



(11) *Número de Publicação:* PT 99371 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7)
C07J003/00 A A61K031/58 B

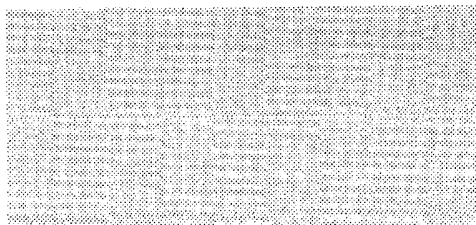
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1991.10.29	(73) <i>Titular(es):</i> SANKYO COMPANY LIMITED 5-1, NIHONBASHI HONCHO 3-CHOME CHUO-KU, TOKYO JP
(30) <i>Prioridade:</i> 1990.10.29 JP 2/291401	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1992.09.30	(72) <i>Inventor(es):</i> KOICHI KOJIMA JP HITOSHI KURATA JP HIROYOSHI HORIKOSHI JP TAKAKAZU HAMADA JP
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> Jan-99 1999.01.13	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AZASTERÓIDES E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AZASTERÓIDES E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM





INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

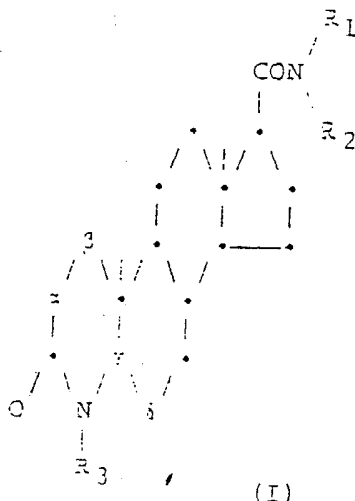
CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
99.371 P		1991/10/29	
Requerente (71): SANKYO COMPANY LIMITED, japonesa, industrial, com sede em 5-1, Nihonbashi Honcho, 3-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japão			
Inventores (72): KOICHI KOJIMA, HITOSHI KURATA, HIROYOSHI HORIKOSHI e TAKAKAZU HAMADA			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido	
29.10.1990	JP	2-291401	
Epigrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AZASTERÓIDES E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM"			

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

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





INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

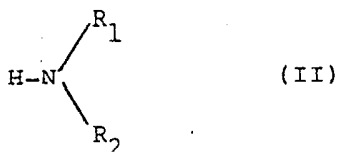
Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

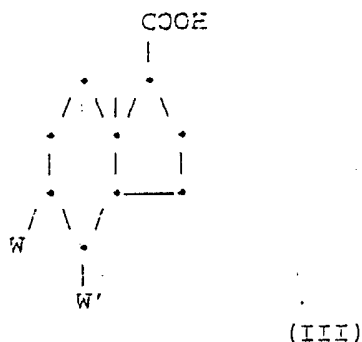
2

ou dos seus sais ou ésteres aceitáveis em farmácia que consiste

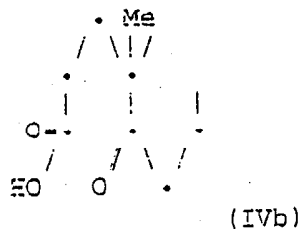
(a) em fazer reagir um composto amino de fórmula geral



com um derivado azasteróide de fórmula geral



(b) em oxidar o composto obtido na fase (a), quando W e W' representam, considerados conjuntamente, um grupo de fórmula geral IVa, para se converter esse grupo em um outro de fórmula geral



(Dr. Jorge Garín)



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
EL.: 898 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
FLEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

e em fazer reagir o composto resultante com um outro de fórmula geral



(c) em converter, eventualmente, um grupo representado pelo símbolo R_3 em um qualquer outro grupo;

(d) em converter, eventualmente, uma ligação simples carbono-carbono representada por $\alpha-\beta$ em uma ligação dupla carbono-carbono;

(e) em transformar, eventualmente, em um sal ou esterificar o composto obtido em uma qualquer das fases anteriores.

Estes compostos são activos no tratamento ou na profilaxia da hipertrofia prostática.

