

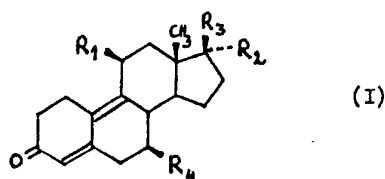
"Processo de preparação de compostos 11-
-aril-esteróides e de composições farma
cêuticas que os contêm"

para que

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

R E S U M O

A presente invenção refere-se ao processo de preparação
de 11-aril-esteróides possuindo a estrutura seguinte:



na qual

R_1 é um grupo arilo com um grupo $\begin{array}{c} \text{---N---X} \\ \text{Y} \end{array}$ como substituinte,

sendo cada um de X e Y, separadamente, H ou um grupo hidrocarbilo (1-4C) ou em conjunto um grupo hidrocarbilo (2-6C) o qual forma um anel de 3 a 7 membros juntamente com o átomo de azoto;

R_2 é hidrogénio, um grupo hidróxilo, aciloxilo ou alcóxilo ou um grupo hidrocarbilo saturado ou não saturado contendo 1-8 átomos de carbono, grupo hidrocarbilo o qual é proporcionado com pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, azido, ciano e/ou halogénio;

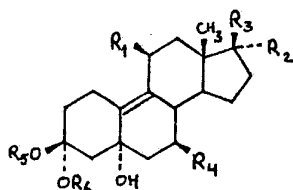
R_3 é um grupo hidróxilo, acilóxilo ou alcóxilo ou um grupo acilo opcionalmente substituído por um grupo hidróxilo, alcóxilo,

-2-

acilóxilo ou halogéneo; ou R_2 e R_3 formam em conjunto um sistema em anel, com a condição de quando R_3 é hidróxilo, R_2 não é hidrogénio ou hidroxilo; e

R_4 é um grupo metilo ou etilo;

e as ligações α e β estão indicadas por linhas tracejadas (---) e linhas cuneiformes (\blacktriangleleft), respectivamente, o qual compreende a hidrólise e desidratação de compostos com a fórmula



de modo a formar os compostos de fórmula (I) sendo os grupos hidróxilo, opcionalmente presentes nas posições 17α e 17β dos compostos obtidos, se desejado, esterificados ou sendo o grupo hidróxilo opcionalmente presente na posição 17β dos compostos obtidos, se desejado, ciclizado com um grupo contendo oxigénio opcionalmente presente na posição 17α .

A invenção refere-se ainda ao processo de preparação das composições farmacêuticas contendo os referidos compostos.

Os compostos preparados apresentam forte actividade anti-progestina e nenhuma ou fraca actividade anti-glucocorticóide.

-3-

MEMÓRIA DESCRITIVA

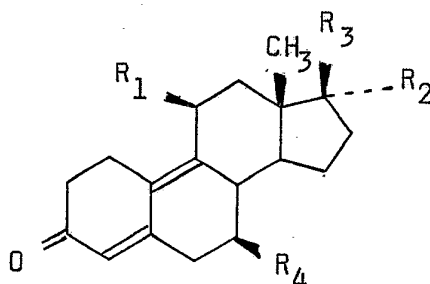
O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos compostos 11-aril-esteróides e também de preparação de composições farmacêuticas que contêm estes derivados como constituinte activo.

As anti-progestinas incluem, inter alia, substâncias que têm afinidade com o receptor da progesterona, não exercendo tais substâncias ou exercendo numa extensão consideravelmente reduzida, a acção da progesterona. A progesterona está envolvida, inter alia, na nidação de um óvulo fertilizado na parede do útero. Seria possível evitar a nidação por ocupação dos locais receptores nas células do útero com anti-progestinas, em resultado da qual a gravidez pode ser terminada numa fase muito precoce. As anti-progestinas incluem ainda inibidores de síntese da progesterona. As anti-progestinas são conhecidas a partir do pedido de patente do Reino Unido nº. 2175905 e pedido de patente no PCT WO 87/05908.

No entanto verificou-se que em adição à desejada actividade de anti-progestina tais anti-progestinas também têm actividade anti-glucocorticóide que é indesejável se estas substâncias são para ser usadas como agentes terminadores da gravidez, como droga contra a endometriose ou como droga contra cancros dependentes da hormona esteróide, tais como cancro da mama, do endométrio e da vagina.

