

PATENTE N.º. 89 185

16/08/79

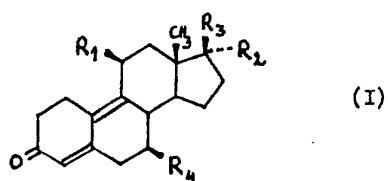
"Processo de preparação de compostos 11-  
-aril-esteróides e de composições farma-  
cêuticas que os contêm"

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<sub>1</sub> é um grupo arilo com um grupo  $\text{N}^{\text{H}}\text{X}$  como substituinte,

sendo cada um de X e Y, separadamente, H ou um grupo hidrocar-  
bilo (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 azo-  
to;

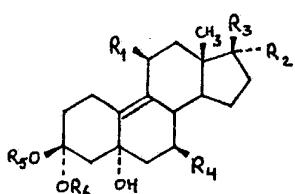
R<sub>2</sub> é hidrogénio, um grupo hidróxilo, aciloxilo ou alcóxilo ou um  
grupo hidrocarbilo saturado ou não saturado contendo 1-8 áto-  
mos de carbono, grupo hidrocarbilo o qual é proporcionado com  
pelo menos um grupo hidróxilo, oxo, azido, ciano e/ou halogé-  
neo;

R<sub>3</sub> é um grupo hidróxilo, aciloxilo ou alcóxilo ou um grupo acilo  
opcionalmente substituído por um grupo hidróxilo, alcóxilo,

*[Handwritten signature]*

-2-

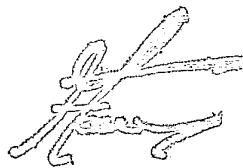
acilóxilo ou halogéneo; ou  $R_2$  e  $R_3$  formam em conjunto um sistema em anel, com a condição de quando  $R_3$  é hidróxilo,  $R_2$  não é hidrogénio ou hidroxilo; e  $R_4$  é um grupo metilo ou etilo; e as ligações  $\alpha$  e  $\beta$  estão indicadas por linhas tracejadas (---) e linhas cuneiformes ( $\blacktriangleleft$ ), 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  $17\alpha$  e  $17\beta$  dos compostos obtidos, se desejado, esterificados ou sendo o grupo hidróxilo opcionalmente presente na posição  $17\beta$  dos compostos obtidos, se desejado, ciclizado com um grupo contendo oxigénio opcionalmente presente na posição  $17\alpha$ .

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 DESCRIPTIVA

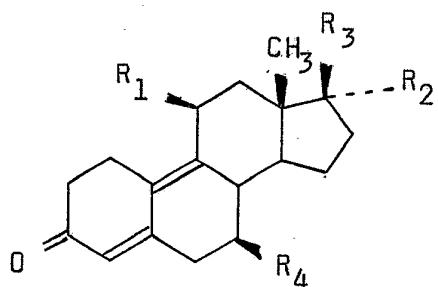
O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos compostos 11-aryl-esteróides e também de preparação de composições farmacêuticas que contêm estes derivados como constituinte activo.

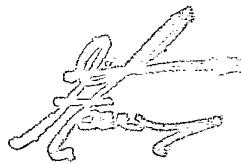
As anti-progestinas incluem, inter alia, substâncias que têm afinidade com o receptor da progesterona, não exercendo tais substâncias ou exercendo numa extensão consideravelmente reduzida, a acção da progesterona. A progesterona está envolvida, inter alia, na nidação de um óvulo fertilizado na parede 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 cancos 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  $-N\begin{cases} X \\ Y \end{cases}$  como substituinte,

sendo X e Y, separadamente, H ou um grupo hidrocarbilo(1-4 C) 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 hidrogénio, 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 halogénéo;

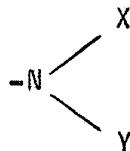
$R_3$  é um grupo hidroxilo, aciloxilo ou alcoxilo ou um grupo acilo opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo ou halogénéo; ou  $R_2$  e  $R_3$  juntos formam um sistema de anel, com a condição de que se  $R_3$  for hidroxilo,  $R_2$  não é hidrogénio ou hidroxilo; e

$R_4$  é um grupo metilo ou etilo;

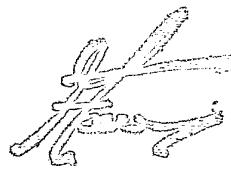
e as ligações  $\alpha$ - e  $\beta$  estão indicadas, respectivamente por linhas tracejadas (---) e cuneiformes ( $\blacktriangleleft$ ).

