



(I P) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90989 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07J005/00 A

A61K031/57 B

C07J041/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.06.27

(30) *Prioridade:* 1988.06.28 US 212410

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.12.29

(45) *Data e BPI da concessão:*
05/94 1994.05.18

(73) *Titular(es):*

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.
2110 EAST GALBRAITH ROAD CINCINNATI, OHIO
45215 US

(72) *Inventor(es):*

JOHN O'NEAL JOHNSTON US
GENE WARWICK HOLBERT US

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 19-FLUORO- OU -CIANO-21-HIDRO-
XIPROGESTERONA ÚTEIS COMO INIBIDORES DA 19-HIDROXILASE

(57) *Resumo:*

[Fig.]

U.S. 4090.984

4.

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE 19-FLUORO- OU CIANO-21-HIDROXIPROGES-
TERONA ÚTEIS COMO INIBIDORES DA 19-HI-
DROXILASE"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Verificou-se que a 19-nordesoxicorticosterona (19-norDOC) exibe uma actividade hipertensora muito mais elevada quando comparada com desoxicorticosterona (DOC) [Funder et al., Endocrinology, 103, 1978, 1514]. Aquela é tão potente como a aldosterona na estimulação do transporte do Na^+ através do epitélio da bexiga do sapo [Perrone et al., Am. J. Physiol., 41, 1981, E406] e tem duas a cinco vezes a potência de DOC na actividade retentora do sódio. [Kagawa et al., Soc. Exp. Biol. Med., 94, 1957, 444].

Isolou-se a 19-norDOC a partir de ratos com hipertensão de regeneração supra-renal (ARH) [Gomez-Sanchez et al., Endocrinology, 105, 1979, 708] e de seres humanos [Dale et al., Steroids, 37, 1981, 103]. A excreção elevada do composto foi referida para três experiências em rato hipertenso, ARH, ratos hipertensos espontâneos (SHR) e o rato Dahl receptível ao sal produzido, [Griffing et al., Endocrinology, 121, 1987, 645 ; Dale et al.,

Endocrinology, 110, 1982, 1989; Gomez-Sanchez et al., J. Steroid Biochem., 25, 1986, 106]. Observaram-se níveis aumentados de 19-norDOC urinária em várias classes de seres humanos hipertensos [Griffing et al., J. Clin. Endocrinology Metab., 56, 1983, 218].

Na formação por biossíntese de 19-norsteróides, tais como a 19-norDOC, a fase inicial consiste na 19-hidroxilação supra-renal de um esteróide apropriado, tal como a DOC. Deste modo, a inibição da formação biossintética de 19-norDOC por meio de inibição da 19-hidroxilação de DOC, serviria assim para diminuir o nível de 19-norDOC presente no animal envolvido e reduzir os efeitos hipertensores atribuídos à presença desta substância.

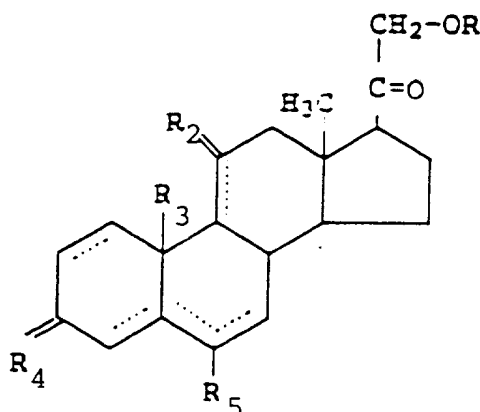
Também foi demonstrado que a 10-(2-propinil) estr-4-eno-3,17-diona (um inibidor conhecido da aromatase e um inibidor da 19-hidroxilase) atrasa o desenvolvimento da hipertensão e reduz os níveis urinários de 19-norDOC livre, quando administrada para cura de ratos SHR [Melby et al., Hipertension, 10, 1987, 484].

