

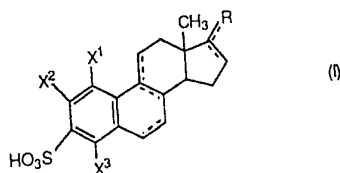
"Processo de preparação de esteróides aromáticos substituídos com ácido sulfônico, dos seus intermediários e de composições farmacêuticas contendo aqueles compostos"

para que

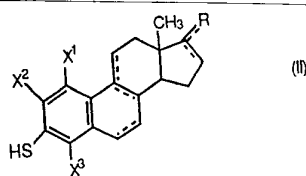
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula (I)



por oxidação de um composto de fórmula (II)



com um agente oxidante na presença de um solvente orgânico não reactivo, e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação dos intermediários de fórmula (II) bem como de composições farmacêuticas contendo os compostos de fórmula (I) as quais são úteis na redução ou manutenção do tamanho da próstata.

MEMÓRIA DESCRITIVACampo da invenção

O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos análogos de compostos sintéticos esteróides de anel aromático A substituídos com ácido sulfônico, e de composições farmacêuticas contendo estes compostos e a métodos que utilizam estes compostos na inibição da 5- α -redutase de esteróide de mamífero, e ao processo de preparação de intermediários dos novos análogos com o anel aromático A substituído.

Descrição da arte anterior

A classe de hormonas esteróides, conhecidas por androgénios é responsável pelas características físicas que diferenciam os machos das fêmeas. Dos diferentes órgãos que produzem androgénios, os testículos produzem estas hormonas em maior quantidade. Os centros cerebrais exercem um controlo primário sobre o nível de produção de androgénio. Desenvolvem-se numerosas manifestações físicas e estados de doença quando um controlo ineficaz da produção resulta na produção excessiva de hormona androgénio. Por exemplo, o acne vulgaris, a seborreia, o hirsutismo feminino e a hipertrofia benigna da próstata, estão relacionados com elevados níveis de androgénio. Adicionalmente, a incidência da calvice padrão masculina tem sido associada com elevados níveis de androgénio.

A testosterona é o androgénio principal segregado pelos testículos e é o esteróide androgénico principal no plasma dos machos. É agora conhecido que os androgénios 5- α -reduzidos são as hormonas activas em alguns tecidos, tais como, a próstata e as glândulas sebáceas. A testosterona em circulação serve assim como pró-hormona para a di-hidrotestosterona (DHT), o seu análogo 5- α -reduzido nestes tecidos mas não noutros, tais como o músculo e os testículos. A 5- α -redutase de esteróide é uma enzima dependente da NADPH que converte a testosterona em DHT. A importância desta enzima no desenvolvimento masculino foi fortemente realçada pela descoberta de uma deficiência genética de 5- α -redutase de esteróides nos pseudo-hermafroditas machos.

Imperato-McGinley, J., et al., (1979), J. Steroid Biochem. 11:637-648.

O reconhecimento da importância de níveis elevados de DHT em muitos estados de doença, estimulou muitos esforços para sintetizar inibidores desta enzima. Na tabela I, apresentam-se as estruturas de diversos inibidores da 5- α -redutase de esteróide conhecidos.

Tabela I

Inibidores da 5- α -redutase

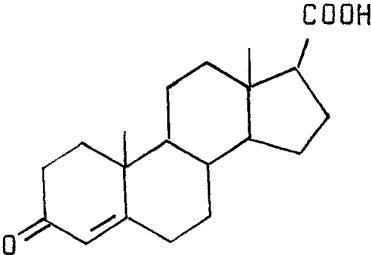
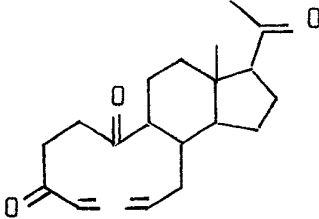
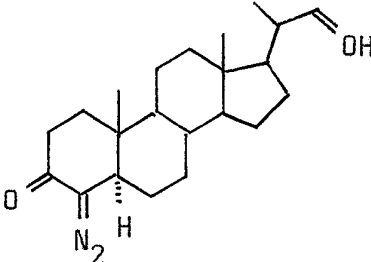
	<u>K_i</u>	<u>Referência</u>
(1)	$1,1 \times 10^{-6}$ M (Reversível)	Hsia e Voight 1973
		
(2)	1×10^{-6} M (Irreversível)	Robaire, <u>et al.</u> , 1977
		
(3)	$3,5 \times 10^{-8}$ (Irreversível)	Blohm, <u>et al.</u> , 1980
		

Tabela I (continuação)

(4)		$5 \times 10^{-9} \text{ M}$ (Reversível)	Liang, <u>et al.</u> , 1983
(5)		$1,25 \times 10^{-6} \text{ M}$ (Irreversível)	Petrow, <u>et al.</u> , 1981

O primeiro inibidor descrito foi o ácido 17- β -carboxílico (1) por Hsia e Voight em 1973. J. Invest. Dermat. 62:224-227. O secoesteroide (2) foi o inibidor seguinte descrito e mostrou também utilidade como um marcador de afinidade para a 5- α -redutase. Robaire, B., et al. (1977), J. Steroid Biochem. 8:307-310. A diazocetona (3) foi descrita como um inibidor potente, dependente do tempo, da 5- α -redutase de esteróide. Blohm, T. R., et al. (1980), Biochem. Biophys. Res. Comm. 95:273-280; Patente dos E.U.A. nº. 4 317 817, 2 de Março de 1982. O composto (4) é exemplo de um grupo de inibidores 4-aza-esteróide da 5- α -redutase de esteróide, descrito na patente dos E.U.A. nº. 4 377 584, depositada em 22 de Março de 1983, e em Liang, T., et al. (1983), J. Steroid Biochem. 19, 385-390. O 6-metilenosteróide (5) mostrou também ser um inativador da 5- α -redutase de esteróide, dependente do tempo. Petrow, V., et al. (1981), Steroids 38:121-140.

Foram também já descritos outros inibidores da 5- α -redutase de esteróide. A patente dos E.U.A. nº. 4 361 578, depositada em 2 de Junho de 1986, descreve uma classe de inibidores da enzima homosteróide. A patente dos E.U.A. nº. 4 191 759 descreve amidas da 17 β -carboxi-4-androsten-3-ona que são activas como inibidores da 5- α -redutase de esteróide. As patentes Japonesas J60146855-A e J60116657-A descrevem diversos derivados da anilina possuindo numerosas actividades incluindo a actividade inibidora da 5- α -redutase. A patente Japonesa I60142941-A descreve cetonas fenil-substituídas possuindo uma actividade inibidora da 5- α -redutase e a Patente Europeia EP173516-A descreve diversas amidas fenil-substituídas com actividade semelhante. Shiseido referiu derivados do terpeno que são inibidores activos da 5- α -redutase de esteróides. Patente Japonesa nº. J59053417-A.

Newman *et al.*, *J. Org. Chem.*, 31, 3980 (1966), descreve a conversão de fenois em tiofenois através de dialquiltiocarbamatos incluindo a conversão de 17-acetato de estradiol e O-dimetiltiocarbamatos de estrona nos seus 5-dimetiltiocarbamatos respectivos.

Sumário do invento

O presente invento resulta do facto de se ter verificado que a 5- α -rdutase de esteróide é inibida por certos análogos de compostos sintéticos esteroides, de anel A aromático, substituídos com ácido sulfónico. Os compostos são potentes inibidores da enzima.

Os compostos presentemente preferidos da invenção, e os compostos usados nas composições farmacêuticas preferidas e nos métodos preferidos, incluem:

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N-terc-butilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N-terc-butilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),-6,8-pentaeno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-metil-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-4-metil-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),6-tetraeno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-cloro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfónico,

ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-4-cloro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfónico,

e sais farmacêuticamente aceitáveis, tais como os sais de sulfonato de potássio na posição 3-, destes compostos.

Num seu outro aspecto o presente invento refere-se ao processo de preparação de novos intermediários úteis na preparação dos compostos inibidores da 5- α -redutase do presente invento.

O invento descreve também um método para a inibição da actividade 5- α -redutase em mamíferos, incluindo humanos, o qual compreende administrar internamente a um indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto inibidor da 5- α -redutase do presente invento.