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-

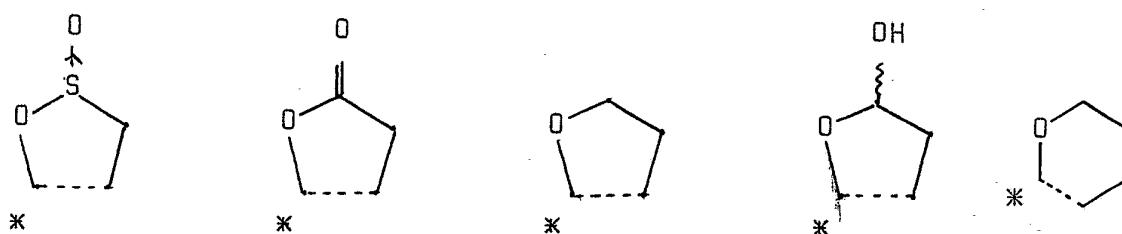
grupo alquilo saturado contendo 1-3 átomos de carbono, e mais preferivelmente metilo.

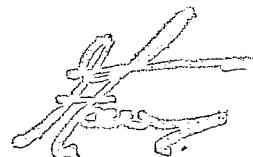
O grupo hidrocarbilo (1-8 C)  $R_2$ , que está munido com pelo menos um grupo hidroxilo, oxo, azido, ciano e/ou halogénico, pode ser, inter alia, 3-hidroxi-1-propinilo, 3-hidroxi-1-propenilo, cloroetinilo, bromoetinilo, 3-hidroxipropilo e metiloximetilo. O grupo aciloxilo  $R_2$  e  $R_3$  é derivado, de preferência, de um ácido carboxílico orgânico contendo 1-18 átomos de carbono, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido trimetilacético, ácido fenilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido fenilpropiónico, ácido valérico, ácido caprônico, ácido pelargônico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido benzônico ou ácido succínico.

Com o termo grupo alcoxilo, na definição de  $R_2$  e  $R_3$ , quer-se dizer, de preferência, um grupo alcoxilo, substituído ou não-substituído, contendo 1-12 átomos de carbono, tal como, por exemplo, metoxilo, etoxilo, ciclopentiloxilo, benziloxilo e tetra-hidropiraniloxilo.

O grupo acilo  $R_3$ , opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo, ou halogénico, é derivado, preferivelmente, de um ácido carboxílico orgânico contendo 1-18 átomos de carbono, tal como aqueles já acima mencionados. Exemplos de grupos acilo substituídos adequados são hidroxiacetilo, fluoroacetilo, cloroacetilo e propioniloxiacetilo.

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





-6-

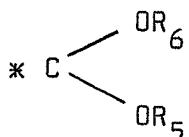
sendo o átomo de carbono com um \*, o átomo de carbono na posição 17 do esqueleto esteróide.

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.

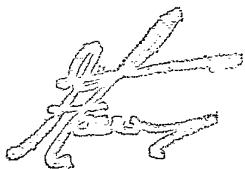
O invento refere-se também a preparações farmacêuticas que contêm um ou mais dos compostos de acordo com o invento como constituinte activo. Os novos compostos podem ser administrados da forma usual oralmente, intravaginalmente ou parentericamente em combinação com substâncias farmacêuticas auxiliares 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  $7\beta$ -metil-3,17-dioxoandrost-4-en-19-al ou de um composto  $7\beta$ - $R_4$  equivalente.