Verificou-se agora que um novo grupo de compostos têm uma potente actividade anti-progestina e uma fraca ou não-existente actividade anti-glucocorticóide.

A invenção refere-se portanto aos referidos esteróides caracterizados por terem a seguinte fórmula:



-4-

na qual

R_1 é um grupo arilo com um grupo $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{X} \\ | \\ \text{Y} \end{array}$ como substituinte,

sendo X e Y, separadamente, H ou um grupo hidrocarbilo(1-4C) ou em conjunto um grupo hidrocarbilo(2-6 C) o qual forma um anel de 3 a 7 membros juntamente com o átomo de azoto;

R_2 é hidrogênio, hidroxilo, um grupo aciloxilo ou alcoxilo ou um grupo hidrocarbilo, saturado ou insaturado, contendo 1-8 átomos de carbono, estando o grupo hidrocarbilo munido de pelo menos um grupo hidroxilo, oxo, azido, ciano e/ou halogênio;

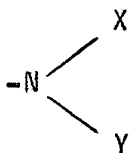
R_3 é um grupo hidroxilo, aciloxilo ou alcoxilo ou um grupo acilo opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo ou halogênio; ou R_2 e R_3 juntos formam um sistema de anel, com a condição de que se R_3 for hidroxilo, R_2 não é hidrogênio ou hidroxilo; e

R_4 é um grupo metilo ou etilo;

e as ligações α - e β estão indicadas, respectivamente por linhas tracejadas (---) e cuneiformes (\blacktriangle).

O grupo arilo em R_1 pode ser derivado de, por exemplo, benzeno, bifenilo, naftaleno, antraceno ou fenantreno. É preferido um grupo fenilo. No caso de um grupo fenilo, o substituinte está, de preferência, na posição meta ou para.

O substituinte no grupo arilo é um grupo possuindo a fórmula



O grupo hidrocarbilo (1-4 C) X e Y pode ser, inter alia, metilo, etilo, vinilo, etinilo, propilo, 2-propenilo, alenilo, 1-propinilo, butilo e seus análogos ramificados. Se X e Y juntos formam um grupo hidrocarbilo (2-6 C), o grupo hidrocarbilo pode ser saturado ou insaturado; o grupo hidrocarbilo contém, de preferência, 4 ou 5 átomos de carbono. De preferência, X e Y são um

-5-

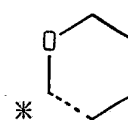
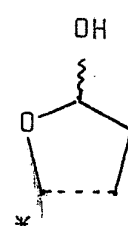
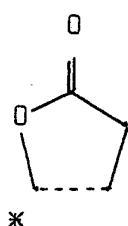
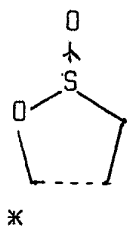
grupo alquilo saturado contendo 1-3 átomos de carbono, e mais preferivelmente metilo.

O grupo hidrocarbilo (1-8 C) R_2 , que está munido com pelo menos um grupo hidroxilo, oxo, azido, ciano e/ou halogênéo, pode ser, inter alia, 3-hidroxi-1-propinilo, 3-hidroxi-1-propenilo, cloroetinilo, bromoetinilo, 3-hidroxi-propilo e metiloximetilo. O grupo aciloxilo R_2 e R_3 é derivado, de preferência, de um ácido carboxílico orgânico contendo 1-18 átomos de carbono, tal como ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido trimetil-acético, ácido fenilacético, ácido ciclopentilpropiônico, ácido fenilpropiônico, ácido valérico, ácido caprótico, ácido pelargônico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido benzóico ou ácido succínico.

Com o termo grupo alcóxilo, na definição de R_2 e R_3 , quer-se dizer, de preferência, um grupo alcóxilo, substituído ou não-substituído, contendo 1-12 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metóxilo, etóxilo, ciclopentilóxilo, benzilóxilo e tetra-hidropiranióxilo.