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a inibidores da 19-nordesoxicortiscosterona que são derivados de 21-hidroxiprogesterona contendo como substituinte um átomo de flúor ou um grupo ciano na posição 19 ou o grupo 19-metilo substituído por um grupo ciano. O grupo 21-hidroxi é esterificado facultativamente e os compostos são eventualmente oxigenados na posição 11.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula geral



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral $R_6-\overset{O}{\underset{||}{C}}-$;

R_2 representa um átomo de oxigénio ou um grupo (H) (H), ou (H) (OH);

R_3 representa um grupo difluorometilo, cianometilo ou ciano;

R_4 representa um átomo de oxigénio, ou um grupo (H) (OH), ou de fórmula geral (H) (OR_8), ou $=CH_2$;

R_5 representa um átomo de hidrogénio, ou um grupo amino, hidroxi, oxo ou metileno;

R_6 representa um grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-7} ou fenilo;

R_8 representa um grupo alcenoílo C_{2-10} ; e cada uma das linhas ponteadas indicam a presença eventual de uma ligação dupla com a condição de a ligação dupla na posição 5, 6 apenas estar presente quando R_4 representa um grupo (H) (OH) ou

quando não existe ligação dupla na posição 4, 5 ou na posição 6, 7 e com a condição de a ligação dupla na posição 9, 11 apenas poder estar presente quando R_2 representar um grupo (H) (H).

Os grupos alquilo C_{1-6} referidos anteriormente, podem ser de cadeia linear ou ramificada e podem ser exemplificados por grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo e butilo. Os grupos cicloalquilo C_{5-7} podem ser representados por grupos ciclopentilo, ciclohexilo ou ciclo-peptilo. Os grupos alcanoílo C_{2-10} são representados pelos grupos acetilo, propionilo, butanoílo, hexanoílo, octanoílo e decanoílo.

Os compostos da presente invenção podem preparar-se a partir de 17-cetonas esteroidicas apropriadas. Assim, p. ex., faz-se reagir a 3,3-etilenodioxi-19,19-difluoroandrost-5-en-ona com metoxi-acetato de metilo e diisopropilamida de lítio, de que resulta o acetato de éster indicado, (isto é, o seu grupo metileno) adicionar-se através do grupo 17-cetona para dar um 17-hidroxi esteróide 17-substituído. A desidratação introduz uma ligação dupla 17-exo cíclica e o éster α -metoxi resultante reduz-se com DIBAL ao correspondente 2-metoxi-etanol que em seguida se trata com ácido, para hidrolisar o éter enólico e fornecer o 21-hidroxi-20-oxopregnano desejado. Numa variação deste processo é possível utilizar 3-etoxi-3,5-dieno que corresponde ao composto 3,3-etilenodioxido referido anteriormente. A 17-cetona reage em seguida, como anteriormente citado, para fornecer, por último, após remoção dos vários grupos protectores, o mesmo produto que se referiu antes.

O composto 3,3-etilenodioxido utilizado como composto inicial, anteriormente, pode obter-se a partir de benzoato de 19,19-difluo

rotestosterona pelo processo seguinte. A 3-cetona é protegida como o etileno-cetal por processos convencionais e em seguida o 17-benzoato é hidrolisado utilizando-se hidróxido de lítio. A oxidação de SWERN do composto 19-hidroxi resultante dá em seguida a 19-cetona desejada.

A 3,3-etilenodioxí-19-cianoandrost-5-en-17-ona utilizada como composto inicial para a preparação dos compostos 19-ciano obtem-se pelo processo seguinte: trata-se a 19-hidroxiandrost-4-eno-3,17-diona com anidrido trifílico (anidrido trifluorometanossulfónico) para formar o éster 19-triflato correspondente que, em seguida, forma o nitrilo (composto 19-ciano), após aquecimento na presença de um cianeto tal como o cianeto de sódio. O nitrilo em seguida é cetalizado utilizando-se etilenoglicol para se obter 3,17-bis-etileno-cetal e este bis-cetal é hidrolisado selectivamente utilizando-se ácido perclórico a 0,3% em t-butanol para eliminar o 17-cetal e fornecer a 19-ciano-3,3-etilenodioxíandrost-5-en-17-ona desejada.

