conjuntamente representam um grupo oxo e o grupo -OR<sup>4</sup> tem a configuração α então R<sup>2</sup> é diferente de hidrogénio.

Quando qualquer de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>B</sup> representa ou contém grupos C<sub>1-6</sub> alcoxi estes podem, por exemplo, ser grupos tais como metoxi, etoxi, propoxi e butoxi que, quando apropriado, podem ser de cadeia normal ou ramificada.

Quando R<sup>2</sup> ou R<sup>A</sup> representa um grupo alcinilo contendo até 6 átomos de carbono, este pode ser por exemplo um grupo alc-1-in-1-ilo tal como etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo ou 1-hexinilo, ou um grupo ω-alcinilo tal como propargilo. Podem estar presentes substituintes hidroxilo ou C<sub>1-6</sub> alcoxi tal como, por exemplo, nos grupos 3-hidroxi-propinilo e 3-metoxi-propinilo.

Quando R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> representam grupos protectores de O estes podem ser, por exemplo, grupos protectores de O cliváveis tais como são correntemente conhecidos na arte. Grupos adequados incluem grupos eterificantes tais como grupos sililo (e.g. grupos tri(alkil inferior)sililo tais como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo ou t-butildimetilsililo; grupos tri(aril)sililo tais como trifenilsililo; e grupos mistos aril-arilsililo); grupos alquilo inferiores (e.g. C<sub>1-6</sub>) opcionalmente interrompidos por um átomo de oxigénio, tais como



metilo, metoximetilo ou metoxietoximetilo; e grupos cíclicos tais como tetrahidropiraniolo. Os grupos protectores de O esterificantes incluem alcanoílo inferior (e.g. C<sub>1-6</sub>) tais como acetilo, propionilo, isobutirilo ou pivaloílo; aroílo (e.g. contendo 7-15 átomos de carbono) tais como benzoílo ou 4-fenilazobenzoílo; alcano sulfonilo inferior tal como metano sulfonilo (opcionalmente halogenado); e areno sulfonilo tal como p-tolueno sulfonilo.

Os derivados protegidos no O são úteis como intermediários na preparação de 1,3 $\beta$ -dióis activos de fórmula (I). Adicionalmente, quando os grupos protectores de O são metabolicamente lábeis *in vivo*, esses éteres e ésteres de fórmula (I) podem ser directamente utilizados em terapêutica.

Os isómeros 5,6-trans de compostos de fórmula geral (I) são úteis como intermediários na preparação dos correspondentes isómeros 5,6-cis, e.g. tal como aqui descrito adiante em mais pormenor. Quando R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> representam átomos de hidrogénio ou grupos metabolicamente lábeis esses isómeros 5,6-trans podem, contudo, apresentar actividade biológica, embora tipicamente de uma ordem de grandeza inferior à dos correspondentes isómeros 5,6-cis, e podem por isso ser úteis em terapêutica.

A actividade anti-progestacional tanto do 1 $\alpha$ -hidroxi-20-oxopregnacalciferol como dos compostos activos de fórmula geral (I) tal como definida acima sugere a sua utilização como, por exemplo, agentes antiproliferativos, por exemplo, no tratamento e/ou prevenção de tumores que respondem a hormonas ou de hiperplasias (tais como cancros da mama, da próstata ou dos ovários, fibróides ou endometriose) ou como supressores da actividade de progesterona, por exemplo edema, acne, melasma ou no controlo da fertilidade (tal como, por exemplo, no aborto induzido ou em contracepção) em seres humanos ou animais. Em conformidade a invenção abrange a utilização destes compostos tanto para o tratamento como para a profilaxia das patologias

acima referidas e para o fabrico de medicamentos para esse tratamento ou profilaxia.

Embora o efeito antiproliferativo dos compostos de acordo com a presente invenção seja um tanto inferior ao dos análogos 1 $\alpha$ -hidroxi vitamina D com actividade moduladora celular, por exemplo tal como descritos nos nossos Pedidos de Patente Internacional N $^{\circ}$ s WO-A-9309093, WO-A-9426707, WO-A-9503273, WO-A-9516672 e WO-A-9525718, apesar disso é significativo e podem ser terapêuticamente úteis uma vez que os compostos têm um efeito extremamente baixo sobre o metabolismo do cálcio e portanto apresentam uma razão terapêutica vantajosa. Podem portanto ser utilizados em qualquer das aplicações descritas nos referidos WO-A-9309093, WO-A-9426707, WO-A-9503273, WO-A-9516672 e WO-A-9525718, por exemplo como agentes imunossuppressores e/ou anti-inflamatórios.

Entender-se-á que os compostos de acordo com a invenção podem apresentar diferentes perfis de actividade no que se refere à sua actividade antineoplásica, antifertilidade, antiproliferativa, imunossupressora e/ou anti-inflamatória etc. Pode utilizar-se procedimentos de bioavaliação correntes de forma conhecida para seleccionar compostos particulares mais adequados para aplicações terapêuticas particulares.

Os compostos activos de acordo com a invenção podem ser formulados para administração por qualquer via conveniente, e.g. oralmente (incluindo sublingualmente), parentericamente, rectalmente ou por inalação; as composições farmacêuticas assim formuladas constituem uma característica da invenção.

As composições que podem ser administradas oralmente podem, se desejado, conter um ou mais veículos e/ou excipientes fisiologicamente compatíveis e podem ser sólidas ou líquidas. As composições podem tomar qualquer forma conveniente incluindo, por exemplo, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas,

f l A

pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes, elixires e produtos secos adequados para reconstituição com água ou outro veículo líquido adequado antes da utilização. As composições vantajosamente podem ser preparadas na forma de dosagem unitária. Os comprimidos e cápsulas de acordo com a invenção podem, se desejado, conter componentes convencionais tais como agentes ligantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanta ou polivinil-pirrolidona; enchimentos, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo amido de batata; ou agentes molhantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na arte.

As composições líquidas podem conter adjuvantes convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo xarope de sorbitol, metil celulose, glucose/xarope de açúcar, gelatina, hidroximetilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras alimentares hidrogenadas; agentes emulsionantes, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia; veículos não-aquosos, que podem incluir óleos alimentares, por exemplo óleos vegetais tais como óleo de amendoim, óleo de amêndoas, óleo de côco fraccionado, óleos de fígado de peixes, ésteres oleosos tais como polissorbato 80, propileno glicol, ou álcool etílico; e conservantes, por exemplo *p*-hidroxibenzoatos de metilo ou de *n*-propilo ou ácido sórbico. As composições líquidas podem convenientemente ser encapsuladas em, por exemplo, gelatina para dar um produto na forma de dosagem unitária.

As composições para administração parentérica podem ser formuladas utilizando um veículo líquido injectável tal como água estéril isenta de pirogénios, oleato de etilo estéril isento de peróxidos, álcool desidratado ou propileno glicol ou

uma mistura de álcool desidratado/propileno glicol, e podem ser injectadas intravenosamente, intraperitonealmente ou intramuscularmente.

As composições para administração rectal podem ser formuladas utilizando uma base convencional para supositórios tal como manteiga de cacau ou outro glicérido.

As composições para administração por inalação são convenientemente formuladas para administração auto-propelida, e.g. na forma de doses medidas, por exemplo como uma suspensão num propulsor tal como um hidrocarboneto halogenado embalado num recipiente para aerossol dotado com uma válvula para administração de doses medidas.

Pode ser vantajoso incorporar um anti-oxidante, por exemplo ácido ascórbico, hidroxianisole butilado ou hidroquinona nas composições da invenção para aumentar o seu tempo de armazenagem.