O grupo acilo R_3 , opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, alcóxilo, acilóxilo ou halogênéo, é derivado, preferi-velmente, de um ácido carboxílico orgânico contendo 1-18 átomos de carbono, tal como aqueles já acima mencionados. Exemplos de grupos acilo substituídos adequados são hidroxiaacetilo, fluoroace-tilo, cloroacetilo e propioniloxiacetilo.

Se R_2 e R_3 juntos representam um sistema em anel, a prefe-rência é para sistemas de 5- ou 6-aneis heterocíclicos, estando o anel ligado à posição 17 do esqueleto esteróide por um átomo de oxigênio que faz parte do anel. A maior preferência é para os se guintes sistemas em anel, heterocíclicos:



-6-

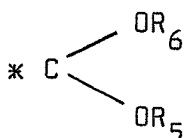
sendo o átomo de carbono com um *, o átomo de carbono na posição 17 do esqueleto esteróide.

Para R_2 , a maior preferência é para um grupo alquilo, saturado ou insaturado, contendo 1-4 átomos de carbono, substituído pelo menos por um grupo hidroxilo ou oxo e para R_3 por um grupo hidroxiloaciloxilo (1-6 C) ou por um grupo alcoxilo (1-6 C), se R_2 e R_3 não formarem, juntamente, um sistema de anel. Mais preferivelmente, R_2 é então um grupo alquilo insaturado contendo 1-4 átomos de carbono e possuindo 1 ou 2 grupos hidroxilo.

O invento refere-se também a preparações farmacêuticas que contêm um ou mais dos compostos de acordo com o invento como constituinte activo. Os novos compostos podem ser administrados da forma usual oralmente, intravaginalmente ou parentericamente em combinação com substâncias farmacêuticas auxiliares sob as formas de comprimidos, pílulas, drageias e outras formas de distribuição normais. As formas de dosagem podem ser preparadas por processos galénicos conhecidos.

Os compostos, de acordo com o presente invento, podem ser preparados partindo de 7β -metil-3,17-dioxoandrost-4-en-19-al ou de um composto 7β - R_4 equivalente.

Os ditos compostos são convertidos por analogia com o processo para converter o composto 7α -metilo correspondente em 17β -hidroxi- 7α -metil-19-nor-17 α -pregn-5(10)-en-20-in-3-ona como descrito no Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas 105 (1986) 111-115, em 17β -hidroxi- 7β -metil-17 α - R_2 -estr-5(10)-en-3-ona ou num composto 7β - R_4 equivalente. Após bromação e desidrobromação, por exemplo com tribrometo de feniltrimetilamónio e piridina para os Δ^4 , Δ^9 -dienos correspondentes, tais compostos são cetalizados para $\Delta^{5(10)}$, $\Delta^{9(11)}$ -3-cetal. O grupo cetal tem a fórmula



representando R_5 e R_6 um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de car

-7-

bono, ou formando R_5 e R_6 juntos um grupo alquilenos contendo 2-5 átomos de carbono e especificando * o átomo de carbono na posição 3 do esqueleto esteróide. A cetalização pode ser efectuada num álcool R_5OH na presença de um ácido como catalisador; neste caso, R_6 é idêntico a R_5 . Se a reacção é efectuada na presença de um diol, obtém-se um cetal no qual R_5 e R_6 formam juntos um grupo alquilenos.

Partindo dos ditos compostos 3-cetal, o grupo na posição 11 pode então ser introduzido adicionalmente no esqueleto esteróide.

Assim, após epoxidação da dupla ligação $\Delta^{5(10)}$, por exemplo com ácido m-cloroperbenzóico em CH_2Cl_2 e $NaHCO_3$, o grupo R_1 pode ser introduzido com a formação simultânea de um grupo OH na posição 5 e o rearranjo da dupla ligação de 9(11) para 9(10) por reacção com um composto R_1 -metal-X, contendo R_1 , sendo X um átomo halogénico, tal como R_1MgBr , por exemplo na presença de $CuCl$ em tetra-hidrofurano ou com um composto R_1Li . Após a introdução de R_1 , a desidratação e a hidrólise podem ser efectuadas imediatamente (por exemplo, em ácido acético a 80% a $75^\circ C$ ou em HCl 2N em acetona); nesse caso, obtém-se compostos que contêm 17 α - R_2 e 17 β -OH.