Eng. Lami

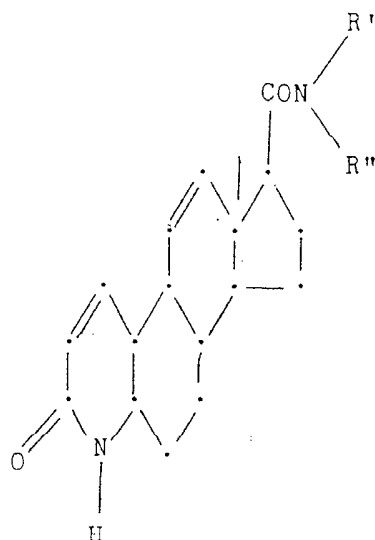
5.

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AZASTERÓIDES
E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

Antecedentes da Invenção

A presente invenção diz respeito a uma série de novos compostos azasteróides que são úteis no tratamento e profilaxia da hipertrofia prostática, proporcionando também métodos e composições farmacêuticas que utilizam/contêm os citados compostos, bem como processos para a sua preparação.

O tratamento disponível para a hipertrofia prostática é muito limitado, embora tenha sido demonstrado que os compostos que inibem a acção da 5 α -redutase da testosterona podem ser úteis no tratamento e profilaxia da hipertrofia prostática, descrevendo-se nas patentes de invenção norte-americana Nº 4 179 453 e 4 760 071 diversos compostos que actuam deste modo e que consequentemente podem eventualmente ser úteis em tais situações. Destes compostos, os mais activos e que se pensa apresentarem maior similitude relativamente aos compostos de acordo com a presente invenção são os compostos de fórmula geral:



(A)

na qual R' e R'' representam, cada um, um grupo etilo (composto A₁) ou R' representa um átomo de hidrogénio e R'' representa um grupo t-butilo (composto A₂). Contudo, embora estes compostos exibam actividade potente é necessário desenvolver compostos com actividade ainda maior.

Descobriu-se recentemente que compostos comportando determinados substituintes carbamoilo na posição 17 do esqueleto azasteróide apresentam excelente acção inibidora da 5 α -redutase e podem consequentemente utilizar-se no tipo de tratamento e profilaxia citado antes.

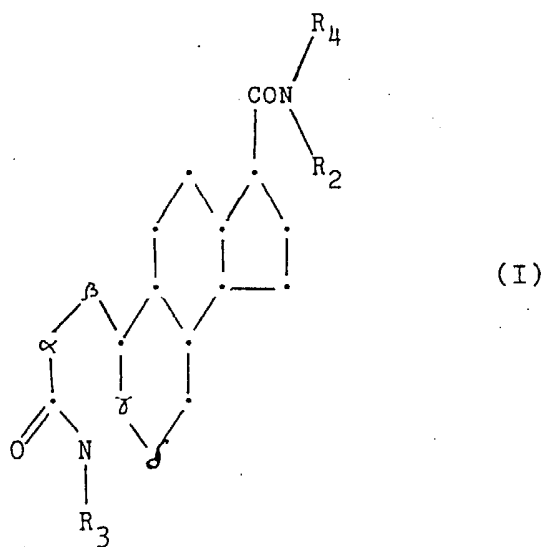
Sumário Breve da Invenção

Consequentemente, um dos objectivos da presente invenção é proporcionar uma série de novos compos-

tos azasteróides que podem ser úteis no tratamento e profilaxia da hipertrofia prostática.

Constitui ainda um outro objectivo mais específico da presente invenção proporcionar uma série de novos compostos azasteróides com actividade mais intensa para utilização no tratamento e profilaxia da hipertrofia prostática.