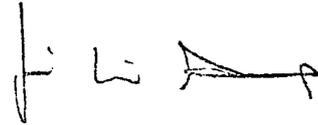
Quando quaisquer das composições acima referidas são preparadas na forma de dosagem unitária estas podem por exemplo conter 0,5-2500  $\mu\text{g}$ , e.g. 1-500  $\mu\text{g}$ , do composto activo de acordo com a invenção por forma de dosagem unitária. As composições podem se desejado incorporar um ou mais princípios activos, por exemplo antiprogesteronas tais como RU 486, estrogénios ou antagonistas de estrogénios.

Uma dose diária adequada de um composto activo de acordo com a invenção pode por exemplo estar na gama de 1-5000  $\mu\text{g}$ , e.g. 2-1000  $\mu\text{g}$ , por dia, dependendo de factores tais como a gravidade da patologia a ser tratada e da idade, peso e estado do indivíduo.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados por qualquer método conveniente, por exemplo envolvendo um ou mais dos seguintes:

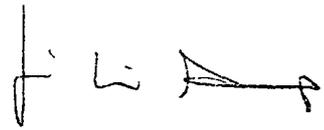
A) Por isomerização de um composto 5,6-trans correspondente, preferencialmente na forma 1,3-diprotégida em O. A isomerização pode ser realizada, por exemplo, por tratamento com iodo, com um dissulfureto ou disseleneto, ou por irradiação com radiação ultravioleta, preferencialmente na presença de um sensibilizador de tripleto. Esses compostos 5,6-trans podem eles próprios ser preparados por oxidação de um composto 1-desoxi-5,6-trans correspondente utilizando um éster de selenito ou dióxido de selénio ou ácido selenoso na presença de um álcool, e.g. tal como descrito na GB-A-2038834, cujo teor é aqui dado como incorporado por citação. Este processo produzirá os correspondentes compostos 1 $\alpha$ - e 1 $\beta$ -hidroxi como produtos maioritário e minoritário respectivamente; estes podem ser prontamente separados, e.g. por cromatografia. O material de partida 1-desoxi-5,6-trans pode, se desejado, ser preparado *in situ* por isomerização do correspondente composto 1-desoxi-5,6-cis nas condições de oxidação.

B) Por oxidação de um composto (I) ou do correspondente isómero 5,6-trans em que R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> conjuntamente representam um grupo oxo e R<sup>2</sup> representa um átomo de hidrogénio, preferencialmente na forma 1,3-diprotégida em O, ou de um correspondente composto 1-desoxi, para dar um composto em que R<sup>2</sup> representa um grupo hidroxilo. Essa oxidação pode, por exemplo, ser realizada utilizando condições de hidroxilação de Barton/Gardner, e.g. por passagem de ar através de uma solução do composto num ou mais solventes orgânicos polares, por exemplo seleccionados de éteres cíclicos tais como tetrahydrofurano e amidas terciárias tais como N,N-dimetilformamida, na presença de uma base forte, e.g. um alcóxido inferior de um metal alcalino tal como t-butóxido de potássio, preferencialmente na presença do correspondente álcool inferior, e.g. t-butanol. A reacção é



preferencialmente realizada na presença de um composto de fósforo de valência baixa capaz de reduzir um grupo hidroperóxido a um grupo hidroxilo, por exemplo uma fosfina ou fosfito, e.g. um fosfito de tri(C<sub>1-6</sub> alquilo) tal como fosfito de trietilo. Surpreendentemente verificou-se que nenhuma das condições oxidativas fortes nem o intermediário reactivo 17-hidroperóxido que se forma transitoriamente reagem com ou degradam o sistema triénico sensível presente na molécula. Em conformidade este procedimento de hidroxilação inesperadamente eficaz e útil constitui uma característica da presente invenção. Quando se prepara um composto 1-desoxi utilizando este processo pode ser subsequentemente hidroxilado na posição 1, por exemplo por oxidação utilizando um composto de selénio apropriado tal como descrito em (A) acima para introduzir um grupo 1 $\alpha$ -hidroxilo.

C) Por reacção de um composto de fórmula (I) preferencialmente 1,3-diprotelado em O ou do isómero 5,6-trans correspondente em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> conjuntamente ou R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> conjuntamente representam um grupo oxo com o anião de um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono para dar um composto de fórmula (I) em que R<sup>1</sup> ou R<sup>A</sup> é um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono e R<sup>2</sup> ou R<sup>B</sup> é hidroxilo. O anião pode ser adicionado na forma de um sal (e.g. um sal de um metal alcalino tal como um sal de lítio) do alcino apropriado contendo até 6 átomos de carbono, se desejado na forma de um complexo com um material apropriado, por exemplo uma diamina, e.g. uma alcilenodiamina inferior tal como etilenodiamina, 1,2-diaminopropano ou 1,3-diaminopropano, ou pode ser produzido, se desejado *in situ*, por tratamento do correspondente alcino com até 6 átomos de carbono com uma base forte tal como amida de sódio, diisopropilamida de lítio ou n-butil lítio. Alternativamente o anião pode ser produzido *in situ* a partir de um alcino sililado correspondente contendo até 6 átomos de carbono por reacção com uma fonte de ião fluoreto, por exemplo fluoreto de amónio quaternário anidro tal como fluoreto de tetrabutílamónio. Se esta reacção for



realizada num composto (I) em que  $R^A$  e  $R^B$  conjuntamente representam um grupo oxo e  $R^2$  representa um grupo hidroxilo (e.g. preparado tal como em (B) acima), este grupo hidroxilo será correspondentemente sililado no decurso da reacção. Se os grupos protectores forem adequadamente seleccionados, i.e. se as posições 1 e 3 estiverem protegidas como grupos triisopropilsililoxi e o grupo hidroxilo  $R^2$  como trimetilsililoxi, este último grupo pode ser clivado selectivamente, por exemplo por hidrólise ácida suave, e.g. utilizando ácido acético ou ácido clorídrico diluído.

D) Por alquilação de um composto (I) preferencialmente 1,3-diprottegido em O ou do correspondente isómero 5,6-trans em que  $R^1$ ,  $R^2$  ou  $R^B$  representa um grupo hidroxilo para produzir um composto correspondente em que  $R^1$ ,  $R^2$  ou  $R^B$  representa um grupo  $C_{1-6}$  alcoxi. Essa alquilação pode ser convenientemente realizada por reacção com um agente alquilante tal como um sulfonato ou halogeneto (e.g. cloreto, brometo ou, mais preferencialmente, iodeto) de  $C_{1-6}$  alquilo na presença de uma base tal como um hidreto de metal, e.g. um hidreto de um metal alcalino tal como hidreto de sódio ou de potássio.

Entender-se-á que qualquer dos passos acima referidos pode ser seguido pela remoção de quaisquer grupos protectores de O consoante necessário e/ou desejado, e que quando se utiliza mais do que um dos passos acima referidos eles podem ser utilizados em qualquer ordem apropriada.

Em geral, os grupos protectores de O presentes nas posições 1 e/ou  $3\beta$  podem ser removidos, por exemplo, por métodos convencionais como os que estão bem documentados na literatura. Assim os grupos acilo esterificantes podem ser removidos por hidrólise básica, e.g. utilizando um alcóxido de um metal alcalino num alcanol. Os grupos eterificantes tais como grupos sililo podem ser removidos por hidrólise ácida ou por tratamento com um sal fluoreto, e.g. um fluoreto de tetraalquilamónio. A

f l A

utilização de um desses grupos protectores lábeis a ácidos mas estáveis a bases pode ser vantajosa quando se utiliza reacções envolvendo condições fortemente básicas, e.g. nos passos (C) e (D) acima. A remoção desses grupos protectores será tipicamente realizada como um estágio final de uma sequência preparativa.