Os ditos compostos são convertidos por analogia com o processo para converter o composto  $7\alpha$ -metilo correspondente em  $17\beta$ -hidroxi- $7\alpha$ -metil-19-nor- $17\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-in-3-ona como descrito no Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas 105 (1986) 111-115, em  $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -metil-17 $\alpha$ - $R_2$ -estr-5(10)-en-3-ona ou num composto  $7\beta$ - $R_4$  equivalente. Após bromação e desidrobromação, por exemplo com tribrometo de feniltrimetilamônio e piridina para os  $\Delta^4$ ,  $\Delta^9$ -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-

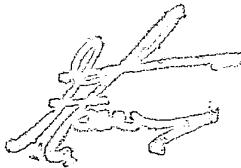
bono, ou formando  $R_5$  e  $R_6$  juntos um grupo alquíleno contendo 2-5 átomos de carbono e especificando \* o átomo de carbono na posição 3 do esqueleto esteróide. A cetalização pode ser efectuada num álcool  $R_5OH$  na presença de um ácido como catalisador; neste caso,  $R_6$  é idêntico a  $R_5$ . 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 alquíleno.

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 halogéneo, 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°C ou em  $HCl$  2N em acetona); nesse caso, obtém-se compostos que contêm  $17\alpha-R_2$  e  $17\beta-OH$ .

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  $17\alpha$  é, de preferência um éter de alquilo, de alcenilo ou de alcinilo. A maior preferência é para grupos possuindo um grupo tetra-hidropiranilo terminal. Após a introdução do grupo  $R_1$ , as ligações insaturadas opcionalmente presentes no grupo introduzido em  $17\alpha$  são, se desejado, reduzidas. Subsequentemente, é efectuada desidratação e hidrólise, sendo os grupos protectores no subs-



-8-

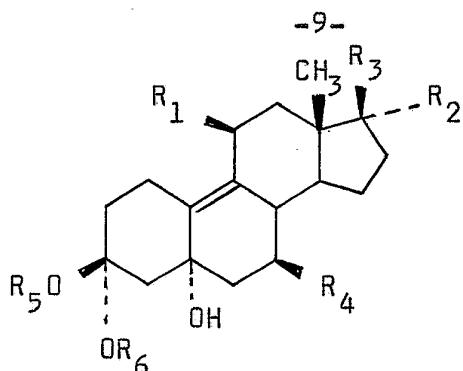
tituinte 17  $\alpha$  cindidos simultaneamente para formar compostos contendo  $17\beta$ -OH,  $17\alpha$ -R<sub>2</sub>. Na etapa em que uma parte do grupo introduzido em 17  $\alpha$  é cindido, é cindido, de preferência, o grupo éter e, mais preferivelmente o grupo tetra-hidropiranilo, para formar um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo com um grupo hidroxilo terminal. Este grupo é finalmente ciclizado com o grupo  $17\beta$ -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- $7\beta$ -R<sub>5</sub>-18-(1-3 C)-alquilestra-1,3,5-trien- $17\beta$ -ol. Após redução Birch (que produz  $\Delta^2$ .  $\Delta^5(10)$ ), 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  $7\alpha$ -CH<sub>3</sub> seja substituído por  $7\beta$ -R<sub>4</sub> e que 13-CH<sub>3</sub> 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 R<sub>1</sub> 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  $7\alpha$ -CH<sub>3</sub> seja substituído por  $7\beta$ -R<sub>4</sub> 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 R<sub>1</sub> pode ser introduzido na posição 11. Subsequentemente, o grupo 17-ceto é reformado por oxidação, após o qual os grupos desejados são introduzidos em 17  $\alpha$  e 17 $\beta$  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:

*[Handwritten signature]*



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 oxigénio,  $R_2$  e/ou  $R_3$  podem também ser um grupo contendo oxigénio, estando o átomo de oxigénio 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  $7\beta$ -metilestr-5(10)-eno-3,17-diona-3,3-dimetil-acetal 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 reacional 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 reacional foi vertida em 800 ml de água. A extração 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  $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -metilestr-5(10)-en-3-ona-3,3-dimetilacetral