Se R_2 ou R_3 for um grupo OH, o dito grupo pode, se desejado, ser esterificado ou eterificado por métodos conhecidos per se, antes ou após a introdução do grupo R_2 ou após desidratação e hidrólise.

Para a preparação de compostos nos quais R_2 e R_3 formam juntos um sistema em anel, o processo prossegue de forma análoga ao processo já descrito, desde que R_2 seja um grupo contendo oxigénio no qual o átomo de oxigénio está protegido por meio de um grupo hidrolisável. O grupo usado, de acordo com esta variante em 17 α é, de preferência um éter de alquilo, de alcenilo ou de alcinilo. A maior preferência é para grupos possuindo um grupo tetra-hidropirranilo terminal. Após a introdução do grupo R_1 , as ligações insaturadas opcionalmente presentes no grupo introduzido em 17 α são, se desejado, reduzidas. Subsequentemente, é efectuada a desidratação e hidrólise, sendo os grupos protectores no subs-



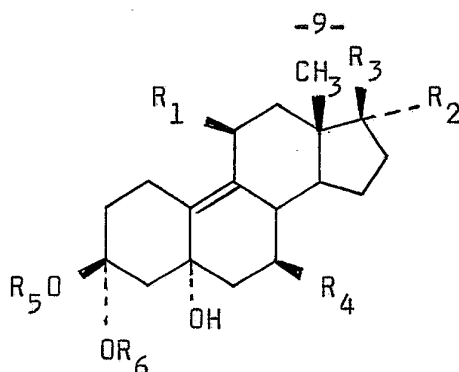
-8-

tituinte 17 α cindidos simultaneamente para formar compostos contendo 17 β -OH, 17 α -R₂. Na etapa em que uma parte do grupo introduzido em 17 α é cindido, é cindido, de preferência, o grupo éter e, mais preferivelmente o grupo tetra-hidropiraniolo, para formar um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo com um grupo hidroxilo terminal. Este grupo é finalmente ciclizado com o grupo 17 β -OH por processos conhecidos per se.

Para a preparação de compostos de acordo com a fórmula geral, o ponto de partida pode ser um 3-metoxi-7 β -R₅-18-(1-3 C)-alquilestra-1,3,5-trien-17 β -ol. Após redução Birch (que produz Δ^2 . $\Delta^5(10)$), oxidação Oppenauer (que produz 17-ceto) e reacção com um ácido fraco (que produz 3-ceto, $\Delta^5(10)$), obtém-se um composto possuindo a fórmula apresentada para o composto 11 na dita publicação Receuil, desde que 7 α -CH₃ seja substituído por 7 β -R₄ e que 13-CH₃ seja substituído por 13-alquilo (2-4 C).

Outro método para a preparação de compostos de acordo com o invento é aquele em que o grupo R₁ é introduzido em primeiro lugar na posição 11 e, subsequentemente, os grupos funcionais são incorporados na 17. Partindo de compostos possuindo a fórmula 11 na publicação Receuil, desde que 7 α -CH₃ seja substituído por 7 β -R₄ após cetalização para o 3-cetal como já descrito, o grupo 17-ceto é protegido, por exemplo por redução com boro-hidreto de sódio para um grupo hidroxilo. Após decetalização, bromação, desidrobromação, cetalização do grupo 3-ceto e epoxidação, o grupo R₁ pode ser introduzido na posição 11. Subsequentemente, o grupo 17-ceto é reformado por oxidação, após o que os grupos desejados são introduzidos em 17 α e 17 β de forma conhecida per se e como já acima descrito. Finalmente, tem de se efectuar a desidratação e a hidrólise.

Os compostos de acordo com o invento são obtidos pelo facto de um composto possuindo a fórmula:



na qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 têm o mesmo significado que o já descrito, com a condição de que, se R_2 e/ou R_3 representarem um grupo contendo oxigênio, R_2 e/ou R_3 podem também ser um grupo contendo oxigênio, estando o átomo de oxigênio protegido por meio de um grupo hidrolisável, ser hidrolisado e desidratado para formar compostos de acordo com o presente invento. A desidratação e a hidrólise são efectuadas, de preferência, num passo. A temperatura à qual o dito passo é efectuado está, geralmente, entre 10 e 90°C; o tempo de reacção é geralmente de 15 minutos a 4 horas. O passo de desidratação/hidrólise é efectuado de uma forma conhecida per se e com agentes conhecidos per se, tal como, por exemplo, com ácido acético ou com HCl em acetona.