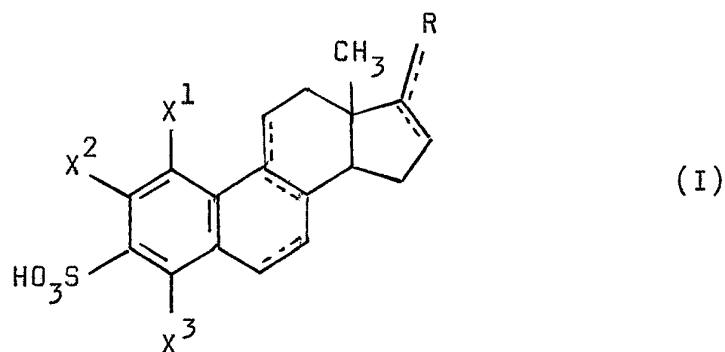
O invento descreve também um método para a inibição da actividade 5- α -redutase em mamíferos, incluindo humanos, o qual compreende administrar internamente a um indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto inibidor da 5- α -redutase do presente invento.

No presente invento inclui-se o processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo um transportador

farmacêutico e compostos úteis nos processos do invento.

Descrição detalhada da invenção

Os compostos do presente invento inibidores da 5- α -redutase têm a seguinte Fórmula (I):



onde:

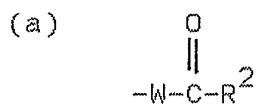
os anéis B, C e D têm ligações duplas facultativas, onde se indica pelas linhas a tracejado, com a condição do anel C não ter uma ligação dupla quando o anel B tem uma ligação dupla C₈-C₉, e com a condição do anel D não ter uma ligação dupla em C₁₆-C₁₇ quando R representa dois substituintes ou um substituinte divalente;

X¹, X² e X³ são qualquer combinação acessível de H, Cl, F, Br, I, CF₃ ou alquilo C₁₋₆, OH, alcóxido C₁₋₆, CN, NO₂, N(R¹)₂, CHO ou CO₂R¹;

Cada R¹ é, independentemente, H ou alquilo C₁₋₈; e

R é

(1) α -hidrogénio, α -hidroxilo ou α -acetoxilo e/ou



onde W é uma ligação ou alquilo C₁₋₁₂ e R² é

(i) hidrogénio

(ii) hidroxilo

(iii) alquilo C₁₋₈,

-8-

- (iv) hidroxialquilo C_{1-8}
- (v) alcoxilo C_{1-8}
- (vi) $N(R^3)_2$, onde cada grupo R^3 é seleccionado, independentemente, de entre hidrogénio, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo; ou ambos os grupos R^3 , em conjunto com o azoto ao qual se ligam, representam um anel saturado de 5 ou 6 membros compreendendo até um outro heteroátomo seleccionado de entre oxigénio e azoto, ou
- (vii) OR^4 , onde R^4 é um metal alcalino ou benzilo, ou
- (b) $-Alq-OR^5$, onde Alq é alquilo C_{1-12} , e R^5 é
 - (i) fenilalquil C_{1-6} carbonilo,
 - (ii) cicloalquil C_{5-10} carbonilo,
 - (iii) benzoilo,
 - (iv) alcoxi C_{1-8} carbonilo,
 - (v) aminocarbonilo ou aminocarbonilo substituído com alquilo C_{1-8} , ou
 - (vi) alquilo C_{1-8} ,
- (2) $=CH-W-CO-R^2$ ou $=CH-W-OR^5$, onde W é uma ligação ou alquilo C_{1-12} , e R^2 e R^5 têm o mesmo significado que anteriormente e R^5 é também alquilo C_{1-20} carbonilo;

(3)



onde a ligação a tracejado substitui o hidrogênio na posição 17 α ,

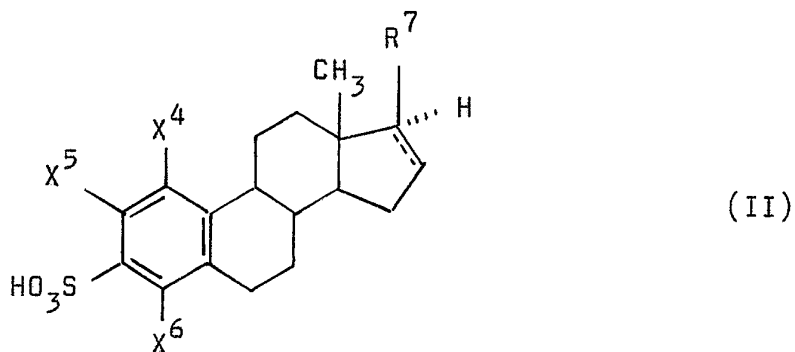
- (4) α -hidrogênio e β -NHCOR⁶, onde R⁶ é alquilo C₁₋₁₂ ou β -N(R³)₂ onde R³ tem o mesmo significado que anteriormente
- (5) α -hidrogênio e β -ciano,
- (6) α -hidrogênio e β -tetrazolilo, ou
- (7) ceto;

ou ou seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como um sal de sulfonato de potássio na posição 3.

Tal como aqui se utilizam alquilo C_{1-n} e alq C_{1-n}, excepto quando se indica ser de outro modo, significam uma cadeia de hidrocarboneto, linear ou ramificada com 1 a n carbonos, Alq significa uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada possuindo 1 a 12 átomos de carbono, e "combinação acessível" significa qualquer combinação de substituintes que esteja disponível por síntese química e que seja estável.

São preferidos de entre os compostos de Fórmula (I), aqueles nos quais X¹, X² e X³ são H.

São também preferidos, de entre os compostos do presente invento, aqueles possuindo a Fórmula (II):



onde:

o anel D tem uma ligação dupla facultativa onde se indica pela linha a tracejado, com a condição de o hidrogênio na posição 17 α não estar presente quando a ligação dupla C₁₆-C₁₇ está

presente;

X^4 , X^5 e X^6 são H;

R^7 é

(a) $CH(CH_3)CH_2OR^1$, ou

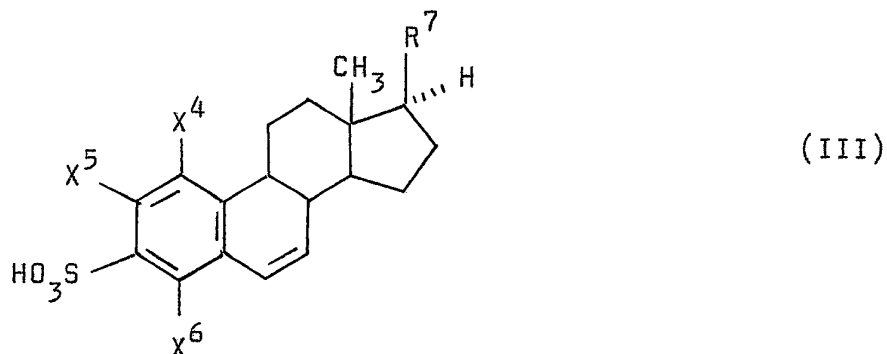
(b) $CON(R^1)_2$, e

R^1 é, cada um, independentemente, H ou alquilo C_{1-8} ;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como um sal de sulfonato de potássio na posição 3.

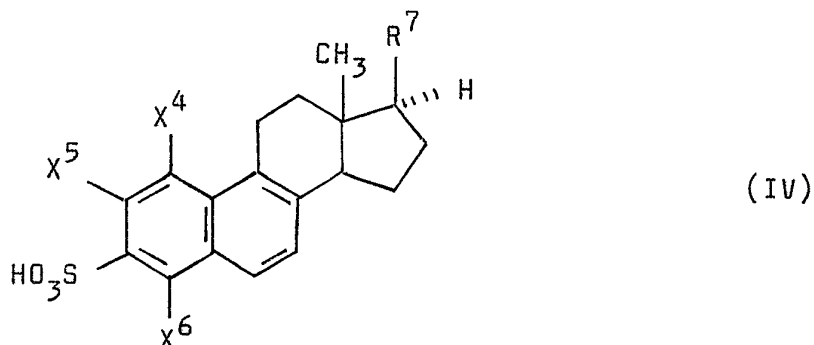
São particularmente preferidos os compostos de Fórmula (II) nos quais R^7 é N,N-di-isopropilcarboxamido que é $-CON(C_3H_7)_2$.

São também preferidos de entre os compostos do presente invento aqueles possuindo a Fórmula (III):



na qual R^7 , R^1 , X^4 , X^5 e X^6 são definidos como na Fórmula (II).

São adicionalmente preferidos de entre os compostos do presente invento aqueles possuindo a Fórmula (IV):



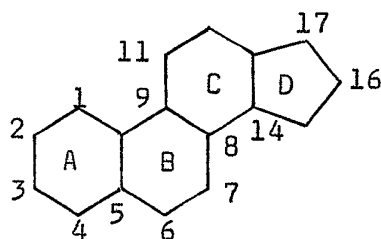
na qual R^7 , R^1 , X^4 , X^5 e X^6 são como na Fórmula (II).