Os compostos 10-ciano similares podem obter-se a partir de 19-hidroxiandrost-4-eno-3,20-diona. Os dois grupos ceto nesta molécula são protegidos com tal ou são reduzidos para o álcool correspondente e protegidos por um modo apropriado enquanto se realizam as séries de reacções seguintes. Assim, o grupo 19-hidroxi é oxidado a aldeído que em seguida se converte à oxima correspondente. A desidratação da oxima dá então o composto ciano desejado.

Diversos outros compostos da presente invenção podem obter-se pelos processos específicos seguintes:

Obtêm-se os ésteres dos compostos 21-hidroxi por métodos con

vencionais, isto é, mediante tratamento do álcool com o cloreto do ácido apropriado ou com o anidrido ácido na presença de uma amina terciária, tal como a piridina ou a trietilamina. É facultativa a adição de dissolventes (p. ex., diclorometano), assim como a adição de uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina.

Os compostos 11β -hidroxi da presente invenção preparam-se por incubação de um esteróide apropriado como composto inicial com um microrganismo apropriado que introduzirá o substituinte indicado. O esteróide inicial pode ser escolhido de modo a fornecer directamente o produto desejado ou o esteróide pode conter diversos substituintes ou grupos protectores que são eliminados após a introdução do grupo 11 -hidroxi para dar depois o grupo desejado. Os compostos 11α -hidroxi obtêm-se pelo mesmo processo. Obtêm-se facilmente os compostos 11 -ceto por oxidação dos álcoois 11α - ou 11β - referidos anteriormente. Obtêm-se os compostos $\Delta^{9(11)}$ por desidratação catalisada por ácido dos 11β -álcoois ou dos seus precursores, mediante aplicação de métodos convencionais. Entende-se por precursores de 11β -álcoois os compostos que contêm um grupo 11 -hidroxi com outros grupos substituintes ou protectores presentes na molécula sendo estes outros grupos eliminados após a realização do processo citado anteriormente.

Para se obterem os compostos 3β -hidroxi- Δ^5 , utiliza-se o seguinte processo: reduz-se com boro-hidreto de sódio 3,3-etileno-dioxi-19,19-difluoroandrost-5-en-17-ona e o álcool resultante converte-se para o 17-acetato por métodos convencionais. A exposição rápida deste composto a solução aquosa de ácido acético à temperatura de 60°C elimina os grupos protectores do grupo cetal para dar o composto 3-ceto- Δ^5 contendo algo do correspondente 3-ceto- Δ^4 -

4-7 -

-isómero. Esta cetona reduz-se com um hidreto, tal como o boro-hidreto de sódio para dar o composto 3-hidroxi correspondente que é sililado com cloreto de t-butildimetil-sililo para fornecer o composto 3-(t-butildimetil-sililoxi) correspondente. Em seguida, o 17-éster é hidrolisado para o álcool correspondente e este é oxidado para a 17-cetona correspondente, ambos por métodos convencionais. A cadeia lateral hidroxia cetílica é introduzida na posição 17 utilizando-se metoxiacetato de metilo e o processo geral descrito antes.

Para se obter os compostos 3β -hidroxi- Δ^4 , reduz-se a 3,3-etileno-dioxi-19,19-difluoroandrost-5-en-17-ona com boro-hidreto de sódio e trata-se o 17-álcool resultante com ácido para eliminar o grupo 3-cetal. O composto resultante é sililado com cloreto de t-butildimetilsililo para dar o composto 17-(t-butildimetilsililoxi) correspondente que se reduz com hidreto de diisobutilalumínio para dar o composto 3β -hidroxi correspondente. Converte-se este álcool no 3-acetato correspondente e o grupo 17-sililoxi é eliminado, ambos por métodos convencionais para dar o 17-álcool. Este é oxidado em seguida para 17-cetona por métodos convencionais e uma cadeia lateral 17-hidroxia cetilo é introduzida utilizando-se metoxiacetato de metilo e o processo geral descrito antes. Podem obter-se os 3-ésteres por esterificação do composto 3-hidroxi apropriado.