Entender-se-á que os materiais de partida para o passo (B) acima incluem  $1\alpha$ -hidroxi-20-oxo-colecalciferol e os seus derivados protegidos em O, que são compostos conhecidos. Esses compostos podem ser convertidos nos correspondentes compostos (I) em que  $R^1$  e  $R^2$  conjuntamente representam um grupo oxo, i.e. materiais de partida úteis para o passo (C) acima, e.g. por oxidação utilizando técnicas análogas às da hidroxilação de Barton/Gardner, provando o sistema triénico normalmente sensível ao ar dos compostos ser surpreendentemente estável nessas condições oxidativas. Este método para a preparação dessas 17-onas de fórmula (I) em que  $R^1$  e  $R^2$  conjuntamente representam um grupo oxo é ela própria nova e representa uma característica adicional da invenção. Os análogos 1-desoxi dessas 17-onas podem ser analogamente preparados e subsequentemente 1-hidroxilados, e.g. por oxidação utilizando um composto de selénio apropriado tal como descrito em (A) acima para realizar a 1-hidroxilação.

Os seguintes Exemplos não-limitativos servem para ilustrar a invenção. Todas as temperaturas são em °C.

#### Preparação 1

$1\alpha, 3\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17-oxo-9,10-secoandrosta-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que  $R^1 + R^2 = O$ ,  $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$ ]

Fez-se passar ar através de uma solução de  $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol [análogo 5,6-trans do composto (I) em que  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$ ] (620 mg) em t-butanol (10 mL) contendo t-butóxido de

f l A

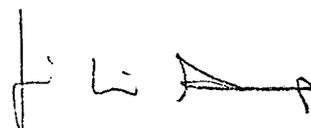
potássio (6 mL de uma solução 1 M em tetrahydrofurano) mantida a 0°. Após 3 horas fez-se cessar o caudal de ar, a mistura reaccional foi purgada com árgon durante 20 minutos, aquecida a refluxo durante 20 minutos, diluída com éter e processada para dar o composto em epígrafe (250 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  268,  $\lambda_{\min}$  228 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 1630, 1730 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,7 (s, 18-H's), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6-5,0 (s largo, 19-H's), 5,3-6,3 (qAB, 6,7-H's).

### Preparação 2

3 $\beta$ -Triisopropilsililoxi-17-oxo-9,10-secoandrosta-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 1-desoxi-5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = O, R<sup>3</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

Fez-se passar ar através de uma solução de 3 $\beta$ -triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol [análogo 1-desoxi-5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si] (460 mg) em t-butanol (10 mL) contendo t-butóxido de potássio (2,5 mL de uma solução 1 M em tetrahydrofurano) mantida a 0°. Adicionou-se mais porções de butóxido de potássio (3 x 2,5 mL de uma solução 1 M em tetrahydrofurano) a intervalos de meia hora, após o que se fez cessar o caudal de ar, a mistura reaccional foi purgada com árgon durante 30 minutos, diluída com éter e processada para dar o composto em epígrafe (190 mg, isolado por cromatografia): IV (CDCl<sub>3</sub>) 1610, 1720 cm<sup>-1</sup>.

Este composto pode ser convertido no produto da Preparação 1 por oxidação tal como descrito no GB-A-2038834 e sililação apropriada do composto 1 $\alpha$ -hidroxi assim obtido.



### Preparação 3

1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -hidroperoxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OOH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

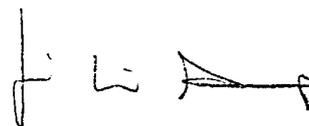
Fez-se passar ar através de uma solução de 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si] (490 mg) em t-butanol (7,5 mL) contendo t-butóxido de potássio (4 mL de uma solução 1 M em tetrahydrofurano) mantida a 0°. Após 2,5 horas fez-se cessar o caudal de ar, a mistura reaccional foi purgada com árgon durante 20 minutos, diluída com éter e processada para dar o composto em epígrafe (250 mg, isolado por cromatografia): IV (CDCl<sub>3</sub>) 3600-3100, 1620 cm<sup>-1</sup>.

Este composto pode ser convertido no produto da Preparação 1 por aquecimento na presença de base, e.g. um alcóxido de um metal alcalino tal como t-butóxido de potássio.

### Exemplo 1

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

Fez-se passar ar através de uma solução de 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si] (440 mg) numa mistura de tetrahydrofurano (2 mL), t-butanol (0,7 mL) e N,N-dimetilformamida (2 mL) contendo fosfito de trietilo (0,7 mL) e t-butóxido de potássio (2 mL de uma solução 1 M em tetrahydrofurano) mantida a -20°. Após 30 minutos a reacção foi diluída com éter e processada para dar o composto em epígrafe (350 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$



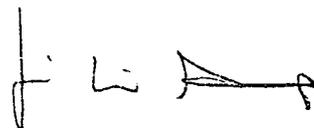
268,  $\lambda_{\min}$  228 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3620-3300, 1690, 1615 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,6 (s, 18-H's), 2,22 (s, 21-H's), 3,8-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,0 (s largo, 19-H's), 5,5-6,5 (qAB, 6,7-H's).

A dessililação deste produto (66 mg) utilizando fluoreto de tetrabutílamônio em tetrahydrofurano deu 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -trihidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H] (28 mg): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  270,  $\lambda_{\min}$  228 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3620-3200, 1680, 1610 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,62 (s, 18-H's), 2,25 (s, 21-H's), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,0 (s cada, 19-H's), 5,6-6,7 (qAB, 6,7-H's).

b) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Sil]

O éter bis-silílico de (a) acima (60 mg) em benzeno (10 mL) contendo fenazina (36 mg) foi fotoisomerizado por irradiação UV (1 hora) para dar o composto em epígrafe (50 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  262,  $\lambda_{\min}$  225 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3620-3340, 1695, 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,56 (s, 18-H's), 2,23 (s, 21-H's), 4,0-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,4 (s cada, 19-H's), 5,8-6,5 (qAB, 6,7-H's).

A dessililação deste produto (50 mg) utilizando fluoreto de tetrabutílamônio em tetrahydrofurano deu 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -trihidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H] (21 mg): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  262,  $\lambda_{\min}$  226 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3640-3300, 1695, 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,57 (s, 18-H's), 2,18 (s, 21-H's), 3,7-4,6 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,3 (s cada, 19-H's), 5,8-6,4 (qAB, 6,7-H's).



## Exemplo 2

a) 17 $\alpha$ -Hidroxi-20-oxo-3 $\beta$ -triisopropilsililoxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 1-desoxi-5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

Fez-se passar ar através de uma solução de 20-oxo-3 $\beta$ -triisopropilsililoxi-5,6-transpregnacalciferol [análogo 1-desoxi-5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si] (130 mg) numa mistura de tetrahydrofurano (0,75 mL), t-butanol (0,25 mL) e N,N-dimetilformamida (0,75 mL) contendo fosfito de trietilo (0,1 mL) e t-butóxido de potássio (0,75 mL de uma solução 1 M em tetrahydrofurano) mantida a -20°. Após 1 hora a reacção foi diluída com éter e processada para dar o composto em epígrafe (115 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  270,  $\lambda_{\min}$  229 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3620-3300, 1690, 1615 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,6 (s, 18-H's), 2,22 (s, 21-H's), 3,3-4,1 (m, 3-H), 4,4, 4,9 (s cada, 19-H's), 5,5-6,5 (qAB, 6,7-H's).