Incluem-se também nos compostos preferidos do presente

invento, os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos das Fórmulas (III) e (IV) anteriores tais como os sais de sulfonato de potássio na posição 3 de tais compostos.

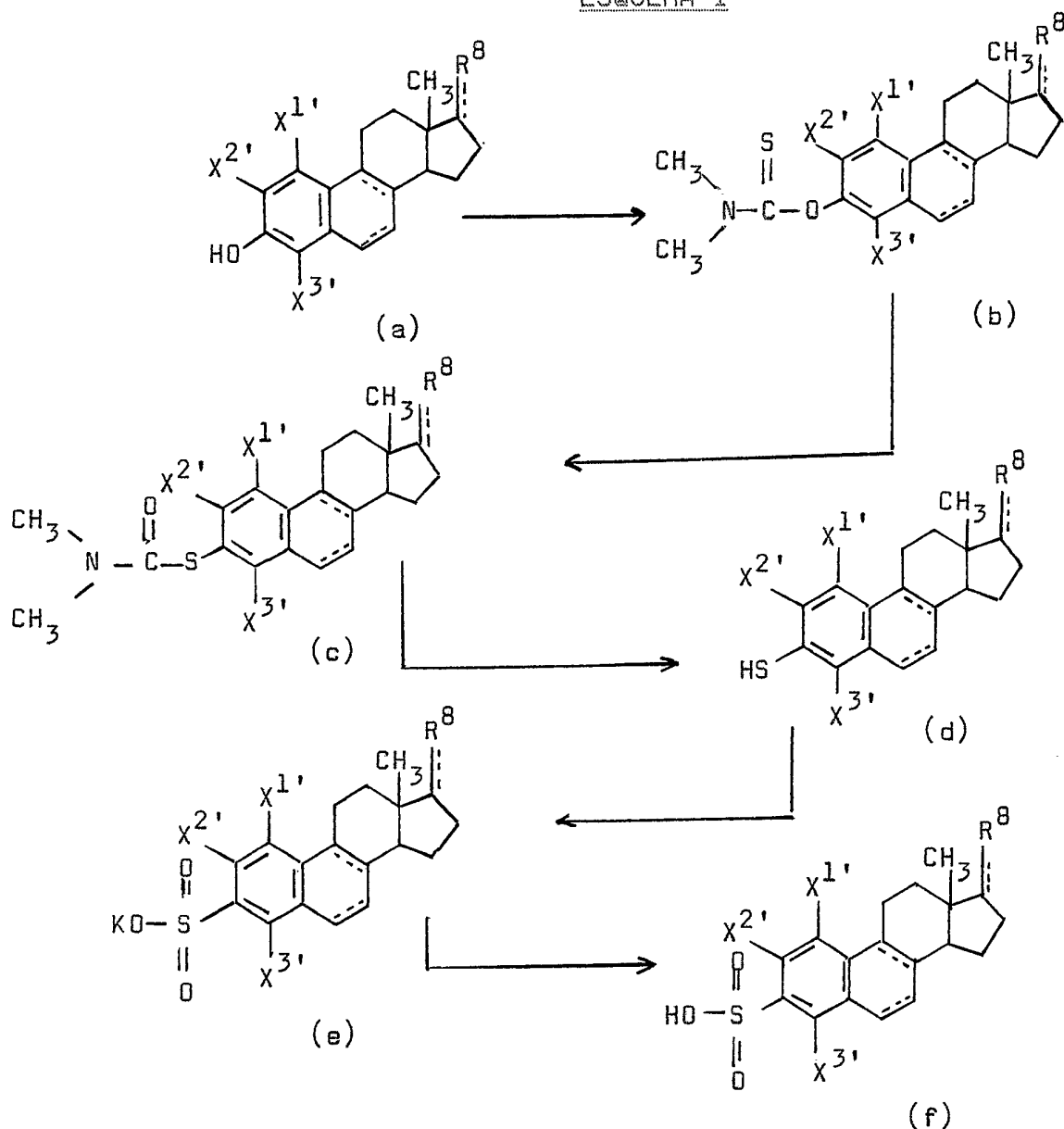
Os compostos de Fórmula (I) e os seus sais farmacêuticos estão incluídos nas composições farmacêuticas do invento e são usados nos processos do invento.

Tal como anteriormente se utilizou, e tal como se utilizará até ao restante da descrição e nas reivindicações, os carbonos do núcleo esteróide são numerados e os anéis têm letras segundo a nomenclatura padrão, da seguinte forma:



Os Esquemas I e II mostram a formação de compostos da Fórmula (Ia) que são compostos da Fórmula (I) nos quais R é substituído por R^8 , o qual é R ou porções que podem ser convertidas em R através de reacções químicas conhecidas, tal como é descrito por J. Fried e J. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Pub: Van Nostrand Reinhold Company (1972). As reacções para converter R^8 em R podem ser efectuadas em produtos do percurso sintético dos Esquemas I e II, ou, onde apropriado ou preferível, em certos intermediários neste percurso sintético, como se demonstra nos Exemplos seguintes.

ESQUEMA I



O Esquema I descreve a formação de compostos da Fórmula (Ia) na qual as linhas a tracejado indicam ligações duplas facultativas; e $X^{1'}$, $X^{2'}$ e $X^{3'}$ são X^1 , X^2 e X^3 tal como na Fórmula (I) ou grupos que podem ser convertidos em X^1 , X^2 e X^3 por processos conhecidos, tais como os que se descrevem em Carey e Sundberg, Advanced Organic Chemistry 2ª. Ed. (1983), e se exemplifica nos exemplos seguintes. Os materiais de partida de fórmula (a) são conhecidos e estão disponíveis ou são sintetizados a partir de precursores conhecidos usando processos conhecidos. De acordo com o Esquema (I) adiciona-se um composto

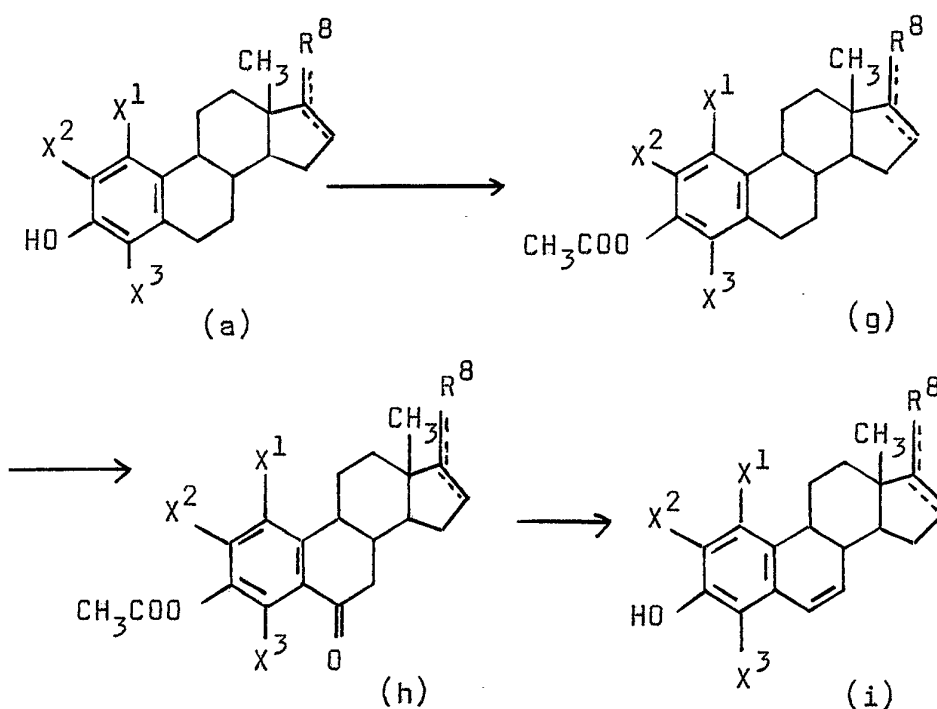
(a) em dimetilformamida a hidreto de sódio anidro. Após terminar a produção de gás, adiciona-se uma solução de cloreto de dimetiltiocarbamoilo em dimetilformamida. A mistura resultante é aquecida para formar compostos (b).