Utiliza-se como composto inicial 19,19-difluoro-17 β -hidroxi-éster-4-en-3-ona para se obterem os compostos da presente invenção em que R_4 representa um grupo $=CH_2$. Este derivado da testosterona é submetido a uma reacção de Wittig para dar 19,19-difluoro-3-metilenoéster-4-en-17 β -ol. O grupo 17-hidroxi é oxidado em segui

da para o grupo cetona correspondente e introduzida uma cadeia lateral hidroxiacetilica na posição 17, estilizando-se metoxiacetato de metilo e aplicando-se o processo geral descrito anteriormente.

Podem-se obter os compostos que contêm ligações duplas múltiplas no núcleo esteróide no sistema de núcleo esteróide por deshidrogenação do composto inicial apropriado. Assim, p. ex., pode deshidrogenar-se a 19,19-difluoro-21-hidroxipregne-4-eno-3,20-diona com 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona em dioxano para dar o correspondente 1,4-dieno. A desidrogenação deste mesmo composto com cloranil em t-butanol dá o 4,6-dieno correspondente. O contacto subsequente do 4,6-dieno com 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona em dioxano conduz à formação do 1,4,6-trieno correspondente.

Os compostos 6-amino da presente invenção preparam-se a partir de 19,19-difluoro-21-hidroxipregne-4-eno-3,20-diona pelo método descrito a seguir. A 4-enodiona apropriada é acetilada para fornecer o éster 21-acetato correspondente. Este éster reage com ortoformato de etilo e ácido p-tolueno-sulfónico para dar o 3-etoxi-3,5-dieno correspondente. Quando uma solução etanólica deste 3,5-dieno é exposta à luz solar na presença de ar forma-se o composto 6 β -hidroxi-3-ceto- Δ^4 correspondente. Este composto converte-se ao 3,20-bisetileno-cetal correspondente que em seguida é oxidado para a 6-cetona. A reacção desta cetona com cloridrato de hidroxilamina dá a oxima que em seguida é reduzida utilizando-se zinco com ácido acético para produzir o composto 6 β -amino correspondente. Os diversos grupos protectores dos grupos éster e cetal são eliminados em seguida por métodos convencionais para se obter o produto 6 β -amino desejado. Os grupos protectores podem também eliminar-se a partir de 6-cetona intermédias para fornecerem o produto 3,6,20-tricetó-

nico. O composto intermédio 6-cetona protegido pode também submeter-se a uma reacção de Wittig para dar o composto 6-metileno correspondente.

Os compostos da presente invenção são utilizáveis como inibidores da 19-hidroxilase e como agentes anti-hipertensores. Especificamente, a actividade inibidora dos compostos da presente invenção sobre a 19-hidroxilase das cápsulas supra-renais, demonstra-se por um ensaio radioenzimático in vitro. Os compostos em ensaio solubilizam-se num meio tampão/dissolvente com concentrações compreendidas entre 1 nM e 50 μ M, em seguida adiciona-se em tubos de ensaio contendo uma suspensão mitocondrial de supra-renal, isto é, de rato, hamster, bovino, primata ou de ser humano etc., um sistema produtor de NADPH e desoxicorticosterona radiomarcada. Os componentes de ensaio incubam-se durante intervalos de tempo variáveis, à temperatura de 25° a 37°C e a reacção é interrompida. Os corticóides hidroxilados [isto é, 19-HO-DOC (19-hidroxidesoxicortisterona), 18-HO-DOC (18-hidroxidesoxicorticosterona) e corticosterona] extraem-se com dissolvente orgânico e isolam-se por processos cromatográficos habituais. A inibição da 19-hidroxilação é avaliada a partir da comparação dos tubos de ensaio do controlo tampão com os tubos de ensaio contendo os compostos inibidores. Determinam-se as concentrações de inibidor que produzem 50% de inibição (CI₅₀).