A dessililação deste produto (40 mg) utilizando fluoreto de tetrabutylamónio em tetrahydrofurano deu 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 1-desoxi-5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> H] (28 mg): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  271,  $\lambda_{\min}$  229 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3640-3200, 1690, 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,62 (s, 18-H's), 2,27 (s, 21-H's), 3,4-4,1 (m, 3-H), 4,5, 5,0 (s cada, 19-H's), 5,6-6,6 (qAB, 6,7-H's).

b) 17 $\alpha$ -Hidroxi-20-oxo-3 $\beta$ -triisopropilsililoxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [análogo 1-desoxi do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

O éter silílico de (a) acima (75 mg) em benzeno (16 mL) contendo fenazina (57 mg) foi fotoisomerizado por irradiação UV (1 hora) para dar o composto em epígrafe (55 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  263,  $\lambda_{\min}$  226 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>)



3620-3300, 1695, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,6 (s, 18-H's), 2,23 (s, 21-H's), 3,5-4,1 (m, 3-H), 4,5, 5,0 (s cada, 19-H's), 5,6-6,2 (qAB, 6,7-H's).

A dessililação deste produto (55 mg) utilizando fluoreto de tetrabutylamônio em tetrahydrofurano deu 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [análogo 1-desoxi do composto (I) em que  $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ]: UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  262,  $\lambda_{\text{min}}$  225 nm; IV ( $\text{CDCl}_3$ ) 3640-3200, 1695  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,6 (s, 18-H's), 2,23 (s, 21-H's), 3,5-4,1 (m, 1,3-H's), 4,5, 5,1 (s cada, 19-H's), 5,6-6,2 (qAB, 6,7-H's).

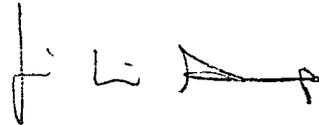
Os compostos 1-desoxi produzidos de acordo com este Exemplo podem ser convertidos em compostos 1 $\alpha$ -hidroxi de acordo com a invenção por oxidação tal como descrito no GB-A-2038834.

### Exemplo 3

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -hidroxi-9,10-secoandrosta-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}\equiv\text{C}$ ,  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$ ]

Uma solução de 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-17-oxo-9,10-secoandrosta-5(E),7,10(19)-trieno da Preparação 1 (115 mg) e complexo de acetileno de lítio e etilenodiamina (184 mg) em dioxano (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reaccional foi então desactivada com gelo, diluída com éter e processada. A cromatografia deu material de partida que não reagiu (36 mg) e o composto em epígrafe (35 mg): UV ( $\text{Et}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  268,  $\lambda_{\text{min}}$  226 nm; IV ( $\text{CDCl}_3$ ) 3600, 3310, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,7 (s, 18-H's), 2,53 (s,  $\equiv\text{CH}$ ), 3,9-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,1 (s largo, 19-H's), 5,5-6,5 (qAB, 6,7-H's).

b) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -hidroxi-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}\equiv\text{C}$ ,  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$ ]



O produto de (a) acima (50 mg) em benzeno (8 mL) contendo fenazina (28 mg) foi fotoisomerizado por irradiação UV (40 minutos) para dar o composto em epígrafe (40 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  259,  $\lambda_{\min}$  224 nm.

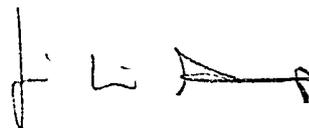
c) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Trihidroxi-17 $\alpha$ -etnil-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = CH $\equiv$ C, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H]

O produto de (b) acima (40 mg) foi dessililado por tratamento com fluoreto de tetrabutílamônio (0,4 mL) em tetrahydrofurano (0,4 mL) durante 3 horas à temperatura ambiente e o composto em epígrafe (18 mg) foi isolado por cromatografia: UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  261,  $\lambda_{\min}$  226 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3600-3320, 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,7 (s, 18-H's), 2,53 (s,  $\equiv$ CH), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's), 4,8, 5,4 (s cada, 19-H's), 5,7-6,5 (qAB, 6,7-H's).

#### Exemplo 4

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -metoxi-9,10-secoandrosta-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH $\equiv$ C, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

Adicionou-se hidreto de potássio (200  $\mu$ L de uma dispersão a 35% em óleo mineral) gota a gota a uma solução do produto do Exemplo 3(a) acima (190 mg) em tetrahydrofurano (4 mL) contendo 18-coroa-6 (75 mg) e iodeto de metilo (200  $\mu$ L) e mantida a -10°. Após 40 minutos a mistura reaccional foi desactivada com gelo e processada para dar o composto em epígrafe (185 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  267,  $\lambda_{\min}$  227 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 3300, 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,63 (s, 18-H's), 2,43 (s,  $\equiv$ CH), 3,3 (s, OMe-H's), 4,0-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,0 (s largo, 19-H's), 5,5-6,6 (qAB, 6,7-H's).



b) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -metoxi-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = CH\equiv C$ ,  $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$ ]

O produto de (a) acima (185 mg) em benzeno (28 mL) contendo fenazina (102 mg) foi fotoisomerizado por irradiação UV (1,4 horas) para dar o composto em epígrafe (165 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  260,  $\lambda_{min}$  225 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 3300, 1630  $cm^{-1}$ ; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,63 (s, 18-H's), 2,4 (s,  $\equiv CH$ ), 3,23 (s, OMe-H's), 4,0-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,3 (s cada, 19-H's), 5,8-6,3 (qAB, 6,7-H's).

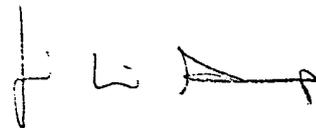
c) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihidroxi-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -metoxi-9,10-secoandrosta-5(-Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = CH\equiv C$ ,  $R^3 = R^4 = H$ ]

O produto de (b) acima (165 mg) foi dessililado por tratamento com fluoreto de tetrabutílamônio (1,5 mL) em tetrahidrofurano (1,5 mL) durante 3 horas à temperatura ambiente e o composto em epígrafe (70 mg) foi isolado por cromatografia: UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  261,  $\lambda_{min}$  225 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3620-3200, 3290, 1620  $cm^{-1}$ ; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,7 (s, 18-H's), 2,27 (s,  $\equiv CH$ ), 3,35 (s, OMe-H's), 3,7-4,7 (m, 1,3-H's), 4,8, 5,4 (s cada, 19-H's), 5,7-6,5 (qAB, 6,7-H's).