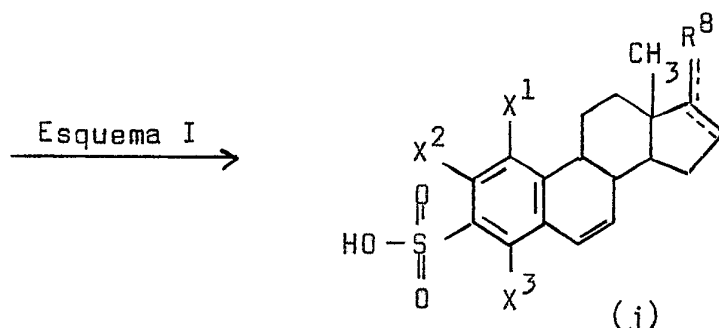
Os compostos (b) são submetidos a um re-arranjo molecular quando aquecidos num solvente de elevado ponto de ebulição, tal como sulfolano, para dar compostos (c). Os compostos (c), em etanol, são hidrolisados por tratamento com hidróxido de sódio aquoso, seguido de acidificação para dar compostos (d).

Agita-se uma mistura de compostos (d) e hidróxido de potássio em dimetilformamida sob uma atmosfera de oxigénio, e aquece-se num banho de vapor para produzir compostos (e). Os compostos (e) podem ser facilmente convertidos em compostos (f) por processos conhecidos dos peritos na arte.

Os compostos de Fórmula (Ia) insaturados em C₁₆-C₁₇ são preparados usando modificações do processo do Esquema (I) tal como se exemplifica no Exemplo 3 seguinte.

ESQUEMA II



ESQUEMA II (continuação)

O Esquema II descreve a formação dos compostos de Fórmula (I), acima referidos, nos quais a ligação C_6-C_7 está insaturada. Os materiais de partida para o Esquema II são compostos (a) do Esquema I. Tal como se descreve no Esquema II, os compostos (a) num solvente orgânico adequado, tal como piridina, são tratados com um anidrido de alquilo C_1-8 , tal como anidrido acético, para dar compostos com a fórmula (g). Os compostos (g) são então tratados com um agente oxidante tal como clorocromato de piridínio, ou preferivelmente, trióxido de crômio (CrO_3), para formar os compostos (h).

Os compostos (i) são preparados tratando os compostos (h) com um agente redutor, tal como alumino-hidreto de lítio, alumino-hidreto de di-isobutilo, ou, de preferência, boro-hidreto de sódio (NaBH_4). Os compostos (j), compostos de Fórmula (I) nos quais a ligação C_6-C_7 está insaturada, são então preparados a partir dos compostos (i) tal como se mostra no Esquema (I).

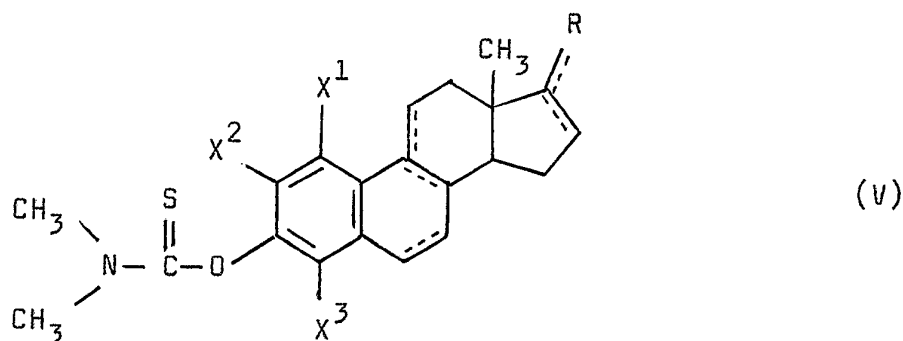
Os compostos com a Fórmula (Ia), anteriormente referidos, nos quais a ligação C_9-C_{11} está insaturada, são preparados usando modificações dos processos dos Esquemas I e II que serão evidentes para os peritos na arte que têm conhecimento destes esquemas. No Exemplo 11 representa-se um exemplo de uma tal modificação.

Formam-se sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos do invento contendo um grupo básico, quando apropriado com ácidos orgânicos ou inorgânicos, fortes ou moderadamente fortes, através de processos conhecidos na arte. Por exemplo, faz-se reagir a base com um ácido orgânico ou

inorgânico, num solvente miscível com água, tal como etanol, com isolamento do sal por remoção do solvente ou num solvente imiscível com água quando o ácido é nele solúvel, tal como éter etílico ou clorofórmio, sendo o sal desejado separado directamente ou isolado por remoção do solvente. São exemplos de sais de adição de ácido que estão incluídos neste invento, os sais de maleato, fumarato, lactato, oxalato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, tartarato, citrato, cloro-hidrato, bromo-hidrato, sulfato, fosfato e nitrato.

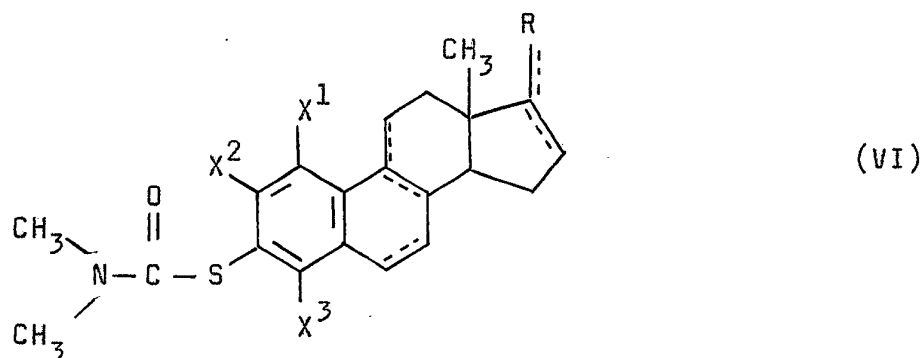
Os sais de adição de base, farmacêuticamente aceitáveis, de compostos do invento contendo um grupo ácido são preparados por processos conhecidos, a partir de bases orgânicas e inorgânicas e incluem bases de metais alcalinos e alcalino-terrosos, não tóxicos, por exemplo, hidróxido de cálcio, de sódio e de potássio; hidróxido de amónio, e bases orgânicas não tóxicas, tais como trietilamina, butilamina, piperazina e (tri-hidroximetil)metilamina.

Na preparação dos compostos do presente invento de Fórmula (I), são sintetizados novos intermediários das seguintes Fórmulas (V), (VI) e (VII):



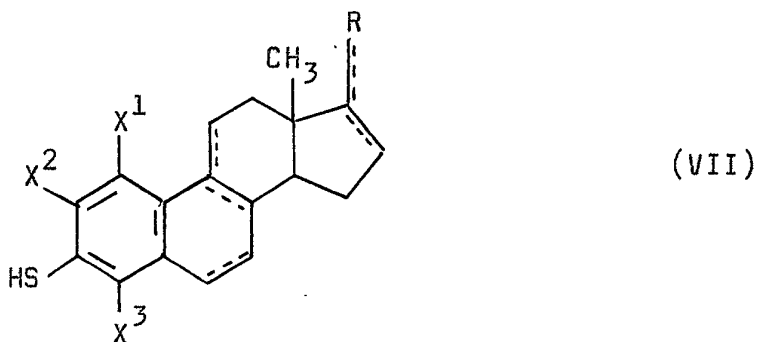
na qual:

as ligações duplas dos anéis B, C e D, e R, X^1 , X^2 e X^3 são como definidos na Fórmula (I), desde que os compostos de Fórmula (V) não incluam O-dimetiltiocarbamato de estradiol, 17-acetato, na posição 3 ou O-dimetiltiocarbamato de estrona na posição 3;



onde:

as ligações duplas dos anéis B, C e D e R, X^1 , X^2 e X^3 são como definidos na Fórmula (I), desde que os compostos de Fórmula (VI) não incluam 5-dimetiltiocarbamato de estradiol, 17-acetato, na posição -3 ou S-dimetiltiocarbamato de estrona na posição 3; e



onde:

as ligações duplas dos anéis B, C e D e R, X^1 , X^2 e X^3 são definidos como na fórmula (I).

Em virtude dos compostos de Fórmula (I) inibirem a actividade da 5- α -redutase de esteroide têm utilidade terapêutica no tratamento de doenças e de condições nas quais diminuições na actividade da DHT produzem o efeito terapêutico desejado. Tais doenças e condições incluem o acne vulgaris, seborreia, o hirsutismo feminino, doenças prostáticas, tais como a hipertrofia prostática benigna e o carcinoma da próstata e a calvice padrão masculina.