O invento é explicado com referência aos exemplos seguintes.

Exemplo 1

a. Uma solução de 13,7 g de boro-hidreto de sódio numa mistura de 130 ml de metanol e 18,5 ml de solução 1M de hidróxido de sódio, foi adicionada gota a gota à temperatura ambiente a uma solução de 60 g de 7 β -metilestr-5(10)-eno-3,17-diona-3,3-dimetilacetal em 150 ml de tetra-hidrofurano e uma mistura de 75 ml de metanol mais 20 ml de uma solução 1M de hidróxido de sódio. Após a mistura reaccional ter sido agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, foi arrefecida para 0°C e adicionaram-se cuidadosamente gota a gota, 75 ml de acetona a uma temperatura <+30°C. Depois a mistura reaccional foi vertida em 800 ml de água. A extracção com dicloreto de metileno produziu uma camada orgânica que foi lavada, até ficar neutra, com água, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada até ficar seca, in vacuo. Produção: 60 g de 17 β -hidroxi-7 β -metilestr-5(10)-en-3-ona-3,3-dimetilacetal

-10-

em bruto.

b. Dissolveram-se 30 g do produto obtido no passo 1a numa mistura de 150 ml de tetra-hidrofurano e 100 ml de metanol. Após adicionar uma solução de 10 g de di-hidrato de ácido oxálico em 50 ml de água mais 50 ml de metanol, agitou-se durante 1 1/2 horas à temperatura ambiente. Depois a mistura reaccional foi vertida numa solução de 20 g de hidrogenocarbonato de sódio em 6 l de água. A extração com dicloreto de metileno produziu uma camada orgânica que foi lavada com água, seca em sulfato de sódio e evaporada até ficar seca, in vacuo. Após purificação por cromatografia em sílica gel, obtiveram-se 20 g de 17 β -hidroxi-7 β -metil-estr-5(10)-en-3-ona virtualmente pura. A cristalização a partir de etanol produziu a substância pura.

c. Dissolveram-se 24,2 g deste produto em 250 ml de piridina seca. Adicionaram-se então às colheradas 32 g de tribrometo de feniltrimetilamônio à temperatura ambiente. Após agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em 1,1 l de água gelada, à qual se adicionaram 50 ml de ácido sulfúrico concentrado. O precipitado foi filtrado, lavado até ficar neutro com água e seco, in vacuo. Produção: 21 g de 17 β -hidroxi-7 β -metil-estr-4,9-dien-3-ona. Obtiveram-se 18 g de composto puro por cristalização a partir de éter dietílico.

d. Uma suspensão de 40 g do produto obtido no passo 1c e 0,4 g de ácido p-toluenossulfônico em 150 ml de etileno-glicol e 60 ml de ortoformato de trietilo foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. O processamento da mistura reaccional por neutralização com trietilamina e a extração com dicloreto de metileno produziu, após purificação por cromatografia em sílica gel, 34,4 g de 17 β -hidroxi-7 β -metilestr-5(10),9(11)-dien-3-ona-3-etilenoacetal.

e. 11,6 g de hidrogenocarbonato de sódio sólido e 15,8 g de ácido m-cloroperbenzóico foram adicionados consecutivamente às colheradas a -35°C a uma solução arrefecida de 22 g de 17 β -hidroxi-7 β -metilestr-5(10),9(11)-dien-3-ona-3-etilenoacetal em 350 ml de dicloreto de metileno. Após ser agitada durante 1 hora a -35°C a mistura reaccional foi diluída com uma solução saturada de hidro

-11-

genocarbonato de sódio seguida por extracção com dicloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com uma solução de sulfito 0,2 M e com água até ficar neutra, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada até ficar seca, in vacuo. Após purificação por cromatografia através de sílica gel, obtiveram-se 8,8 g de 5 α , 10 α -epoxi-17 β -hidroxi-7 β -metilestr-9(11)-en-3-ona-3-etilenoacetal.