#### Exemplo 5

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-etinil-20-hidroxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que  $R^1 = CH_3C(OH)(C\equiv CH)$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$ ]

Uma solução de 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol [análogo 5,6-trans do composto (I) em que  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$ ] (321 mg) e complexo de acetileno de lítio e etilenodiamina (230 mg) em dioxano (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura



reaccional foi então desactivada com gelo, diluída com éter e processada. A cromatografia deu material de partida que não reagiu (50 mg) e o composto em epígrafe (245 mg): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  268,  $\lambda_{\min}$  229 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3580, 3300, 1615 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,8 (s, 18-H's), 2,33 (s,  $\equiv$ CH), 3,8-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,0 (s largo, 19-H's), 5,4-6,4 (qAB, 6,7-H's).

b) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-etinil-20-hidroxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OH)(C $\equiv$ CH), R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

O produto de (a) acima (120 mg) em benzeno (18 mL), contendo fenazina (65 mg) foi fotoisomerizado por irradiação UV (1,75 horas) para dar o composto em epígrafe (100 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  263,  $\lambda_{\min}$  229 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3600, 3300, 1610 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,8 (s, 18-H's), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,3 (s cada, 19-H's), 5,8-6,3 (qAB, 6,7-H's).

c) 20-Etinil-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,20-trihidroxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OH)(C $\equiv$ CH), R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H]

O produto de (b) acima (100 mg) foi dessililado por tratamento com fluoreto de tetrabutílamónio (1 mL) em tetrahidrofurano (1 mL) durante 4 horas à temperatura ambiente para dar o composto em epígrafe (40 mg, isolado por cromatografia): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  262,  $\lambda_{\min}$  225 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3620-3320, 3300, 1600 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,83 (s, 18-H's), 1,47 (s, 21-H's), 2,56 (s,  $\equiv$ CH), 3,9-4,8 (m, 1,3-H's), 4,8, 5,4 (s cada, 19-H's), 5,8-6,6 (qAB, 6,7-H's).

#### Exemplo 6

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-etinil-20-metoxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OH)(C $\equiv$ CH), R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

f L A

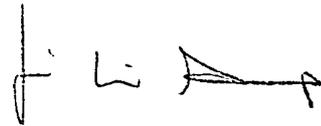
Adicionou-se hidreto de potássio (100  $\mu$ L de uma dispersão a 35% em óleo mineral) gota a gota a uma solução do produto do Exemplo 5(a) acima (120 mg) em tetrahidrofurano (3 mL) contendo 18-coroa-6 (50 mg) e iodeto de metilo (100  $\mu$ L) e mantida a  $-10^{\circ}$ . Após 40 minutos a mistura reaccional foi desactivada com gelo e processada para dar o composto em epígrafe (120 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  268,  $\lambda_{\min}$  228 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3280, 1615  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,78 (s, 18-H's), 1,37 (s, 21-H's), 2,45 (s,  $\equiv\text{CH}$ ), 3,3 (s, OMe-H's), 4,0-4,8 (m, 1,3-H's), 4,8-5,1 (s largo, 19-H's), 5,5-6,6 (qAB, 6,7-H's).

b) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-etinil-20-metoxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OH)(C $\equiv$ CH), R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Sil]

O produto de (a) acima (120 mg) em benzeno (18 mL) contendo fenazina (65 mg) foi fotoisomerizado por irradiação UV (2 horas) para dar o composto em epígrafe (100 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  262,  $\lambda_{\min}$  227 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3300, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,73 (s, 18-H's), 1,37 (s, 21-H's), 2,43 (s,  $\equiv\text{CH}$ ), 3,27 (s, OMe-H's), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,3 (s cada, 19-H's), 5,8-6,3 (qAB, 6,7-H's).

c) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihidroxi-20-etinil-20-metoxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OH)(C $\equiv$ CH), R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H]

O produto de (b) acima (100 mg) foi dessililado por tratamento com fluoreto de tetrabutylamónio (0,9 mL) em tetrahidrofurano (0,9 mL) durante 3 horas à temperatura ambiente para dar o composto em epígrafe (48 mg, isolado por cromatografia): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  262,  $\lambda_{\min}$  225 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3620-3320, 3300, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,73 (s, 18-H's), 1,38 (s, 21-H's), 2,63 (s,  $\equiv\text{CH}$ ), 3,27 (s, OMe-H's), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,4 (s cada, 19-H's), 5,6-6,6 (qAB, 6,7-H's).



**Exemplo 7**

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-propinil-20-trimetilsililoxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OSiMe<sub>3</sub>)(C $\equiv$ CCH<sub>3</sub>), R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Sil

Uma solução de 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si] (525 mg) e 1-trimetilsililpropino (242 mg) em tetrahidrofurano (2 mL) foi tratada a -15° com fluoreto de tetrabutílamônio (50 mg, seco a 95° e <0,5 mm durante 6 horas) em tetrahidrofurano (1 mL), agitada durante 1 hora a 0°, depois tratada com mais 1-trimetilsililpropino (242 mg) e fluoreto de tetrabutílamônio (1 mL) e deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após mais uma hora adicionou-se éter e a mistura reaccional foi processada. O composto em epígrafe (225 mg) foi isolado por cromatografia em sílica gel, eluindo com 10% de tolueno em hexano: UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  268,  $\lambda_{\min}$  228 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,13 (s, SiMe<sub>3</sub>-H's), 0,7 (s, 18-H's), 1,33 (s, 21-H's), 1,76 (s,  $\equiv$ CCH<sub>3</sub>), 3,8-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,4 (s largo, 19-H's), 5,4-6,5 (qAB, 6,7-H's).

A eluição adicional com 1% de acetato de etilo em hexano deu material (265 mg) que se crê ser um análogo do composto em epígrafe com um dos grupos triisopropilsililo do anel A substituído por trimetilsililo: UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  270,  $\lambda_{\min}$  229 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 1615 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,13 (s, SiMe<sub>3</sub>-H's), 0,7 (s, 18-H's), 1,33 (s, 21-H's), 1,73 (s,  $\equiv$ CCH<sub>3</sub>), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6-5,0 (d, 19-H's), 5,4-6,4 (qAB, 6,7-H's).

b) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-propinil-20-trimetilsililoxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OSiMe<sub>3</sub>)(C $\equiv$ CCH<sub>3</sub>), R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Sil

f L A

O composto em epígrafe de (a) acima (225 mg) em benzeno (30 mL) contendo fenazina (108 mg) foi fotoisomerizado por irradiação UV (1,5 horas - a solução foi irradiada em dois balões) para dar o composto em epígrafe (200 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  262,  $\lambda_{\min}$  226 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,13 (s, SiMe<sub>3</sub>-H's), 0,63 (s, 18-H's), 1,33 (s, 21-H's), 1,76 (s,  $\equiv$ CCH<sub>3</sub>), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,3 (s cada, 19-H's), 5,6-6,3 (qAB, 6,7-H's).

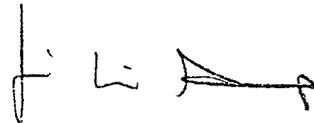
c) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,20-Trihidroxi-20-propinil-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>C(OH)(C $\equiv$ CCH<sub>3</sub>), R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H]

O produto de (b) acima (200 mg) foi dessililado por tratamento com fluoreto de tetrabutílamônio (2,6 mL) em tetrahidrofurano (2,6 mL) durante 3 horas à temperatura ambiente para dar o composto em epígrafe (90 mg) que foi isolado por cromatografia: UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  263,  $\lambda_{\min}$  225 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3660-3100, 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,8 (s, 18-H's), 1,43 (s, 21-H's), 4,8, 5,4 (s cada, 19-H's), 5,7-6,5 (qAB, 6,7-H's).