Testou-se um composto da invenção, o 17 β -(N,N-di-isopropil-carboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio para

avaliar a sua potência na inibição da 5- α -redutase de esteróide humana, usando tecido de próstatas humanas hiperplásicas. Na determinação da potência de inibição da enzima humana, utilizou-se o seguinte procedimento:

Próstatas humanas congeladas foram descongeladas e picadas em pequenos pedaços (5 mm³). O tecido foi homogeneizado em 3 a 5 volumes de tampão de fosfato de potássio 20 mM, pH 6,5, contendo de sacarose 0,33 M, ditioneitol 1 mM e NADPH 50 mM num dispositivo Brinkmann Polytron (Sybron Corporation, Westbury, New York). A solução foi submetida a sonicação durante 3 a 5 minutos num Sonificador (Branson Sonic Power Co.) seguido de homogeneização manual num homogeneizador Dounce de vidro (Kontes Glass Company, Vineland, New Jersey).

As partículas prostáticas foram obtidas por centrifugação diferencial a 600 ou 1 000 x g durante 20 minutos e 140 000 x g durante 60 minutos a 4°C. Lavou-se o sedimento, obtido a partir da centrifugação a 140 000 x g, com 5 a 10 volumes de tecido do tampão anteriormente referido e re-centrifugou-se a 140 000 x g. Suspendeu-se o sedimento resultante em tampão de fosfato de potássio 20 mM, pH 6,5, contendo 20% de glicerol, 1 mM ditioneitol e NADPH 50 μ M. A solução com partículas em suspensão foi armazenada a -80°C.

Depositaram-se uma quantidade constante de [¹⁴C]-testosterona (52 a 55 mCi/mole, New England Nuclear, Boston, MA) em etanol e quantidades variáveis do inibidor potencial em etanol, em tubos de ensaio e concentraram-se até à secura num SAVANT Speed Vac. A cada tubo adicionou-se tampão 20 μ l de NADPH 10 mM e uma alíquota de solução de partículas prostáticas para um volume final de 0,5 ml de citrato de sódio 50 mM, pH 5,0. Após incubação da solução a 37°C durante 20 a 30 minutos, suspendeu-se a mistura reaccional pela adição de 4 ml de acetato de etilo e 0,25 μ mole de cada um de testosterona, dihidrotestosterona, androstanodiol e androstanodiona, como transportadores. Removeu-se a fase orgânica para um segundo tubo de ensaio e evaporou-se in vacuo até à secura. O residuo foi dissolvido em 20 a 30 μ l de clorofórmio, pontado numa fila

individual de uma placa de sílica gel de TLC de canais pré-definidos, de 20 x 20 cm (Si 250F-PA, Baker Chemical), e desenvolveu-se duas vezes com acetona:clorofórmio (1:9). Determinou-se o conteúdo radio-químico nas bandas do substrato e dos produtos com um leitor de visualização BIOSCAN (Bioscan, Inc., Washington, D.C., E.U.A.). Calculou-se a percentagem de radiomarcador recuperado convertido no produto, a partir do qual se determinou a actividade enzimática. Todas as incubações foram conduzidas de modo a que não se consumisse mais do que 12% do substrato (testosterona).

Os dados obtidos experimentalmente foram ajustados num computador a uma função linear, representando o inverso da actividade enzimática (1/velocidade) em função da concentração variável de inibidor (Dixon, M. (1953), Biochem. J., 55, 170). Admitindo que o inibidor de esteróide é um inibidor competitivo contra a testosterona, pode calcular-se um valor para a constante de inibição (K_i) a partir da equação 1:

$$K_i = (B/A)/(S/K_m + 1) \quad \text{Equação 1}$$

na qual B é a ordenada na origem no eixo de 1/velocidade, A é o declive da linha, S é a concentração de substrato (testosterona) e K_m é a constante Michaelis-Menton do substrato (testosterona) que se determinou numa experiência separada, ser de 4,5 μM .

O valor de K_i para o ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio, foi determinado como sendo 10 nM pelo processo do teste anterior. O baixo valor de K_i determinado demonstra que este composto é um inibidor potente da 5- α -redutase de esteróide humano.

Os compostos com a Fórmula (I) são incorporados em formas de dosagem farmacêutica convenientes, tais como cápsulas, comprimidos ou preparações injectáveis. Utilizam-se transportadores sólidos ou líquidos farmacêuticamente aceitáveis. Os transportadores sólidos incluem, amido, lactose, di-hidrato de sulfato de cálcio, caulino, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio e ácido esteárico. Os transportadores líquidos incluem, xarope, óleo de amendoim,

azeite, solução salina e água. De forma semelhante, o transportador ou diluente pode incluir qualquer material de libertação retardada, tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, isoladamente ou com uma cera. A quantidade de transportador sólido varia grandemente mas será, de preferência de cerca de 25 mg a cerca de 1 g por unidade de dosagem. Quando se usa um transportador líquido a preparação estará sob a forma de um xarope, elixir, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido injectável estéril, tal como uma ampola, ou uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

As preparações farmacêuticas são preparadas de acordo com as técnicas convencionais de um químico farmacêutico envolvendo etapas tais como mistura, granulação e compressão, quando necessário, para formas de comprimido ou mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes, da forma apropriada para se obterem os produtos orais ou parentéricos desejados.

As doses dos compostos do presente invento da Fórmula (I), numa unidade de dosagem farmacêutica como anteriormente se descreveu, serão uma quantidade eficaz, não tóxica, seleccionada na gama 0,001-100 mg/kg de composto activo, de preferência de 0,01-10 mg/kg. A dose seleccionada é administrada a um paciente humano necessitando de inibição de 5- α -redutase de esteróide, de 1-6 vezes ao dia, topicamente, oralmente, por via rectal, ou por injeção ou continuamente por infusão, ou menos frequentemente do que uma vez por dia dependendo da farmaco-cinética do composto. As unidades de dosagem oral para administração a humanos contêm, de preferência de 1 a 500 mg de composto activo. A administração parentérica usa dosagens mais baixas. A administração oral é preferida e conveniente para o paciente.

Os processos do invento para a inibição da actividade da 5- α -redutase de esteróide em mamíferos, incluindo humanos, compreendem administrar, internamente, a um sujeito, uma quantidade inibidora eficaz da 5- α -redutase de esteróide de um composto de Fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável. Os processos do invento para a redução do tamanho da próstata, os quais incluem processos para reduzir a velocidade a

que o tamanho da próstata aumenta, compreendem a administração, internamente, a um sujeito, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os Exemplos seguintes ilustram a preparação de compostos do invento e de composições farmacêuticas contendo estes compostos. Os exemplos não se destinam a limitar o alcance do invento como anteriormente se definiu e como depois se reivindica.

EXEMPLO 1

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio

(i) 3-Metoxi-17-(trifluorometilsulfonato)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno

Dissolveram-se a metilestrona (20 g, 50,4 mmole) e 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (15 g, 72 mmole) em 500 ml de CH₂Cl₂ e trataram-se depois com anidrido trifluorometanossulfônico (15 g, 43 mmole) à temperatura ambiente, durante 6 horas. Filtrou-se depois a mistura e lavou-se o filtrado com HCl a 5%, NaHCO₃ aquoso saturado, salmoura, e depois, secou-se e concentrou-se. O resíduo foi cromatografado (silica, acetato de etilo a 5% (EtOAc) em hexano) obtendo-se o composto do título (25,3 g, 95%).

(ii) 3-Metoxi-17-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno

Aqueceu-se uma mistura de 3-metoxi-17-(trifluorometilsulfonato)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno (25 g, 47 mmole), acetato de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (3 g), trietilamina (18 ml), di-isopropilamina (100 ml) e dimetilformamida (200 ml), a 60°C, sob uma atmosfera de monóxido de carbono, durante 12 horas. A mistura foi então cuidadosamente concentrada e diluiu-se com 500 ml de H₂O e extractou-se com CHCl₃. Lavou-se o extracto orgânico com HCl a 5%, com solução aquosa saturada de NaHCO₃, e com salmoura e depois concentrou-se obtendo-se um óleo espesso. Por cromatografia (silica, 10% EtOAc em hexano) obteve-se o composto do título na forma dum sólido

branco (16 g).

(iii) 3-Metoxi-estr-1,3,5(10)-trieno-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Hidrogenou-se o 3-metoxi-17-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno (16 g), dissolvido em 500 ml de EtOAc-EtOH 3:1, sobre PtO₂ (5 g) a 1 atm durante a noite.

Filtrou-se a mistura e concentrou-se obtendo-se o composto do título (14,25 g).