-10-

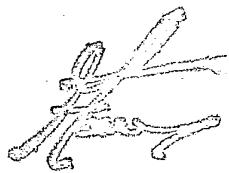
em bruto.

b. Dissolveram-se 30 g do produto obtido no passo la 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 extracção 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  $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -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 feniltrimetilamónio 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  $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -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 lc e 0,4 g de ácido p-toluenossulfónico 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 extracção com dicloreto de metileno produziu, após purificação por cromatografia em sílica gel, 34,4 g de  $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -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  $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -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-

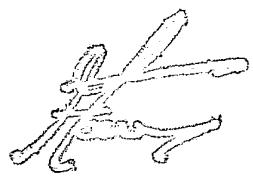


-11-

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  $5\alpha$ ,  $10\alpha$ -epoxi- $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -metilestr-9(11)-en-3-ona-3-etileno-acetal.

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-bromodimetilanílna. Após agitação durante 30 minutos a -10°C, adicionou-se uma solução de 11,8 g de  $5\alpha$ ,  $10\alpha$ -epoxi- $17\beta$ -hidroxi- $7\beta$ -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 extração 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  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)- $5\alpha$ - $17\beta$ -di-hidroxi- $7\beta$ -metilestr-9-en-3-ona-3-ethenoacetal.

g. Adicionaram-se 5 g de isopropilato de alumínio, com agitação e numa atmosfera de azoto, a uma solução de 8,8 g de  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)- $5\alpha$ - $17\beta$ -di-hidroxi- $7\beta$ -metilestr-9-en-3-ona-3-etilenoacetal em 50 ml de ciclo-hexanona seca e 335 ml de tolue no 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  $11\beta$ -(4-di-metilaminofenil)- $5\alpha$ -hidroxi- $7\beta$ -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-hidrofuranô 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-hidrofuranô seco.

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

Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida para 500 ml de uma solução a 10% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  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  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -di-hidroxi-7 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -(3-tetra-hidropiranoxi-1-propinil)estr-9-en-3-ona-3-etilenoacetal.

i. Dissolveram-se 13,4 g do produto obtido no passo 1h 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 extracção 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  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxil-propinil)-7 $\beta$ -metilestra-4,9-dien-3-ona em bruto.  $[\alpha]_D^{20} = + 352^\circ$  (c=1, dioxano).

#### Exemplo 2

Dissolveram-se 3,5 g de  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxil-propinil)-7 $\beta$ -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  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -



-13-

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

Exemplo 3

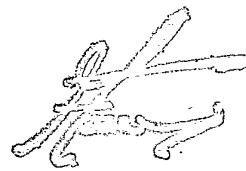
Uma solução de 2 g de 11 $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-7 $\beta$ -metilestra-4,9-dien-3-ona em 200 ml de uma mistura 1/1 de tolueno e etanol, foi hidrogenada na presença de 200 ml de Pd-BaSO<sub>4</sub> a 5% até 2 equivalentes de hidrogénio terem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

Exemplo 4

Uma solução de 10 g de 11 $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propil)-7 $\beta$ -metilestra-4,9-dien-3-ona em 200 ml de dicloreto de metíleno, foi adicionada a uma suspensão agitada de 15 g de clorocromato de piridínio em 200 ml de dicloreto de metíleno. 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 $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-7 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -(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 $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-7 $\beta$ -metil-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$ -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-toluenossulfônico a uma solução de 1,2 g de 11 $\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -



-14-

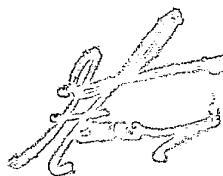
-(3-hidroxi-1-propil)-7 $\beta$ -metil- $\Delta^{4,9}$ -estradien-3-ona em 15 ml de piridina. Após agitação durante 6 horas, adicionaram-se 100 ml de água, após o que a mistura obtida foi extraída com éter. Os extractos foram lavados 5 vezes com água, secos em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporados até ficarem secos. O resíduo foi cromatografado em sílica gel usando tolueno/acetato de etilo 1/1. Isto produziu 0,7 g de  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)-7 $\beta$ -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, li e 3 preparou-se:  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)- $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -(4-hidroxi-1-butil)- $-7\beta$ -metilestra-4,9-dieno-3-ona como um pó amorfó,  $[\alpha]_D^{20} = + 376^\circ$  ( $c=0,5$ , dioxano), através da reacção de  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)- $-5\alpha$ -hidroxi- $7\beta$ -metilestr-9-eno-3,17-diona-2-etenio-acetal e brometo de 4-tetra-hidropiraniloxi-1-butinilmagnésio, seguido de hidrogenação e tratamento ácido.

#### Exemplo 7

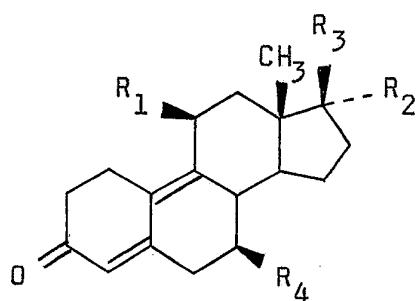
De forma análoga ao exemplo 6, preparou-se  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)- $7\beta$ -metil-3',4',5',6'-tetra-hidrospiro[estr-4,9-dieno-17,2'(2'H)-piran]-3-ona,  $[\alpha]_D^{20} = + 408^\circ$  ( $c=0,5$ , dioxano) a partir de  $11\beta$ -(4-dimetilaminofenil)- $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -(4-hidroxi-1-butil)-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



-15-

### R E I V I N D I C A Ç Õ E S

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



na qual

$R_1$  é um grupo arilo com um grupo  $\text{—N} \begin{matrix} \diagdown \\ Y \end{matrix} \text{—X}$  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 alcoxilo 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;

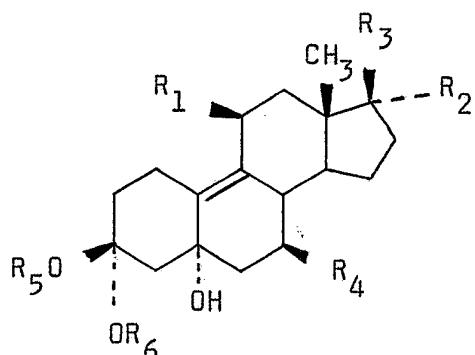
$R_3$  é um grupo hidróxilo, aciloxilo ou alcóxilo ou um grupo acilo opcionalmente substituído por um grupo hidróxilo, alcóxilo, aciloxilo ou halogéneo; ou  $R_2$  e  $R_3$  formam em conjunto um sistema em anel, com a condição de quando  $R_3$  é hidróxilo,  $R_2$  não é hidrogénio ou hidroxilo; e

$R_4$  é um grupo metilo ou etilo;

e as ligações  $\alpha$  e  $\beta$  estão indicadas por linhas tracejadas (---) e linhas cuneiformes ( $\blacktriangle$ ), respectivamente, caracterizado pelo fato de um composto com a fórmula:

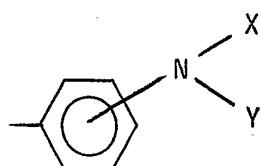
*H. J. Heinz*

-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 oxigénio,  $R_2$  e/ou  $R_3$  podem também ser um grupo contendo oxigénio, estando o átomo de oxigénio 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 alquíleno 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 17 $\alpha$  ou 17 $\beta$  dos compostos obtidos, se desejado, esterificados ou sendo o grupo hidroxilo opcionalmente presente na posição 17 $\beta$  dos compostos obtidos, se desejado, ciclizado com um grupo contendo oxigénio opcionalmente presente na posição 17 $\alpha$ .

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 hidroxilo 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 aciloxilo (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 farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, -7 DEZ. 1988

Por AKZO N.V.

 - O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