#### Exemplo 8

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-17 $\alpha$ -(3-triisopropilsililoxi-propin-1-il)-17 $\beta$ -trimetilsililoxi-9,10-secoandrosta-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = OSiMe<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = -C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>OSi(i-Pr)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Sil]

Uma solução de 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-17-oxo-9,10-secoandrosta-5(E),7,10(19)-trieno da Preparação 1 (350 mg) em tetrahidrofurano (1 mL) contendo fluoreto de tetrabutílamônio seco (50 mg) foi tratado com 1-trimetilsilil-3-triisopropilsililoxipropino (340 mg) de acordo com o procedimento do Exemplo 7(a) para dar o composto em epígrafe (260 mg, isolado por cromatografia em coluna): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  268,  $\lambda_{\min}$  227 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,13 (s,



SiMe<sub>3</sub>-H's), 0,6 (s, 18-H's), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's, ≡C-CH<sub>2</sub>O-), 4,6-5,0 (s largo, 19-H's), 5,3-6,3 (qAB, 6,7-H's).

b) 1α,3β-Bis-triisopropilsililoxi-17α-(3-triisopropilsililoxi-propin-1-il)-17β-trimetilsililoxi-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = OSiMe<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = -C=C-CH<sub>2</sub>OSi(i-Pr)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Sil]

O composto de (a) acima (120 mg) em benzeno contendo fenazina (47 mg) foi fotoisomerizado como no Exemplo 7(b) para dar o composto em epígrafe (85 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 261, λ<sub>min</sub> 224 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,13 (s, SiMe<sub>3</sub>-H's), 0,57 (s, 18-H's), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's, ≡C-CH<sub>2</sub>O-), 4,6-5,3 (2x s largo, 19-H's), 5,5-6,3 (qAB, 6,7-H's).

c) 1α,3β,17β-Trihidroxi-17α-(3-hidroxi-propin-1-il)-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = -C≡C-CH<sub>2</sub>OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H]

O composto de (b) acima (85 mg) em benzeno contendo fenazina (47 mg) foi dessililado por tratamento com fluoreto de tetrabutílamônio (1,2 mL) em tetrahidrofurano (1,2 mL) pelo procedimento do Exemplo 7(c) para dar o composto em epígrafe (21 mg, isolado por cromatografia em camada fina preparativa): UV (EtOH) λ<sub>max</sub> 262, λ<sub>min</sub> 225 nm; RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,63 (s, 18-H's), 3,3-4,4 (m, 1,3-H's, ≡C-CH<sub>2</sub>O-), 4,4-5,4 (2x s largo, 19-H's), 5,7-6,4 (qAB, 6,7-H's).

### Exemplo 9

a) 1α,3β-Bis-triisopropilsililoxi-20-(3-triisopropilsililoxi-propin-1-il)-20-trimetilsililoxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = -C(OSiMe<sub>3</sub>)(C≡C.CH<sub>2</sub>OSi(i-Pr)<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Sil]

f l A

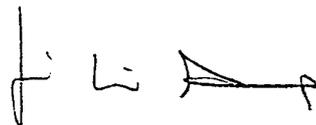
Uma solução de  $1\alpha,3\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol (575 mg) em tetrahydrofurano (3 mL) contendo fluoreto de tetrabutilamônio seco (100 mg) foi tratado com 1-trimetilsilil-3-triisopropilsililoxipropino (2 porções, 575 mg e 256 mg) de acordo com o procedimento do Exemplo 7(a) para dar o composto em epígrafe (315 mg, isolado por cromatografia em coluna): IV ( $\text{CDCl}_3$ )  $1610\text{ cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,73 (s, 18-H's), 1,4 (s, 21-H's), 3,9-4,7 (m, 1,3-H's,  $\equiv\text{C-CH}_2\text{O-}$ ), 4,7-5,4 (s largo, 19-H's), 5,3-6,6 (qAB, 6,7-H's).

b)  $1\alpha,3\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-(3-triisopropilsililoxipropin-1-il)-20-trimetilsililoxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que  $\text{R}^1 = -\text{C}(\text{OSiMe}_3)$  ( $\text{C}\equiv\text{C}\cdot\text{CH}_2\text{OSi}(\text{i-Pr})_3$ ) $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$ ]

O composto de (a) acima (315 mg) em benzeno (17 mL) contendo fenazina (122 mg) foi fotoisomerizado tal como no Exemplo 7(b) para dar o composto em epígrafe (225 mg, purificado por cromatografia): UV  $\lambda_{\text{max}}$  261,  $\lambda_{\text{min}}$  225 nm; IV ( $\text{CDCl}_3$ )  $1620\text{ cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,17 (s,  $\text{SiMe}_3\text{-H's}$ ), 0,7 (s, 18-H's), 3,8-4,5 (m, 1,3-H's,  $\equiv\text{C-CH}_2\text{O-}$ ), 4,5-5,3 (2x s largo, 19-H's), 5,5-6,4 (qAB, 6,7-H's).

c)  $1\alpha,3\beta,17\beta$ -Trihidroxi-20-(3-hidroxiopropin-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que  $\text{R}^1 = -\text{C}(\text{OH})$  ( $\text{C}\equiv\text{C}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ ) $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ]

O composto de (b) acima (225 mg) em tetrahydrofurano (2,9 mL) foi dessililado com fluoreto de tetrabutilamônio (2,9 mL) em tetrahydrofurano (2,9 mL) como no Exemplo 7(c) para dar o composto em epígrafe (45 mg, isolado por cromatografia): UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  261,  $\lambda_{\text{min}}$  225 nm; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,73 (s, 18-H's), 1,4 (s, 21-H's), 3,7-4,5 (m, 1,3-H's,  $\equiv\text{C-CH}_2\text{O-}$ ), 4,6-5,3 (2x s largo, 19-H's), 5,5-6,4 (qAB, 6,7-H's).



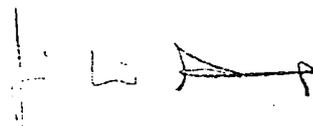
### Exemplo 10

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-propargil-20-hidroxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = -C(OH)(CH<sub>2</sub>.C $\equiv$ CH)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

Uma solução de 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol (445 mg) em tetrahidrofurano (12 mL) contendo fluoreto de tetrabutílamónio seco (100 mg) foi adicionada gota a gota a uma solução de "propargil alumínio" [preparada por adição de uma solução de brometo de propargilo (769 mg de uma solução a 80% p/p em tolueno) em éter (5 mL) a uma mistura de alumínio em pó (93 mg) e cloreto mercúrico em éter (1 mL), seguida por aquecimento a refluxo durante 5 horas]. A mistura reaccional foi guardada à temperatura ambiente durante 30 minutos, diluída com éter, tratada com sulfato de sódio húmido e filtrada, após o que o filtrado foi concentrado sob vácuo. O produto (100 mg, isolado por cromatografia após armazenagem num congelador durante 4 semanas) tinha UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  271,  $\lambda_{\min}$  228 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3700-3300, 3280, 1610 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,66 (s, 18-H's), 3,8-4,5 (m, 1,3-H's), 4,5-4,8 (s largo, 19-H's), 5,2-6,3 (qAB, 6,7-H's).

b) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-propargil-20-hidroxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = -C(OH)(CH<sub>2</sub>.C $\equiv$ CH)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

O composto de (a) acima (100 mg) em benzeno (7 mL) contendo fenazina (53 mg) foi fotoisomerizado tal como no Exemplo 7(b) para dar o composto em epígrafe (60 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  262,  $\lambda_{\min}$  225 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3660-3200, 3300, 1600 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,6 (s, 18-H's), 1,36 (21-H's), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6-5,3 (2x s largo, 19-H's), 5,5-6,4 (qAB, 6,7-H's).



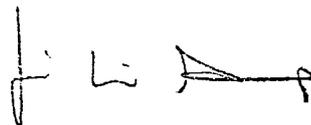
c) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,20-Trihidroxi-20-propargil-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = -C(OH)(CH<sub>2</sub>.C $\equiv$ CH)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H]

O composto de (b) acima (60 mg) em tetrahidrofurano (0,6 mL) foi dessililado com fluoreto de tetrabutílamônio (0,6 mL) em tetrahidrofurano (0,6 mL) como no Exemplo 7(c) para dar o composto em epígrafe (45 mg, isolado por cromatografia): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  263,  $\lambda_{\min}$  225 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3640-3200, 3300, 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,66 (s, 18-H's), 1,33 (21-H's), 3,6-4,4 (m, 1,3-H's), 4,6-5,3 (2x s largo, 19-H's), 5,5-6,4 (qAB, 6,7-H's).