f. Adicionaram-se 1,27 g de cloreto de cobre (I), com agitação numa atmosfera de azoto e a uma temperatura de -10°C, a uma solução de brometo de p-dimetilaminofenilmagnésio em tetra-hidrofurano seco preparada a partir de 3,1 g de aparas de magnésio, 135 ml de tetra-hidrofurano seco e 25,7 g de p-bromodimetilanilina. Após agitação durante 30 minutos a -10°C, adicionou-se uma solução de 11,8 g de 5 α , 10 α -epoxi-17 β -hidroxi-7 β -metilestr-9(11)-en-3-ona-3-etilenoacetal em 150 ml de tetra-hidrofurano seco. A mistura reaccional foi agitada durante 2 1/2 horas à temperatura ambiente, depois arrefecida para 0°C e cuidadosamente de composta com uma solução saturada de cloreto de amónio. A extracção com cloreto de metileno produziu uma camada orgânica que foi lavada até ficar neutra com água, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada até ficar seca, in vacuo. Após purificação por cromatografia em sílica gel, obtiveram-se 11,8 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-5 α -17 β -di-hidroxi-7 β -metilestr-9-en-3-ona-3-etilenoacetal.

g. Adicionaram-se 5 g de isopropilato de alumínio, com agitação e numa atmosfera de azoto, a uma solução de 8,8 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-5 α -17 β -di-hidroxi-7 β -metilestr-9-en-3-ona-3-etilenoacetal em 50 ml de ciclo-hexanona seca e 335 ml de tolueno seco. Após agitação à temperatura de refluxo durante 2 horas, a mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente e adicionou-se uma solução de 30 g de sal Seignette em 300 ml de água. Depois a mistura foi submetida a uma destilação por vapor seguida de extracção com dicloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com água até ficar neutra, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada até ficar seca, in vacuo. Após purificação por cromatografia em sílica gel, obtiveram-se 6,7 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-5 α -hidroxi-7 β -metilestr-9-ona-3,17-diona-3-

-12-

-etilenoacetal virtualmente puro.

h. Uma solução de 21,0 g de éter tetra-hidropiranílico do álcool propargílico em 120 ml de tetra-hidrofurano seco foi adicionada gota a gota em 15 minutos a uma solução de brometo de etilmagnésio, preparada a partir de 3,0 g de aparas de magnésio e 10,2 ml de brometo de etilo em 110 ml de tetra-hidrofurano seco.

Após agitação durante 30 minutos, adicionou-se gota a gota uma solução de 13,9 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-5 α -hidroxi-7 β -metilestr-9-ona-3,17-diona-3-etilenoacetal em 90 ml de tetra-hidrofurano seco.

Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida para 500 ml de uma solução a 10% de NH₄Cl e extraída com dicloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com água até ficar neutra, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada até ficar seca, in vacuo. Após cromatografia do resíduo em sílica gel, obtiveram-se 13,4 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-5 α -17 β -di-hidroxi-7 β -metil-17 α -(3-tetra-hidropirani-1-oxi-1-propinil)estr-9-en-3-ona-3-etilenoacetal.

i. Dissolveram-se 13,4 g do produto obtido no passo lh em 200 ml de uma solução a 70% de ácido acético e aqueceu-se a 50°C durante 2 1/2 horas. Após neutralização com hidrogenocarbonato de sódio, a extração foi efectuada com dicloreto de metileno. As camadas orgânicas foram lavadas até ficarem neutras, secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até ficarem secas, in vacuo. Produção: 10,1 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-7 β -metilestra-4,9-dien-3-ona em bruto. $[\alpha]_D^{20} = + 352^\circ$ (c=1, dioxano).

Exemplo 2

Dissolveram-se 3,5 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-7 β -metilestra-4,9-dien-3-ona em 250 ml de etanol absoluto e hidrogenaram-se/na presença de 2,8 g de catalisador de Lindlar até ter sido absorvido 1 equivalente de hidrogénio (1,5 horas). O catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado até ficar seco, in vacuo. Após cromatografia em sílica gel, obteve-se 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -

-13-

-hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-(Z)-propenil)-7 β -metilestra-4,9-dien-3-ona. $[\alpha]_D^{20} = + 426^\circ$ (c=1, dioxano).