Também se demonstrou a actividade dos presentes compostos como agentes anti-hipertensores pelo processo seguinte:

- utilizaram-se ratos machos hipertensos espontâneos (SHR) com idade de 4 1/2 semanas. Os ratos foram enjaulados em gaiolas metabólicas, um rato por gaiola, e mantiveram-se em dieta de "Purina Rat Chow" regular e água potável em ambiente de temperatura

constante com ciclos de 12 horas de luz e 12 horas sem luz. Um grupo de seis ratos recebeu por via subcutânea diariamente injeções do composto em ensaio, 10 mg/kg de peso do corpo preparado em etanol a 5% e azeite e submetido a ultra-sons. A sete SHR de controlo injectou-se o veículo. Os ratos receberam tratamento durante várias semanas com injeções diárias do composto em ensaio nos SHR de ensaio e de veículo nos SHR de controlo.

Registaram-se as pressões sanguíneas sistólicas dos animais conscientes em repouso, utilizando-se um fisiógrafo ligado a um lado da cauda e um transdutor fotocelular num ambiente de temperatura constante, resistente ao som que se iniciou às 3 semanas de tratamento. Os ratos foram condicionados ao processo durante diversas sessões de treino. As primeiras medições da SBP de confiança, realizaram-se às 7-8 semanas de idade.

Para se obter um efeito desejado, tal como um efeito anti-hipertensor, os compostos da presente invenção podem administrar-se por via oral, parentérica, p. ex., intramuscular ou subcutânea a um doente com necessidade desse tratamento. O termo "doente" utiliza-se para significar um animal de sangue quente, p. ex., mamíferos. Tais como o, ratos, murganhos, cães, gatos, cavalos, suínos, vacas, carneiros, primatas e seres humanos. Os compostos da presente invenção podem-se administrar isoladamente ou misturados por um modo apropriado para formarem uma preparação farmacêutica para administrar ao doente. A quantidade de composto administrado variará com a gravidade da doença e tratamento repetitivo, se apropriado. Para administração oral ou parentérica a quantidade de composto administrado, isto é, a quantidade hipertensora eficaz, está compreendida entre 0,1 e 150 mg/kg de peso do corpo e por dia e de

preferência entre 1 e 50 mg/kg de peso do corpo por dia. As doses unitárias, para administração oral ou parentérica podem conter p. ex., de 5 a 250 mg de ingrediente activo. Os compostos podem ser administrados isoladamente ou em associação com outro.

Para administração oral podem formular-se os compostos em composições sólidas ou líquidas, tais como cápsula, pílulas, comprimidos, trociscos, pós, soluções, suspensões ou emulsões. As formas de dosagem unitárias sólidas podem constituir uma cápsula que pode ser uma cápsula de gelatina comum contendo o ingrediente activo e um veículo, p. ex., agentes lubrificantes e cargas inertes, tais como lactose, sacarose e amido de milho. Noutro aspecto, um composto activo da presente invenção pode ser comprimido com bases de compressão convencionais, tais como a lactose, sacarose ou amido de milho, em associação com agentes ligantes, tais como a acácia, o amido de milho ou a gelatina, agentes de desagregação, tais como, amido, batata ou os ácidos algínicos e um agente lubrificante, tal como o ácido esteárico ou estearato de magnésio.

Para administração parentérica, os compostos podem administrar-se como formas de dosagem injectáveis constituindo uma solução ou suspensão do composto, num dissolvente aceitável, sob o ponto de vista fisiológico com um veículo farmacêutico que pode ser constituído por um líquido estéril, tal como água em óleo com ou sem adição de um agente tensioactivo ou de outros agentes adjuvantes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Representativos dos óleos que se podem utilizar nesta composição são os provenientes do petróleo, óleos animais, óleos vegetais ou de origem sintética, p. ex., óleo de amendoim, óleo de soja e óleos minerais. Em geral, a água, a solução de cloreto de sódio, a dextrose aquosa e

soluções de açúcar relacionados, etanois e glicóis, tais como o propilenoglicol ou polietilenoglicol, são os veículos líquidos preferidos particularmente para soluções injectáveis.