#### Exemplo 11

a) 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-propinil-20-trimetilsililoxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que R<sup>1</sup> = -C(OSiMe<sub>3</sub>)(C $\equiv$ C.CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

Uma solução de 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnacalciferol (419 mg) e 1-(trimetilsilil)-propino (145 mg) em tetrahidrofurano (2 mL) foi tratada por duas vezes a 0° com fluoreto de tetrabutílamônio seco (2 x 50 mg) em tetrahidrofurano (2 x 1 mL) de acordo com o procedimento do Exemplo 7(a) para dar o composto em epígrafe (135 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  265,  $\lambda_{\min}$  227 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,13 (s, SiMe<sub>3</sub>-H's), 0,73 (s, 18-H's), 1,36 (s, 21-H's), 1,76 (s,  $\equiv$ C-CH<sub>3</sub>), 3,3-4,4 (m, 1,3-H's), 4,7-5,2 (s largo, 19-H's), 5,4-6,5 (qAB, 6,7-H's). [O material de partida pregnacalciferol foi preparado a partir de 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi vitamina D<sub>2</sub> seguindo o procedimento de Claverly et al. (WO 90/09991), ou por sililação do produto minoritário 1 $\beta$ -OH obtido por 1-hidroxilação de 20-oxo-3 $\beta$ -triisopropilsililoxi-5,6-transpregnacalciferol seguindo o procedimento do GB-A-2038834. A 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -bis-triisopropilsililoxi vitamina D<sub>2</sub> foi ela própria preparada por isolamento e sililação



do produto minoritário  $1\beta$ -OH obtido por 1-hidroxilação da vitamina D<sub>2</sub> seguindo o procedimento do GB-A-2038834}.

b)  $1\beta, 3\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-propinil-20-trimetilsililoxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que  $R^1 = -C(OSiMe_3)(C\equiv C.CH_3)CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$ ]

O composto de (a) acima (135 mg) em benzeno (18 mL) contendo fenazina (65 mg) foi fotoisomerizado tal como no Exemplo 7(b) para dar o composto em epígrafe (130 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  257,  $\lambda_{min}$  225 nm; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,13 (s, SiMe<sub>3</sub>-H's), 0,7 (s, 18-H's), 1,36 (21-H's), 1,76 (s,  $\equiv C-CH_3$ ), 3,4-4,3 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,5 (s largo cada, 19-H's), 5,5-6,3 (qAB, 6,7-H's).

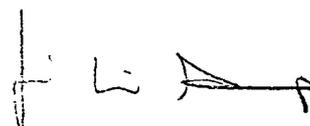
c)  $1\beta, 3\beta, 20$ -Trihidroxi-20-propinil-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que  $R^1 = -C(OH)(C\equiv C.CH_3)CH_3$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ]

O éter silílico de (b) acima (130 mg) foi dessililado com fluoreto de tetrabutylamônio (1,8 mL) em tetrahydrofurano (1,8 mL) como no Exemplo 7(c) para dar o composto em epígrafe (60 mg, isolado por cromatografia): UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  261,  $\lambda_{min}$  224 nm; IR (CDCl<sub>3</sub>) 3660-3100, 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,77 (s, 18-H's), 1,4 (21-H's), 1,77 (s,  $\equiv C-CH_3$ ), 3,4-4,5 (m, 1,3-H's), 4,8, 5,3 (cada s largo, 19-H's), 5,5-6,6 (qAB, 6,7-H's).

### Exemplo 12

a)  $1\beta, 3\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-etinil-20-hidroxi-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno [análogo 5,6-trans do composto (I) em que  $R^1 = -C(OH)(C\equiv CH)CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$ ]

Uma solução de  $1\beta, 3\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-5,6-transpregnalciferol (420 mg) e complexo de acetileto de lítio e etilenodiamina (598 mg) em dioxano (7 mL) foi tratada como no



Exemplo 5(a) para dar o composto em epígrafe (210 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  266,  $\lambda_{\min}$  227 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 3600-3200, 3000, 1615 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,77 (s, 18-H's), 1,4 (s, 21-H's), 2,26 (s,  $\equiv$ CH), 3,3-4,2 (m, 1,3-H's), 4,6-5,1 (s largo, 19-H's), 5,4-6,4 (qAB, 6,7-H's).

b) 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-etinil-20-hidroxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = -C(OH)(C $\equiv$ CH)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

O composto etinilo de (a) acima (170 mg) em benzeno (26 mL) contendo fenazina (92 mg) foi fotoisomerizado como no Exemplo 7(b) por irradiação (2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> horas) para dar o composto em epígrafe (150 mg, purificado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  257,  $\lambda_{\min}$  224 nm; IV (CCl<sub>4</sub>) 3620-3200, 3300, 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,77 (s, 18-H's), 1,43 (s, 21-H's), 2,3 (s,  $\equiv$ CH), 3,4-4,2 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,1 (cada s largo, 19-H's), 5,6-6,2 (qAB, 6,7-H's).

c) 20-Etinil-1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,20-trihidroxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = -C(OH)(C $\equiv$ CH)CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H]

O éter silílico de (b) acima (150 mg) foi dessililado como no Exemplo 7(c) utilizando fluoreto de tetrabutílamônio (1,5 mL) para dar o composto em epígrafe (68 mg, isolado por cromatografia): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  260,  $\lambda_{\min}$  224 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3660-3100, 3280, 1610 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,8 (s, 18-H's), 1,48 (s, 21-H's), 2,47 (s,  $\equiv$ CH), 3,7-4,5 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,3 (cada s largo, 19-H's), 5,7-6,3 (qAB, 6,7-H's).

### Exemplo 13

a) 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno [composto (I) em que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>.CO-, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si]

O composto  $1\alpha,3\beta$ -bis-triisopropilsililoxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno preparado de acordo com Claverly et al. (WO 90/09991) (170 mg) em benzeno (27 mL) com fenazina (89 mg) foi fotoisomerizado como no Exemplo 7(b) para dar o composto em epígrafe (130 mg, isolado por cromatografia): UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  261,  $\lambda_{\min}$  226 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 1690, 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,46 (s, 18-H's), 2,30 (s, 21-H's), 3,7-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6-5,2 (2x s largo, 19-H's), 5,5-6,4 (qAB, 6,7-H's).

b)  $1\alpha,3\beta$ -Dihidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno  
[composto (I) em que  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO-}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ]

O composto de (a) acima (130 mg) em tetrahydrofurano (1,2 mL) foi dessililado com fluoreto de tetrabutylamónio (1,2 mL) em tetrahydrofurano (1,2 mL) como no Exemplo 7(c) para dar o composto em epígrafe (53 mg, isolado por cromatografia): UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  263,  $\lambda_{\min}$  226 nm; IV (CDCl<sub>3</sub>) 3660-3200, 3300, 1700, 1640 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,5 (s, 18-H's), 2,07 (s, 21-H's), 3,7-4,4 (m, 1,3-H's), 4,7-5,4 (2x s largo, 19-H's), 5,6-6,6 (qAB, 6,7-H's).