Exemplo 3

Uma solução de 2 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propenil)-7 β -metilestra-4,9-dien-3-ona em 200 ml de uma mistura 1/1 de tolueno e etanol, foi hidrogenada na presença de 200 ml de Pd-BaSO₄ a 5% até 2 equivalentes de hidrogênio terem sido absorvidos. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado até ficar seco. A cromatografia em sílica gel produziu 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propil)-7 β -metilestra-4,9-dien-3-ona. $[\alpha]_D^{20} = + 404^\circ$ (c=1, dioxano).

Exemplo 4

Uma solução de 10 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propil)-7 β -metilestra-4,9-dien-3-ona em 200 ml de dicloreto de metileno, foi adicionada a uma suspensão agitada de 15 g de clorocromato de piridínio em 200 ml de dicloreto de metileno. A mistura obtida foi agitada durante 30 minutos a 20°C, diluída com 400 ml de éter e filtrada através de "hyflo". O filtrado foi concentrado e cromatografado em sílica gel. Desta forma, obtiveram-se 4,5 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-7 β -metil-17 α -(3-oxopropil)estra-4,9-dien-3-ona, muito predominantemente sob a forma do hemiacetal cíclico. Este produto foi dissolvido em 400 ml de tolueno, e depois de 4,5 g de carbonato de prata/Celite (reagente de Fetizon) terem sido adicionados, foi fervida durante 5 horas sob refluxo. Depois adicionaram-se novamente 22,5 g de carbonato de prata/Celite e manteve-se a ebulição durante 2 horas. A mistura reaccional foi arrefecida, filtrada e evaporada até ficar seca. O resíduo foi cromatografado em sílica gel obtendo-se 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-7 β -metil-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dieno-21-ácido carboxílico gama lactona. $[\alpha]_D^{20} = + 394^\circ$ (c=1, dioxano); p.f. 145°C.

Exemplo 5

Adicionaram-se 0,6 g de cloreto p-toluenossulfonilo a uma solução de 1,2 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -

-14-

-(3-hidroxi-1-propil)-7 β -metil- $\Delta^{4,9}$ -estradien-3-ona em 15 ml de piridina. Após agitação durante 6 horas, adicionaram-se 100 ml de água, após o que a mistura obtida foi extraída com éter. Os extractos foram lavados 5 vezes com água, secos em Na₂SO₄ anidro e evaporados até ficarem secos. O resíduo foi cromatografado em sílica gel usando tolueno/acetato de etilo 1/1. Isto produziu 0,7 g de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-7 β -metil-4',5'-di-hidrospiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-ona. $[\alpha]_D^{20} = + 426^{\circ}$ (c=1, dioxano); p.f. 154°C.

Exemplo 6

De forma análoga aos Exemplos 1h, 1i e 3 preparou-se: 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(4-hidroxi-1-butil)-7 β -metilestra-4,9-dieno-3-ona como um pó amorfo, $[\alpha]_D^{20} = + 376^{\circ}$ (c=0,5, dioxano), através da reacção de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-5 α -hidroxi-7 β -metilestr-9-eno-3,17-diona-2-etileno-acetal e brometo de 4-tetra-hidropirani-1-butinilmagnésio, seguido de hidrogenação e tratamento ácido.

Exemplo 7

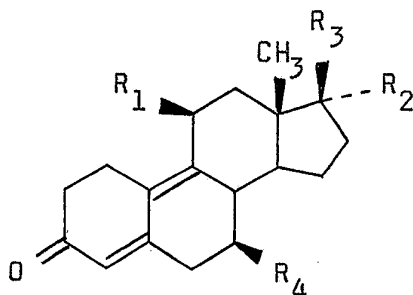
De forma análoga ao exemplo 6, preparou-se 11 β -(4-dimetilaminofenil)-7 β -metil-3',4',5',6'-tetra-hidrospiro[estra-4,9-dieno-17,2'(2'H)-piran]-3-ona, $[\alpha]_D^{20} = + 408^{\circ}$ (c=0,5, dioxano) a partir de 11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17 α -(4-hidroxi-1-butil)-7 β -metilestra-4,9-dieno-3-ona.