(iv) Estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

A uma solução, a 0°C, de 3-metoxi-estr-1,3,5(10)-trieno-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (4,8 g, 12 mmole) em diclorometano (150 ml), adicionou-se uma solução em diclorometano de tribrometo de boro (45 ml, 1M, 45 mmole)). Agitou-se a solução resultante a 0°C, durante 2 horas e, depois, a 25°C durante 30 minutos. Após arrefecer de novo até 0°C, adicionou-se cuidadosamente metanol (50 ml), e os produtos voláteis foram então removidos *in vacuo*. Re-dissolveu-se o resíduo em diclorometano e lavou-se com água, secou-se, tratou-se com gel de sílica e carvão, filtrou-se e concentrou-se. Por trituração do resíduo com acetona obtiveram-se 4,7 g (98%) de estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) na forma de um sólido branco.

(v) O-(dimetiltiocarbamoil)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Adicionou-se uma suspensão de estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (2,0 g, 5,2 mmole) em 20 ml de dimetilformamida a hidreto de sódio anidro (450 mg). Após a produção de gás ter cessado, adicionou-se uma solução de cloreto de dimetiltiocarbamoilo (700 mg) em 10 ml de dimetilformamida. Aqueceu-se a mistura resultante a 80°C durante 1 hora sob argon, arrefeceu-se, diluiu-se com água e extractou-se exaustivamente com acetato de etilo. Lavou-se o extracto de EtOAc com água, salmoura, e secou-se e concentrou-se. Triturou-se o sólido residual com acetona obtendo-se 2,0 g (82%) do composto do título, p.f. 217°C.

(vi) S-(dimetilcarbamoil)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-tiol-17 β -
-(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Aqueceu-se uma mistura de O-(dimetiltiocarbamoil)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (2,0 g) e sulfolano (20 ml), ao refluxo durante 1 hora, arrefeceu-se, diluiu-se com água e extractou-se com acetato de etilo. Concentrou-se o extracto orgânico e cromatografou-se (silica, 25% EtOAc em hexano) obtendo-se 1,18 g (59%) do composto do título, p.f. 202-204 $^{\circ}$ C (após recristalização a partir de acetona).

(vii) Estr-1,3,5(10)-trieno-3-tiol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxa-
mida)

Tratou-se S-(dimetilcarbamoil)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-tiol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (400 mg) em 40 ml de etanol (EtOH), com 5 ml de solução aquosa a 10% de NaOH, e aqueceu-se depois ao refluxo sob árgon durante 1 hora. Removeram-se os produtos voláteis in vacuo. Diluiu-se o residuo com água, acidificou-se com HCl a 10% e extractou-se com EtOAc. Concentrou-se o extracto e cromatografou-se (silica, 20% EtOAc em hexano) obtendo-se o composto do título (250 mg, 76%).

(viii) 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-
-sulfonato de potássio

Agitou-se uma mistura de estr-1,3,5(10)-trieno-3-tiol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (350 mg) e KOH (400 mg) em dimetilformamida (4 ml), sob 1 atm de oxigénio, de um dia para o outro à temperatura ambiente e aqueceu-se depois num banho de vapor durante 1 hora. Adicionou-se a mistura reaccional a água gelada, acidificou-se com HCl a 10% e extractou-se com EtOAc. Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se e concentrou-se. Por trituração do residuo com acetona obteve-se o composto do título, p.f. 305-310 $^{\circ}$ C.

EXEMPLO 2

17 β -(N-terc-butilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1, substituindo a di-isopropilamina por terc-butilamina, no passo (ii).

EXEMPLO 3

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (viii) substituindo a estr-1,3,5(10)-trieno-3-tiol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) por estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-tiol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida).

EXEMPLO 4

17 β -(N-terc-butilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (viii) substituindo a estr-1,3,5(10)-trieno-3-tiol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) por estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-tiol-17 β -(N-terc-butilcarboxamida).

EXEMPLO 5

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),6,8-penteno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 substituindo a metilestrona por 1,3,5(10),6,8-estrapentaeno-3-metoxi-17-ona.

EXEMPLO 6

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-metil-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 substituindo a metilestrona por 2-metil-metilestrona.

EXEMPLO 717 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-4-metil-estr-1,3,5(10)-trieno-
-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 substituindo a metilestrona por 4-metil-metilestrona.

EXEMPLO 817 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),6-tetraeno-
-3-sulfonato de potássio(i) 3-Metoxi-17-(trifluorometilsulfonato)-estr-1,3,5(10),16-
-tetraeno

Dissolvem-se a metilestrona (60 mmole) e a 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (27 g, 130 mmole) em 500 ml de diclorometano e arrefece-se a solução até 0°C. Adiciona-se então, lentamente, à solução anidrido trifluorometanossulfônico (45,3 g, 160 mmole). Agita-se a solução resultante, lentamente, a 0°C durante 2 horas e depois a 25°C durante 4 horas. Lava-se depois a solução com solução aquosa a 10% de HCl, solução aquosa saturada de NaHCO₃, salmoura e depois seca-se e concentra-se. Por cromatografia (gel de sílica, 5% EtOAc em hexano) obteve-se o 3-metoxi-17-(trifluorometilsulfonato)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno.

(ii) 3-Metoxi-17-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-
-tetraeno

Aquece-se uma mistura de 3-metoxi-17-(trifluorometilsulfonato)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno (26 mmole), acetato de paládio (II) (500 mg), trifenilfosfina (1,1 g), trietilamina (9 ml), di-isopropilamina (50 ml), e dimetilformamida (100 ml) a 60°C, sob uma atmosfera de monóxido de carbono, durante 5 horas. Concentra-se a mistura, dilui-se com água e lava-se exaustivamente com diclorometano. Lavam-se depois os extractos orgânicos combinados com solução aquosa a 10% de HCl, solução aquosa saturada de NaHCO₃, secam-se e concentram-se obtendo-se um óleo escuro. Por cromatografia do óleo em gel de sílica (15% de EtOAc em hexano) obteve-se 3-metoxi-17-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno.

(iii) 3-Metoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno

Hidrogena-se o 3-metoxi-17-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno (17,5 mmole), dissolvido em 125 ml de EtOAc e 45 ml de etanol, sobre óxido de platina (800 mg) a 1 atm, durante 3 horas. Removeu-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado, obtendo-se o 3-metoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno.

(iv) Estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

A uma solução, a 0°C, de 3-metoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno (4,8 g, 12 mmole) em diclorometano (150 ml), adiciona-se uma solução, em diclorometano de tribrometo de boro (45 ml, 1M, 45 mmol). Agita-se a solução resultante a 0°C durante 2 horas, e depois a 25°C durante 30 minutos. Após arrefecer até 0°C, adiciona-se, cuidadosamente, metanol (50 ml) e removem-se depois os voláteis in vacuo. Redissolve-se o residuo em diclorometano e lava-se com água, seca-se, trata-se com gel de silica e carvão, filtra-se e concentra-se. Por trituração do residuo com acetona obtêm-se 4,7 g (98%) de estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) na forma de um sólido branco.

(v) Estr-1,3,5(10)-trieno-3-acetoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Tratou-se uma solução de estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (4,7 g, 12,3 mmole) em 100 ml de piridina, com 70 ml de anidrido acético durante 18 horas. Adiciona-se a mistura reaccional a água gelada e extraí-se com acetato de etilo. Lava-se o extracto orgânico com uma solução aquosa a 10% de HCl, água, salmoura e concentra-se, obtendo-se 5,2 g (100%) da estr-1,3,5(10)-trieno-3-acetoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida).

(vi) 6-Oxo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-acetoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Adiciona-se uma solução de estr-1,3,5(10)-trieno-3-acetoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (5 g, 12 mmole) em 17 ml de

ácido acético glacial, a uma solução de trióxido de crômio (3,5 g) em 23 ml de ácido acético e 4 ml de água. Após agitação durante 18 horas, adiciona-se etanol (20 ml) e extracta-se a mistura resultante com éter etílico. Lava-se o extracto de éter com água, com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se. Por cromatografia (gel de sílica, 25% de EtOAc em hexano) obtêm-se 400 mg (8%) de 6-oxo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-acetoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido), p.f. 223-224°C (recristalizado a partir de metanol).