Os compostos podem administrar-se sob a forma de uma injeção-depósito ou de uma preparação de implantação que pode ser preparada de modo a permitir a libertação prolongada do ingrediente activo. O ingrediente activo pode ser comprimido sob a forma de paletes ou pequenos cilindros e implantado por via subcutânea ou intramuscular, sob a forma de injeções-depósito ou implantes. Os implantes podem utilizar substâncias inertes, tais como os polímeros biodegradáveis, e silicones sintéticos, p. ex., silastic, borracha de silicone fabricada pela Dow-Corning Corporation. Nos textos bibliográficos habituais, tais como o Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia, pode encontrar-se mais informação sobre os veículos farmacêuticos apropriados e técnicas de formulação.

Os exemplos que se seguem, são proporcionados para ilustrar a presente invenção. Não devem ser considerados como limitativos em qualquer sentido.

EXEMPLO 1

Dissolveram-se 4,29g de benzoato de 19,19-difluorotestosterona em 100 ml de benzeno e adicionaram-se 2,8 ml de etilenoglicol e 0,21 g de ácido para-tolueno-sulfónico. A mistura agitada rapidamente foi aquecida à temperatura de refluxo durante seis horas sob uma atmosfera de árgon e com um separador de água de Dean-Start. Após arrefecimento, adicionou-se 1 ml de piridina e verteu-se a so

lução sobre uma solução de carbonato de sódio saturada. Adicionou-se éter e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica três vezes com água e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Cristalizou-se o resíduo em etanol para se obter benzoato de 3,3-etilenodioxi-19,19-difluoroandrost-5-eno-17 β -ol sob a forma de cristais brancos.

Arrefeceu-se à temperatura de 0°C uma solução de 4,73 g deste 3,3-etilenodioxi-éster em 50 ml de tetra-hidrofurano e tratou-se com 10 ml de hidróxido de lítio 1N em metanol e deixou-se retomar a temperatura ambiente. Seguiu-se a reacção por cromatografia em camada fina. Quando todo o éster estava hidrolisado concentrou-se a solução e diluiu-se com éter. Lavou-se a mistura três vezes com água e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Cristalizou-se o resíduo com acetato de etilo/hexano para se obter 3,3-etilenodioxi-19,19-difluoroandrost-5-eno-17 β -ol sob a forma de cristais brancos.

Uma solução de 3,68 g do 17 β -ol, preparada anteriormente em diclorometano, submeteu-se a uma oxidação de Swern, utilizando-se dimetilsulfóxido e cloreto de oxalilo de acordo com o processo descrito por Mancuso et al., J. Org. Chem., 43, 1978, 2480. Cristalizou-se em etanol o produto impuro obtido, para se obter 3,3-etilenodioxi-19,19-difluoroandrost-5-eno-17-ona.

Dissolveu-se 8,33 g de metoxiacetato de metilo em 25 ml de tetra-hidrofurano e adicionou-se, gota a gota, durante 5 a 10 minutos a uma solução de diisopropilamida que tinha sido preparada a partir de 14,1 ml de diisopropilamina e de uma solução comercializada de n-butil-lítio em hexano (2,5 M, 40 ml) em 100 ml de tetra-

-hidrofurano à temperatura de -78°C . Em seguida, adicionou-se uma solução de 3,66 g de 17-eno obtido pelo processo anterior em 33 ml de tetra-hidrofurano durante 10 a 15 minutos e agitou-se a solução à temperatura de -78°C durante 3 horas. Para deter a reacção verteu-se esta numa solução aquosa saturada de cloreto de amónio que se extraíu em seguida com diclorometano. Lavou-se o extracto com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. O óleo resultante submeteu-se a cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando-se hexano: acetato de etilo a 7:3 como eluente para se obter o produto de adição sob a forma de uma mistura de epímeros.

Este produto de adição, sem outra purificação, dissolveu-se em 35 ml de piridina arrefeceu-se para -20°C e desidratou-se com 3,3 ml de cloreto de tionilo. Agitou-se a solução durante 45 minutos à temperatura de -20°C , verteu-se sobre água e gelo e extraíu-se com diclorometano. Lavou-se o extracto com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se.