-15-

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de 11-aryl-esteróides possuindo a estrutura seguinte



na qual

R_1 é um grupo arilo com um grupo -N- X como substituinte,
Y

sendo cada um de X e Y, separadamente, H ou um grupo hidrocarbilo (1-4C) ou em conjunto um grupo hidrocarbilo (2-6C) o qual forma um anel de 3 a 7 membros juntamente com o átomo de azoto;

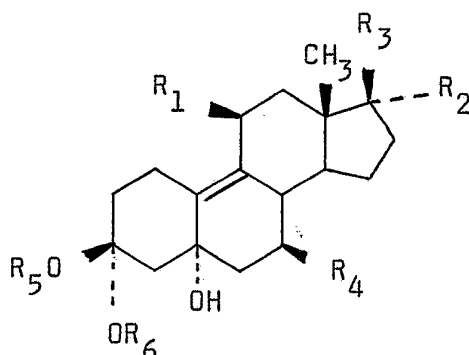
R_2 é hidrogênio, um grupo hidróxilo, acilóxilo ou alcóxilo ou um grupo hidrocarbilo saturado ou não saturado contendo 1-8 átomos de carbono, grupo hidrocarbilo o qual é proporcionado com pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, azido, ciano e/ou halogéneo;

R_3 é um grupo hidróxilo, acilóxilo ou alcóxilo ou um grupo acilo opcionalmente substituído por um grupo hidróxilo, alcóxilo, acilóxilo ou halogéneo; ou R_2 e R_3 formam em conjunto um sistema em anel, com a condição de quando R_3 é hidróxilo, R_2 não é hidrogênio ou hidroxilo; e

R_4 é um grupo metilo ou etilo;

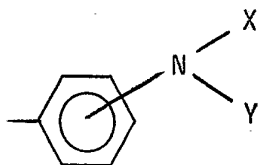
e as ligações α e β estão indicadas por linhas tracejadas (---) e linhas cuneiformes (\blacktriangle), respectivamente, caracterizado pelo facto de um composto com a fórmula:

-16-



na qual R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm o significado anterior com a condição de, se R_2 e/ou R_3 representam um grupo contendo oxigênio, R_2 e/ou R_3 podem também ser um grupo contendo oxigênio, estando o átomo de oxigênio protegido por meio de um grupo hidrolisável e na qual R_5 e R_6 representam um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono ou R_5 e R_6 representam juntos um grupo alquilenos contendo 2-5 átomos de carbono, ser hidrolisado e desidratado para formar os compostos de fórmula (I) sendo os grupos hidróxilo opcionalmente presentes nas posições 17α ou 17β dos compostos obtidos, se desejado, esterificados ou sendo o grupo hidroxilo opcionalmente presente na posição 17β dos compostos obtidos, se desejado, ciclizado com um grupo contendo oxigênio opcionalmente presente na posição 17α .

2 - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 ser um grupo aminofenilo com a estrutura



na qual X e Y representam cada, separadamente, um grupo alquilo saturado contendo 1-3 átomos de carbono.

3 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R_2 ser um grupo alquilo saturado ou não saturado contendo 1-4 átomos de carbono substituído, pelo menos, por um grupo hidróxilo ou oxo.

4 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, ca-

-17-

racterizado por R_2 e R_3 formarem um sistema de 5 ou 6 anéis.

5 - Processo, de acordo com as reivindicações 1-3, caracterizado por R_3 ser um grupo hidróxilo, um grupo acilóxilo (1-6 C) ou um grupo alcóxilo (1-6 C).

6 - Processo, de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado por R_4 ser um grupo metilo.

7 - Processo de preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se misturarem uma ou mais substâncias preparadas de acordo com as reivindicações anteriores, como ingrediente activo, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, -7. DEZ. 1988

Por AKZO N.V.

for - O AGENTE OFICIAL -

◉ ADJUNTO

António Fissmann Jachak