(vii) Estr-1,3,5(10),6-tetraeno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Trata-se uma suspensão de 6-oxo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-acetoxi-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (400 mg, 0,9 mmole) em 40 ml de metanol a 15°C, com 800 mg de NaBH_4 durante 1 hora. Adiciona-se HCl (3,5 ml) e água (3,5 ml) e arrefece-se a mistura resultante, dilui-se com água e extracta-se com acetato de etilo. Lava-se o extracto orgânico com água e salmoura, seca-se e concentra-se obtendo-se um sólido. Por cromatografia (gel de sílica, 5% de EtOAc em cloreto de metileno) obtêm-se 200 mg (58%) de estr-1,3,5(10),6-tetraeno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida), p.f. 276-279°C.

(viii) 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),6-tetraeno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (v a viii) substituindo a estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) no passo (v) por estr-1,3,5(10),6-tetraeno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) e prosseguindo, subsequentemente, com os passos (vi), (vii) e (viii) do Exemplo 1.

EXEMPLO 9

Estr-1,3,5(10)-trieno-17-ona-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (v a viii), substituindo, no Exemplo 1 (v) por estrona a estr-1,3,5(19)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) e pros-

seguindo subsequentemente com os passos (vi), (vii) e (viii) do Exemplo 1.

EXEMPLO 10

2',3'-Tetra-hidrofurano-2'-espiro-17-(1,3,5(10)-estratrieno-3-sulfonato de potássio)

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (iv a viii) substituindo a 3-metoxi-estr-1,3,5(10)-trieno-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) por 2',3'-tetra-hidrofurano-2'-espiro-17-(3-metoxi-1,3,5-estratrieno), preparado de acordo com Arth (J. Med. Chem. 6 617-618 (1963)).

EXEMPLO 11

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-3-sulfonato de potássio

(i) Estr-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Trata-se uma solução de estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (380 mg, 1 mmole) em 10 ml de dioxano, com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (250 mg, 1,1 mmole) durante duas horas. Dilui-se a mistura reacional com acetato de etilo, lava-se com solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca-se e concentra-se. Por cromatografia do resíduo obtém-se a estr-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida).

(ii) 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (v a viii) substituindo estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) no Exemplo 1 (v) por estr-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) e prosseguindo subsequentemente com os passos do Exemplo 1 (vi, vii e viii).

EXEMPLO 12

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-
-3-sulfonato de potássio e 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-
-4-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio

- (i) 2-Bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropil-
carboxamida) e 4-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-
-di-isopropilcarboxamida)

Arrefece-se uma solução de estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -
-(N,N-di-isopropilcarboxamida) (1,85 g, 4,82 mmole) em 185 ml de
ácido acético quente, até 20°C e adicionam-se, lentamente, 4,48
ml (4,82 mmole) de uma solução 1,08 M de bromo em ácido acético.
Após agitação à temperatura ambiente durante 5 minutos, adiciona-
-se a mistura reaccional a água gelada e extracta-se duas vezes
com diclorometano. Lavam-se os extractos combinados de
diclorometano, duas vezes com água, secam-se sobre MgSO₄ anidro e
concentram-se. Por cromatografia (gel de sílica, 2% de éter em
diclorometano e depois 5%) obtêm-se 0,39 g de 2-bromo-estr-
-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) e 0,75 g
de 4-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcar-
boxamida).

- (ii) 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-bromo-estr-1,3,5(10)-
-trieno-3-sulfonato de potássio e 17 β -(N,N-di-isopropilcar-
boxamido)-4-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de po-
tássio

Por substituição da estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-
-di-isopropilcarboxamida) no Exemplo 1 (v a viii) por 2-bromo-
-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida),
obtém-se o 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-bromo-estr-
-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio.

Por substituição da estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-
-di-isopropilcarboxamida) no Exemplo 1 (v a viii) por 4-bromo-
-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida),
obtém-se o 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-4-bromo-estr-
-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio.

EXEMPLO 13

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2,4-dibromo-estr-1,3,5(10)-
-trieno-3-sulfonato de potássio

(i) 2,4-di-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopro-
pilcarboxamida)

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 12 (i) fazendo reagir a estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) com 2,0 equivalentes de bromo.

(ii) 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2,4-dibromo-estr-
-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 12 (ii) substituindo o 2-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) por 2,4-dibromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida).

EXEMPLO 14

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-fluoro-estr-1,3,5(10)-trieno-
-3-sulfonato de potássio e 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-4-
-fluoro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio.

Os compostos do título são preparados de acordo com o Exemplo 1 substituindo a metilestrona por 2-fluoro-metilestrona e por 4-fluoro-metilestrona (preparadas de acordo com os processos descritos por Neeman, J. Chem. Soc. Perkin I 2297 (1972) e J. Chem. Soc. Perkin I 2300 (1972)).

EXEMPLO 15

17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-1-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-
-3-sulfonato de potássio

(i) 4-Nitro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropil-
carboxamida)

Arrefece-se lentamente uma solução de estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamida) (141 mg, 0,368 mmole) em ácido acético em ebulição (7 ml) até 75°C e trata-se com uma solução de ácido nítrico concentrado (24,8 μ l) em água (1,4 ml)

contendo uma quantidade catalítica de nitrito de sódio. Deixa-se a mistura reaccional arrefecer lentamente até à temperatura ambiente e depois dilui-se com água e extracta-se com acetato de etilo. Lava-se o extracto exaustivamente com água, seca-se, concentra-se e purifica-se por cromatografia (gel de sílica, diclorometano contendo 5 a 10% de éter) obtendo-se 55,2 mg (35%, p.f. 143,5-144,5°C) de 2-nitro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida) e 32,2 mg (20%, p.f. 239-241°C) de 4-nitro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida).

(ii) 3-Metoxi-4-nitro-estr-1,3,5(10)-trieno-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida)

Aquece-se ao refluxo uma mistura de 4-nitro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida) (0,407 mmole), sulfato de dimetilo (76,9 ml, 0,814 mmole), carbonato de potássio anidro em pó (112 mg, 0,814 mmole) e acetona (10 ml) sob uma atmosfera de árgon, durante 1,25 horas. Dilui-se a mistura reaccional, arrefecida, com água e extracta-se com diclorometano. Lava-se o extracto de diclorometano com água, seca-se e concentra-se obtendo-se o composto do título.

(iii) 1-Bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida)

O composto do título é preparado de acordo com o processo de Hyalarides (J. Org. Chem. 49, 2744(1984)) substituindo 4-nitro-metilestrona por 3-metoxi-4-nitro-estr-1,3,5(10)-trieno-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida).

(iv) 17β-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-1-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (v e viii) substituindo no Exemplo 1 (v) a estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida) por 1-bromo-estr-1,3,5(10)-trieno-3-ol-17β-(N,N-di-isopropilcarboxamida) e prosseguindo subsequentemente com os passos do Exemplo 1 (vi, vii e viii).

EXEMPLO 16

Uma forma de dosagem oral para administração dos compostos de Fórmula (I) é produzida por crivagem, mistura e enchimento de cápsulas de gelatina dura, dos ingredientes e nas proporções apresentadas na Tabela II seguinte.

Tabela II

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidades</u>
17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido)- -estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio	50 mg
estearato de magnésio	5 mg
lactose	75 mg

EXEMPLO 17

Misturam-se e granulam-se a sacarose, o di-hidrato de sulfato de cálcio e o sal do composto de Fórmula (I), apresentados na Tabela III seguinte, nas proporções apresentadas, com uma solução de gelatina a 10%. Os grânulos molhados são crivados, secos, misturados com o amido, talco e ácido esteárico, crivados e prensados por forma a obter-se um comprimento.

Tabela III

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidades</u>
17 β -(N-terc-butilcarboxamido)- -estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonato de potássio	100 mg
di-hidrato de sulfato de cálcio	150 mg
sacarose	20 mg
amido	10 mg
talco	5 mg
ácido esteárico	3 mg

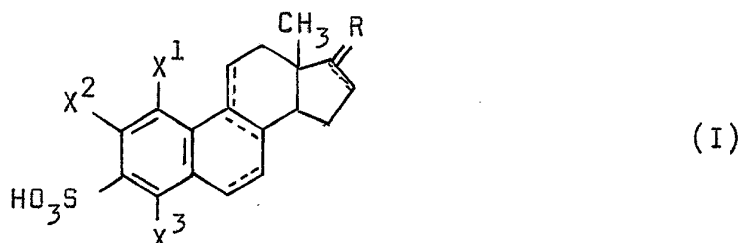
EXEMPLO 18

Dispersa-se o hidrocloreto 17 -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-sulfonato de potássio, 75 mg, em 25 ml de solução salina normal para preparar uma preparação injectável.