Lisboa, 26 de Abril de 2001

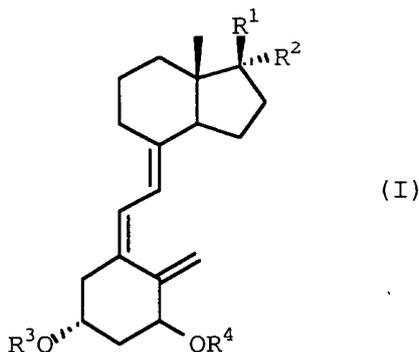
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

*h - A*

f. l. 1

## REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula geral (I)



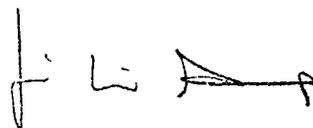
e os seus correspondentes isómeros 5,6-trans, em que:

$R^1$  representa um grupo hidroxilo, hidroxilo protegido ou C<sub>1-6</sub> alcoxi e  $R^2$  representa um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, hidroxilo protegido ou C<sub>1-6</sub> alcoxi;

ou  $R^1$  representa um grupo  $-C(R^A)(R^B)CH_3$  em que  $R^A$  representa um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, hidroxilo protegido ou C<sub>1-6</sub> alcoxi e  $R^B$  é um grupo hidroxilo, hidroxilo protegido ou C<sub>1-6</sub> alcoxi, ou  $R^A$  e  $R^B$  conjuntamente representam um grupo oxo, e  $R^2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxilo, hidroxilo protegido ou C<sub>1-6</sub> alcoxi;

e  $R^3$  e  $R^4$  são cada um deles seleccionados de átomos de hidrogénio e de grupos protectores de O;

com a condição de que quando  $R^1$  representa um grupo  $-C(R^A)(R^B)CH_3$  em que  $R^A$  e  $R^B$  conjuntamente representam um



grupo oxo e o grupo  $-OR^4$  tem a configuração  $\alpha$  então  $R^2$  é diferente de hidrogénio.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1 em que:

$R^1$  representa um grupo hidroxilo, tri(C<sub>1-6</sub> alquil)sililoxi ou metoxi e  $R^2$  representa um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, tri(C<sub>1-6</sub> alquil)sililoxi ou metoxi;

ou  $R^1$  representa um grupo  $-C(R^A)(R^B)CH_3$  em que  $R^A$  é um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, tri(C<sub>1-6</sub> alquil)sililoxi ou metoxi e  $R^B$  é um grupo hidroxilo, tri(C<sub>1-6</sub> alquil)sililoxi ou metoxi, ou  $R^A$  e  $R^B$  conjuntamente representam um grupo oxo, e  $R^2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxilo, tri(C<sub>1-6</sub> alquil)sililoxi ou metoxi.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2 em que  $R^2$  ou  $R^A$  representa um grupo alc-1-in-1-ilo com até 6 átomos de carbono e o grupo  $-OR^4$  tem a configuração  $\alpha$ .

4. Compostos de acordo com a reivindicação 1 que são:

$1\alpha, 3\beta, 17\alpha$ -trihidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(E),7,10(19)-trieno;

$1\alpha, 3\beta, 17\alpha$ -trihidroxi-20-oxo-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno;

$1\alpha, 3\beta, 17\beta$ -trihidroxi-17 $\alpha$ -etinil-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno;

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -metoxi-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno;

20-etinil-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 20-trihidroxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno;

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -dihidroxi-20-etinil-20-metoxi-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno; e

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 20-trihidroxi-20-propinil-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno.

5. Compostos de acordo com a reivindicação 1 que são:

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 17 $\beta$ -trihidroxi-17 $\alpha$ -oxo-(3-hidroxipropin-1-il)-9,10-secoandrosta-5(Z),7,10(19)-trieno;

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 20-trihidroxi-20-(3-hidroxipropin-1-il)-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno;

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 20-trihidroxi-20-propargil-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno;

1 $\beta$ , 3 $\beta$ , 20-trihidroxi-20-propinil-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno; e

20-etinil-1 $\beta$ , 3 $\beta$ , 20-trihidroxi-20-9,10-secopregna-5(Z),7,10(19)-trieno.

6. Compostos activos de fórmula geral (I) e seus isómeros 5,6-trans de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, incluindo compostos activos de fórmula geral (I) não sujeitos à restrição na reivindicação 1, para utilização como agentes antineoplásicos, antifertilidade, antiproliferativos, imunossupressores e/ou anti-inflamatórios.

f l A

7. Utilização de um composto activo de fórmula geral (I) ou de um seu isómero 5,6-trans de acordo com qualquer das reivindicações 1-5, incluindo um composto activo de fórmula geral (I) não sujeito à restrição na reivindicação 1, para o fabrico de um medicamento para utilização como um agente antineoplásico, antifertilidade, antiproliferativo, imunossupressor e/ou anti-inflamatório.
8. Composições farmacêuticas compreendendo um composto activo de fórmula geral (I) ou um seu isómero 5,6-trans de acordo com qualquer das reivindicações 1-5, incluindo um composto activo de fórmula geral (I) não sujeito à restrição na reivindicação 1, em mistura com um ou mais veículos e/ou excipientes fisiologicamente aceitáveis.
9. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1 que compreende um ou mais dos passos:
  - A) Isomerização ao correspondente isómero 5,6-trans;
  - B) oxidação de um composto de fórmula geral (I) ou de um seu isómero 5,6-trans ou de um correspondent composto 1-desoxi em que  $R^1$  representa um grupo  $-C(R^A)(R^B)CH_3$  em que  $R^A$  e  $R^B$  conjuntamente representam um grupo oxo e  $R^2$  representa um átomo de hidrogénio para dar um composto em que  $R^2$  representa um grupo hidroxilo, seguida quando necessário por hidroxilação na posição 1;
  - C) reacção de um composto de fórmula geral (I) ou de um seu isómero 5,6-trans em que  $R^1$  e  $R^2$  conjuntamente ou  $R^A$  e  $R^B$  conjuntamente representam um grupo oxo com um anião de alcinilo com até 6 átomos de carbono para dar um composto em que  $R^1$  ou  $R^A$  é um grupo alcinilo com até 6 átomos de carbono e  $R^2$  ou  $R^B$  é um grupo hidroxilo; e

D) reacção de um composto de fórmula geral (I) ou de um seu isómero 5,6-trans em que  $R^1$ ,  $R^2$  ou  $R^B$  representa um grupo hidroxilo com um agente alquilante para dar um composto em que  $R^1$ ,  $R^2$  ou  $R^B$  representa um grupo  $C_{1-6}$  alquilo;

seguida se necessário e/ou desejado pela remoção de quaisquer grupos protectores.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9 em que no passo (B) um composto de fórmula geral (I) ou um seu isómero 5,6-trans ou um correspondente composto 1-desoxi em que  $R^1$  representa um grupo  $-C(R^A)(R^B)CH_3$  em que  $R^A$  e  $R^B$  conjuntamente representam um grupo oxo e  $R^2$  representa um átomo de hidrogénio é oxidado pelo ar na presença de uma base forte e de uma fosfina ou de um fosfito para dar um composto em que  $R^2$  representa um grupo hidroxilo.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9 em que o passo (C) utiliza um material de partida de fórmula geral (I) ou um seu isómero 5,6-trans em que  $R^1$  e  $R^2$  conjuntamente representam um grupo oxo, material de partida esse que é preparado por oxidação pelo ar de um correspondente 20-oxocolecalciferol ou de um seu derivado protegido no O ou de um seu análogo 1-desoxi na presença de base forte, seguida quando necessário por hidroxilação na posição 1.

Lisboa, 26 de Abril de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