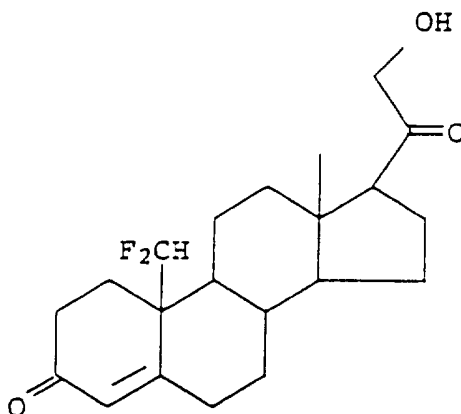
Efectuou-se uma cromatografia em gel de sílica com hexano: acetato de etilo a 8:2 com o eluente, para se obter 3,3-etilenodioxido-19,19-difluoro-20-metoxipregna-5,17(20)-dien-21-oato de metilo sob a forma de uma mistura de isómeros.

Arrefeceu-se até -20°C uma solução de 4,53 g do 21-oato em 50 ml de tolueno e tratou-se com 20 ml de uma solução comercializada de hidreto de diisobutil-alumínio em hexano, 1M. Após agitação à temperatura de -20°C durante uma hora, tratou-se a solução, gota a gota, com uma solução aquosa saturada de tartarato de potássio e sódio até se formar um produto sólido branco granulado.

Adicionou-se sulfato de sódio sólido para absorver o excesso de água e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante uma hora. Filtraram-se os produtos sólidos e lavou-se cuidadosamente com tolueno. Os filtrados reunidos concentraram-se e purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexano para se obter 3,3-etilenodioxi-19,19-difluoro-20-metoxi-21-hidroxipregna-5,17(20)-dieno sob a forma de um produto sólido branco.

O composto 21-hidroxi obtido anteriormente, 4,25 g, foi dissolvido em 475 ml de metanol e tratado com ácido clorídrico 1N e agitado durante a noite. Eliminou-se a maior parte do metanol sob pressão reduzida e partilhou-se a suspensão resultante entre diclorometano e água. A fase orgânica lavou-se duas vezes com água e em seguida com solução saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou com sulfato de magnésio. O resíduo obtido após concentração cristalizou-se com acetato de etilo/hexano para se obter 19,19-difluoro-21-hidroxipregno-4-eno-3,20-diona (19,19-difluoro-11-desoxicorticosterona) sob a forma de cristais brancos.

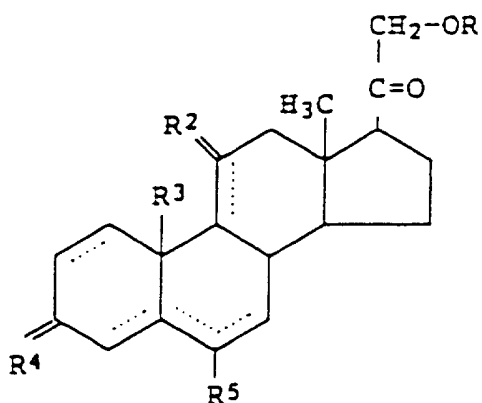
Este composto representa a fórmula estrutural seguinte



4.

Reivindicações

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de fórmula geral $R_6-\overset{O}{\underset{||}{C}}-$, na qual R_6 representa um grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-7} ou fenilo;

R_2 representa um átomo de oxigênio ou um grupo (H) (H)

ou (H) (OH);

R_3 representa um grupo difluorometilo, cianometilo ou ciano;