Embora as concretizações preferidas do invento estejam ilustradas pela descrição anterior, deve-se entender que o invento não está limitado às instruções precisas aqui referidas e que se reserva o direito a todas as modificações abrangidas pelo âmbito das reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto com a fórmula I:



na qual:

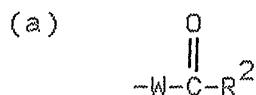
os anéis B, C e D possuem ligações duplas opcionais onde indicado por linhas tracejadas, com a condição de o anel C não ter uma ligação dupla quando o anel B tem uma ligação dupla C8-C9, e com a condição de o anel D não ter uma ligação dupla C16-C17 quando R representa dois substituintes ou um substituinte divalente;

X¹, X² e X³ são qualquer combinação acessível de H, Cl, F, Br, I, CF₃ ou alquilo C₁₋₆, OH, alcóxido C₁₋₆, CN, NO₂, N(R¹)₂, CHO ou CO₂R¹;

cada R¹ é, independentemente dos outros, H ou alquilo C₁₋₈;
e

R é

(1) α-hidrogênio, α-hidroxilo ou α-acetoxilo e/ou



onde W é uma ligação ou alquilo C₁₋₂ e R² é

- (i) hidrogênio
- (ii) hidroxilo
- (iii) alquilo C₁₋₈,
- (iv) hidroxialquilo C₁₋₈
- (v) alcóxido C₁₋₈

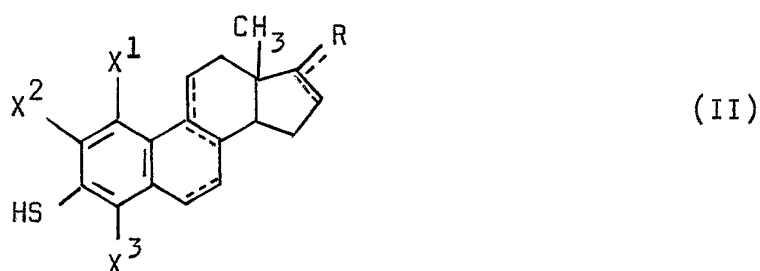
-34-

- (vi) $N(R^3)_2$, onde cada R^3 é, independentemente dos outros, seleccionado de entre hidrogénio, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo; ou ambos tomados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados, representam um anel saturado de 5 ou 6 membros compreendendo até um outro heteroátomo seleccionado de entre oxigénio e azoto, ou
- (vii) OR^4 , onde R^4 é um metal alcalino ou benzilo, ou
- (b) $-Alq-OR^5$, onde Alq é alquilo C_{1-12} , e R^5 é
- (i) fenil(alquil C_{1-6})carbonilo,
 - (ii) (cicloalquilo C_{5-10})carbonilo,
 - (iii) benzoílo,
 - (iv) (alcoxi C_{1-8}) carbonilo,
 - (v) aminocarbonilo ou aminocarbonilo substituído por alquilo C_{1-8} , ou
 - (vi) alquilo C_{1-8} ,
- (2) $=CH-W-CO-R^2$ ou $=CH-W-OR^5$, onde W é uma ligação ou alquilo C_{1-12} , e R^2 e R^5 têm o mesmo significado que anteriormente e R^5 é também é (alquil C_{1-20})-carbonilo;
- (3) 
- onde a ligação tracejada substitui o hidrogénio na posição 17α ,
- (4) α -hidrogénio e $\beta-NHCOR^6$, onde R^6 é alquilo C_{1-12} ou $\beta-N(R^3)_2$ onde R^3 tem o mesmo significado que anteriormente.

- (5) α -hidrogénio e β -ciano,
- (6) α -hidrogénio e β -tetrazolilo, ou
- (7) ceto;

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por compreender:

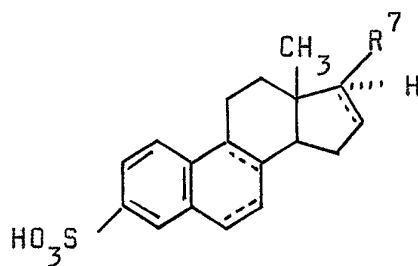
a oxidação de um composto de fórmula (II)



na qual os anéis B, C e D possuem ligações duplas opcionais onde indicado por linhas tracejadas, com a condição de o anel C não possuir uma ligação dupla quando o anel B tem uma ligação dupla em C₈ e C₉ e com a condição de o anel D não possuir uma ligação dupla C₁₆-C₁₇ quando R representa dois substituintes ou um substituinte divalente e R, X¹, X² e X³ são como acima definidos, com um agente oxidante num solvente orgânico não reactivo de modo a produzir um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente oxidante ser oxigénio na presença de uma base.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por o composto preparado ser



na qual os anéis B e C possuem ligações duplas opcionais onde indicado pelas linhas tracejadas, com a condição do 17 α -hidrogênio não estar presente quando está presente uma ligação dupla em C₁₆-C₁₇, e

R⁷ é

(a) CH(CH₃)CH₂OR¹, ou

(b) CONR¹R¹; e

cada R¹ representa, independentemente do outro, H ou alquilo C₁₋₈, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por se preparar o ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfônico ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por se preparar o ácido 17 β -(N-terc-butilcarboxamido)-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfônico ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar

o ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-metil-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfônico ou um seu sal,

o ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-4-metil-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfônico ou um seu sal,

o ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-2-cloro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfônico ou um seu sal,

o ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-4-cloro-estr-1,3,5(10)-trieno-3-sulfônico ou um seu sal,

o ácido 17 β -(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-tetraeno-3-sulfônico ou um seu sal,

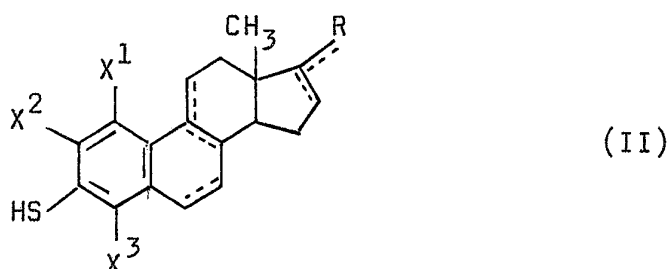
o ácido 17 β -(N-terc-butilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),16-te-

traeno-3-sulfônico ou um seu sal,

o ácido 17β-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),-6,8-pentaeno-3-sulfônico ou um seu sal,

o ácido 17β-(N,N-di-isopropilcarboxamido)-estr-1,3,5(10),6-tetraeno-3-sulfônico ou um seu sal.

7 - Processo de preparação de um composto de fórmula (II)

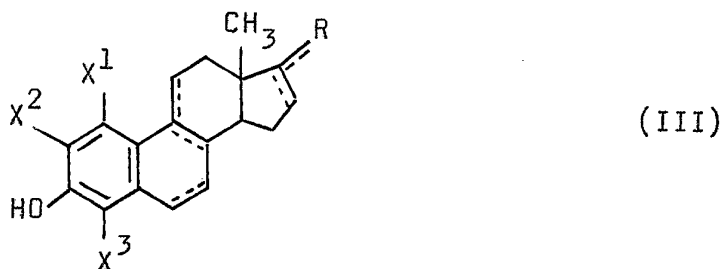


na qual

os anéis B, C e D possuem ligações duplas opcionais onde indicado por linhas tracejadas, com a condição de o anel C não possuir uma ligação dupla quando o anel B tem uma ligação dupla em C₈-C₉ e com a condição de o anel D não possuir uma ligação dupla em C₁₆-C₁₇ quando R representa dois substituintes ou um substituinte divalente; e

R, X¹, X² e X³ são como definidos na reivindicação 1, caracterizado por compreender:

reagir um composto de fórmula (III)



na qual os anéis B, C e D possuem ligações duplas opcionais onde indicado por linhas tracejadas, com a condição de o anel C não possuir uma ligação dupla quando o anel D tem uma ligação dupla

em C₈-C₉, e com a condição de o anel D não possuir uma ligação dupla em C₁₆-C₁₇ quando R representa dois substituintes ou um substituinte divalente; e

R, X¹, X² e X³ são como acima definidos, com cloreto de dimetiltiocarbamoilo e uma base forte num solvente orgânico não reactivo de modo a produzir um composto 3-dimetiltiocarbamoilo o qual aquando do aquecimento é submetido a um rearranjo molecular de modo a produzir 3-dimetiltioformamida, a qual é hidrolisada de modo a produzir o composto 3-tiol de fórmula (II).

8 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender associar um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como definido na reivindicação 1 e um veiculo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 22. DEZ. 1969

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -