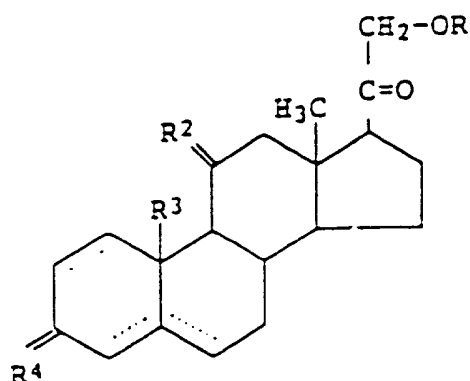
R_4 representa um átomo de oxigênio, um grupo (H) (OH) ou $=CH_2$ ou um grupo de fórmula geral (H) (OR_8), na qual R_8 representa um grupo alcenoílo C_{2-10} ;

R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo amino, hidroxil, oxo ou metileno; e

cada uma das linhas ponteadas indica a presença eventual de uma ligação dupla, com a condição de a ligação dupla na posição 5,6 apenas estar presente quando R_4 representa um grupo (H) (OH) ou quando não existe uma ligação dupla na posição 4,5 ou 6,7 e com a condição de a ligação dupla na posição 9,11 apenas poder estar presente quando R_2 representa um grupo (H) H,

caracterizado pelo facto de se reduzir um 20-metoxipregna-5,17 (20)-dien-21-oato apropriado com hidreto de diisobutilalumínio para se obter o composto 21-hidroxil correspondente e de se eliminar depois qualquer grupo protector utilizando técnicas convencionais.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de fórmula geral $R_6-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$, na qual R_6 representa um grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-7} ou fenilo;

R_2 representa um átomo de oxigênio ou um grupo (H)(H) ou (H)(OH);

R_3 representa um grupo difluorometilo;

R_4 representa um átomo de oxigênio ou um grupo (H)(OH) ou $=CH_2$; e cada uma das linhas ponteadas indica a presença eventual de uma ligação dupla, com a condição de a ligação dupla na posição 5,6 estar presente apenas quando R_4 representa um grupo (H)(OH) ou quando não existe ligação dupla na posição 4,5,

caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 19,19-difluoro-21-hidroxipregn-4-eno-3,20-diona,

L.

caracterizado pelo facto de se reduzir o 3,3-etilenodioxi-19,19-difluoro-20-metoxipregna-5,17(20)-dien-21-oato de metilo com hidreto de diisobutilalumínio para se obter o composto 21-hidroxi correspondente e de se eliminar depois os grupos protectores utilizando técnicas convencionais.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 19,19-difluoro-21-hidroxipregn-4-eno-3,20-diona, caracterizado pelo facto de se reduzir o 3,3-etilenodioxi-19,19-difluoro-20-metoxi-pregna-5,17(20)-dien-21-oato de metilo com hidreto de diisobutilalumínio para se obter o composto 21-hidroxi correspondente e de se eliminar depois os grupos protectores mediante tratamento com uma solução metanólica de ácido clorídrico.

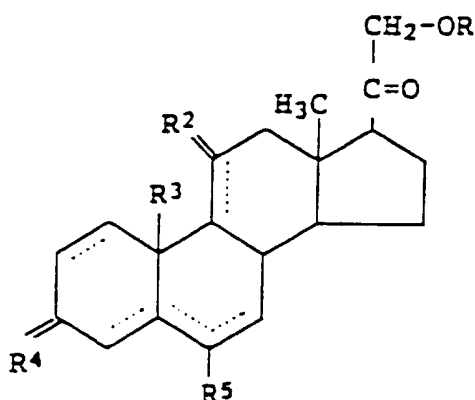
Lisboa, 27 de Junho de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"Processo para a preparação de derivados de 19-fluoro-
ou ciano-21-hidroxiprogesterona úteis como inibidores
da 19-hidroxilase"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos
de fórmula geral



que consiste em reduzir um 20-metoxipregna-5,17(20)-dien-21-oato
apropriado com hidreto de diisobutilalumínio para se obter o com-
posto 21-hidroxi correspondente e em eliminar depois qualquer
grupo protector utilizando técnicas convencionais.

Estes compostos, que actuam como inibidores da 19-hidroxilase,
são úteis como agentes anti-hipertensores.

Lisboa, 27 de Junho de 1989
O Agente Colocado na Propriedade Industrial

[Handwritten signature]