Os compostos de acordo com a presente invenção são compostos azasteróides de fórmula geral:



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} comportando, eventualmente, pelo me-

4.

nos um substituinte escolhido entre grupos arilo definidos seguidamente, heterocíclicos aromáticos definidos seguidamente, carboxilo ou hidroxí;

R₂ representa um grupo alquilo C₁₋₆ comportando como substituinte pelo menos um substituinte escolhido entre grupos arilo definidos seguidamente e heterocíclicos aromáticos definidos seguidamente, os quais, por sua vez, comportam, eventualmente, pelo menos um substituinte adicional escolhido entre grupos carboxilo e hidroxí; ou um grupo diarilamino;

R₃ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁₋₆ comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre grupos arilo definidos seguidamente, carboxilo ou hidroxí; ou um grupo alcenilo com 3 a 6 átomos de carbono; cada uma das ligações representadas por $\alpha-\beta$ e $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono (-CH -CH -) ou uma ligação dupla carbono-carbono (-CH=CH-); os referidos grupos arilo são grupos arilo carboxílicos com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo, grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi-carbonilo com 2 a 7 átomos de carbono, hidroxí e grupos de

fórmula geral $-NHR_a$ na qual R_a representa um grupo acilo carboxílico alifático com 1 a 5 átomos de carbono; e

tendo os grupos heterocíclicos aromáticos citados antes 5 ou 6 átomos no núcleo, dos quais 1 a 3 são heteroátomos escolhidos entre átomos de azoto, oxigénio e enxofre e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogénio e grupos alquilo C_{1-6} e alcoxi C_{1-6} ; e os seus sais e ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção proporciona também composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia da hipertrofia prostática que contêm uma quantidade eficaz de pelo menos um composto activo em associação com um veículo ou diluente, sendo esse composto activo pelo menos um composto de fórmula geral I ou um seu sal ou éster aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção proporciona ainda um método para o tratamento da hipertrofia prostática que consiste em administrar a um animal, de preferência a um mamífero que pode ser o homem, pelo menos um composto activo, sendo esse composto activo pelo menos um composto de fórmula geral I ou um seu sal ou éster aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção fornece também processos para a preparação de compostos de acordo com a mesma invenção os quais se descrevem detalhadamente mais adiante.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Nos compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, este pode ser um grupo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, incluindo os exemplos desses grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo e iso-hexilo. Destes grupos preferem-se os grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, mais preferivelmente grupos metilo e etilo, preferindo-se entre todos um grupo metilo. O grupo alquilo pode comportar eventualmente, pelo menos, um substituinte, de preferência um ou dois substituintes escolhidos entre os grupos arilo definidos antes e que se exemplificam mais adiante, grupos heterocíclicos aromáticos também definidos antes e exemplificados mais adiante e grupos carboxilo e hidroxi.

Os exemplos destes grupos arilo incluem grupos fenilo e naftilo (1- ou 2- naftilo) que podem comportar, eventualmente, um ou mais substituintes escolhidos entre os grupos seguintes, de preferência 1 a 3 grupos e mais

preferivelmente 1 ou 2 grupos:

grupos alquilo com 1 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo e iso-hexilo, dos quais os grupos preferidos são grupos metilo e etilo, preferindo-se entre todos o grupo metilo;

grupos alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi e iso-hexiloxi, dos quais os grupos preferidos são grupos metoxi e etoxi, preferindo-se entre todos o grupo metoxi;

átomos de halogéneo como, por exemplo, átomos de flúor cloro, bromo ou iodo, dos quais se preferem átomos de flúor ou de cloro;

grupos alcóxicarbonilo com 2 a 7, de preferência 2 a 5, átomos de carbono (isto é, o radical alcoxi contém ele próprio 1 a 6, de preferência 1 a 4, átomos de carbono) como, por exemplo, grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo,

pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo ou iso-hexiloxicarbonilo, dos quais os grupos preferidos são grupos metoxicarbonilo e etoxicarbonilo;

grupos de fórmula geral $-NHR_a$ na qual R_a representa um grupo acilo carboxílico alifático com 1 a 5 átomos de carbono como, por exemplo, grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo e pivaloílo, dos quais os grupos preferidos são grupos formilo e acetilo; e grupos hidroxí.

Os exemplos de grupos arilo eventualmente substituídos incluem grupos fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3- e 4-tolilo, 2-, 3- e 4-metoxifenilo, 2-, 3- e 4-etilfenilo, 2-, 3- e 4-etoxifenilo, 2-, 3- e 4-clorofenilo, 2-, 3- e 4-fluorofenilo, 2-, 3- e 4-hidroxifenilo, 2-, 3- e 4-acetamidofenilo e 2-, 3- e 4-formamidofenilo.

Quando o substituinte representado pelo símbolo R_1 é um grupo heterocíclico, este contém 5 ou 6 átomos no núcleo, dos quais 1 a 3 são heteroátomos escolhidos entre átomos de oxigênio, azoto e enxofre. O grupo heterocíclico pode ser, eventualmente, insubstituído ou pode comportar, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de

halogênio e grupos alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, dos quais se deram anteriormente exemplos. Quando existem 3 heteroátomos prefere-se que pelo menos um (de preferência 2) seja um átomo de azoto e um ou dois seja(m) átomo(s) de azoto, oxigênio ou enxofre (e quando existem dois, estes podem ser iguais ou diferentes). Quando existem dois heteroátomos, estes podem ser iguais ou diferentes, escolhidos entre átomos de azoto, oxigênio e enxofre; contudo, um é, de preferência, um átomo de azoto ou de oxigênio e o outro é um átomo de azoto, oxigênio ou de enxofre. Tais grupos podem ser, eventualmente, insubstituídos ou podem comportar como substituintes, pelo menos um (de preferência 1 a 3) dos substituintes definidos antes. Os exemplos desses grupos insubstituídos incluem grupos furilo (2- ou 3-), tienilo (2- ou 3-), piridilo (2-, 3- ou 4-), pirrolilo (2- ou 3-), imidazolilo (2-, 4- ou 5-), tiazolilo (2-, 4- ou 5-), isotiazolilo (3-, 4- ou 5-), oxazolilo (2-, 4- ou 5-), isoxazolilo (3-, 4- ou 5-), pirazinilo (2- ou 3-), pirimidinilo (2-, 4-, 5- ou 6-), dos quais os grupos preferidos são os grupos furilo e especialmente o grupo tienilo.

Quando o símbolo R_2 representa um grupo alquilo substituído, o radical alquilo pode ser um qualquer dos grupos alquilo exemplificados antes relativamente ao símbolo R_1 ; comportando este grupo, necessariamente, pelo

menos, um substituinte, de preferência 1 a 5 (dependendo da disponibilidade das posições substituíveis) mas preferivelmente 1 a 3 e ainda mais preferivelmente 1 ou 2 substituintes; devendo estes incluir pelo menos um substituinte escolhido entre grupos arilo e grupos heterocíclicos aromáticos, podendo ambos apresentar-se como exemplificados antes relativamente aos grupos representados pelo símbolo R_1 , e comportando, eventualmente, ainda um substituinte carboxilo ou hidroxil.

Quando o símbolo R_2 representa um grupo diarilamino, os dois radicais arilo podem ser iguais ou diferentes e podem apresentar-se como exemplificado antes relativamente aos substituintes arilo representados pelo símbolo R_1 . Destes grupos os preferidos são os grupos difenilamino.

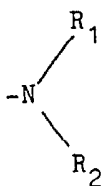
Quando o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo insubstituído com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquilo substituído com 1 a 6 átomos de carbono comportando como substituinte, pelo menos, um grupo arilo, carboxilo ou hidroxil, caso em que estes grupos podem apresentar-se como exemplificado antes relativamente aos grupos similares representados pelo símbolo R_1 .

Alternativamente, R_3 pode representar eventualmente um grupo alcenilo. Quando o símbolo R_3 repre

senta um grupo alcenilo, este tem 3 a 6 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear ou ramificada. Os exemplos destes grupos incluem grupos alilo, metalilo, 2-butenilo, 2-pentenilo e 2-hexenilo; destes grupos preferem-se os grupos alcenilo com 3 a 4 átomos de carbono, especialmente um grupo alilo.

A ligação representa por $\alpha - \beta$ é, de preferência, uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono, ou a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono.

Os exemplos de grupos preferidos que se podem representar por



incluem os grupos seguintes:

benzilamino,

(2-, 3- ou 4- metilbenzil)amino,

(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)amino,
(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)amino,
(2-, 3- ou 4- clorobenzil)amino,
fenetilamino,
(2-, 3- ou 4- metil-fenetil)amino,
(2-, 3- ou 4- metoxi-fenetil)amino,
(2-, 3- ou 4- fluorofenetil)amino,
(2-, 3- ou 4- clorofenetil)amino,
(3-fenil-propil)amino
(1-metil-1-feniletil)amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- clorofenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- acetamidofenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- ou 3,6-
-dimetoxifenil)etil]-amino,
(1,1-dimetil-2-feniletil)amino,
[1,1-dimetil-2- (2-, 3- ou 4- metil-fenil)etil]amino,
[1,1-dimetil-2- (2-, 3- ou 4- metoxi-fenil)etil]amino,
[1,1-dimetil-2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)etil]amino,

[1,1-dimetil-2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)etil]amino,
benzidrilamino,

[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-difluorobenzidril]-
amino,

[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-dimetoxibenzidril]-
amino,

(2-, 3- ou 4- clorobenzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- metoxibenzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- fluorobenzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- metil-benzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- hidroxibenzidril)amino,

[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-di-hidroxibenzi-
dril]amino,

[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-dimetil-benzidril]-
amino,

(1,1-difeniletel)amino,

(1,2-difeniletel)amino,

[2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-1-feniletel]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-feniletel]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metilfenil)-1-feniletel]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-1-feniletill]amino,
[1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-2-(2-, 3-, ou 4- fluoro-
fenil)etil]amino,
[1-(2-, 3- ou 4-clorofenil)-2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-
etil]amino,
[1-(2-, 3- ou 4- metilfenil)-2-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-
-etil]amino,
[1-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)-2-(2-, 3- ou 4- hidroxi-
fenil)etil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-
-etil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-
etil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- hidroxifneil)-1-feniletill]amino,
[1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-2-feniletill]amino,
(1-metil-1,2-difeniletill)amino,
(2,2-difeniletill)amino,
[2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-
-etil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- metilfenil)-2-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-
-etil]-amino,
(1-benzil-4-fenil-butill)-amino,

(1,1-difeniletíl)amino,

[1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-
-etil]-amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-
-etil]amino,

[1-(2-, 3-, ou 4- metoxifenil)-1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-
-etil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)-1-fenil-etil]amino,
tritolamino,

(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'-, ou 4'-), (2"-, 3"- ou 4"-)-
trifluorotritilamino,

(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-), (2"-, 3"- ou 4"-)-
trimetil-tritolamino,

(1-benzil-2-feniletíl)amino,

[1-(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)-2-(2-, 3- ou 4-fluorofenil)-
etil]amino,

(1-benzil-1-metil-2-feniletíl)amino,

[1-(2-, 3- ou 4- clorobenzil)-2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-
etil]-amino,

[1-(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)-2-(2-, 3- ou 4 fluorofenil)-
-1-metiletíl]amino,

[1-metil-2-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-3-(2-, 3- ou 4-
-metilfenil)-propil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4-fluorofenil)-3-(2-, 3- ou 4-fluorofenil)-1-
-metil-propil]amino,

(1,3-difenil-propil)amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-3-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-
propil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-3-(2-, 3- ou 4 metoxifenil)-
-propil]-amino,

(1,4-difenil-butyl)amino,

[1-(2-, 3- ou 4-clorofenil)-4-(2-, 3- ou 4- clorofenil)butyl]-
-amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-4-(2-, 3- ou 4- metoxi-
fenil)butyl]amino,

(1-metil-3,3-difenil-propil)amino,

[3-(2-, 3- ou 4- fluoro-fenil)-3-(2-, 3- ou 4 fluoro-
fenil)-1-metil-propil]amino,

[1-metil-3-(2-, 3- ou 4 metil-fenil)-3-(2-, 3- ou 4-
metilfenil)propil]amino,

N-benzil-N-metilamino,

N-benzil-N-etilamino,

N-benzil-N-isopropilamino,

N-benzil-N-isobutilamino,

N-benzil-N-t-butylamino,

N-(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)-N-isopropilamino,

4

N-(2-, 3- ou 4-clorobenzil)-N-isopropilamino,
N-(2-, 3- ou 4- metil-benzil)-N-isopropilamino,
N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)-N-isopropilamino,
N-(2-, 3- ou 4- hidroxibenzil)-N-isopropilamino,
N,N-dibenzilamino,
N-benzil-N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)amino,
N-(2-, 3- ou 4- gluorobenzil)-N(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)-
-1mino,
N-(2-, 3- ou 4- metil-benzil)-N-(2-, 3- ou 4- metil-
-benzil)amino,
N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)-N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)-
-amino,
N-(2-, 3- ou 4- hidroxibenzil)-N(2-, 3- ou 4- hidroxibenzil)-
-amino,
N-benzil-N-fenetilamino,
N-benzil-N-(1-fenetil)amino,
N-benzil-N-(1-metil-1-feniletiletil)amino,
N,N-difenetilamino,
N,N-bis(1-feniletiletil)amino,
N-(3-fenil-propil)amino,
(2- ou 3- furil-metil)amino,

(2- ou 3- tienil-metil)amino,
(2-, 3- ou 4-piridil-metil)amino,
(2- ou 3- metil-2- ou 3-furil-metil)amino,
(2- ou 3- metil-2- ou 3-tienilmetil)amino,
[2-(2- ou 3- furil)etil]metil,
[2-(2- ou 3-tienil)etil]amino,
[3-(2- ou 3- furil)propil]amino,
[3- (2- ou 3- tienil)propil]amino,
[bis(2- ou 3- furil)metil]amino,
[bis(2- ou 3- tienil)metil]amino,
[1,1-bis(2- ou 3- furil)etil]amino,
[1,1-bis(2- ou 3- tienil)etil]amino,
[(2- ou 3- metil-2- ou 3- furil), (2- ou 3- metil-2- ou 3-
- furil)metil]amino,
[(2- ou 3- metil-2- ou 3- tienil), (2- ou 3-metil-2-
- ou 3- tienil)metil]amino,
[1-(2- ou 3-furil)-1-metiletil]amino,
[1-(2- ou 3- tienil)-1-metiletil]amino,
[1-(2- ou 5- metil-2- ou 3- tienil)-1-metil-etil]-amino,
(1-(2- ou 5- metil-2- ou 3- furil)-1-metiletil]amino,
[1-(2- ou 3- furil)-2- (2- ou 3- furil)etil]amino,

[1- (2- ou 3- tienil)-2-(2- ou 3- tienil)etil]-
amino,

[1-(2- ou 3- furil)-2-feniletetil]amino,

[1- (2- ou 3- furil)-2-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-
-etil]amino,

[2-fenil-1-(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[1-fenil-2-(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-1-(2- ou 3- tienil)-
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-1-(2- ou 3- tienil)-
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2- ou 3- tienil)-
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-1-(2- ou 3- tienil)etil]-
-amino,

N-(2- ou 3- furil-metil)-N-(2- ou 3- furil-metil)amino,

N-(2- ou 3- tienil-metil)-N-(2- ou 3-tienil-metil)-
amino,

[1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-2-(2- ou 3- tienil)-
etil]amino,

N-benzil-N-(2- ou 3- furil-metil)amino,

N-benzil-N-(2- ou 3- tineil-metil)amino,

(2-hidroxi-1,2-difeniletetil)amino,

N,N-difenil-hidrazino,

N-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-N-fenil-hidrazina,

N-(2-, 3- ou 4-metoxifenil)-N-fenil-hidrazina,

N-(2-, 3- ou 4-clorofenil)-N-fenil-hidrazina,

N-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-N-fenil-hidrazina,

N-(2-, 3- ou 4-hidroxi-fenil)-N-fenil-hidrazina,

N-(2-, 3- ou 4- acetamidofenil)-N-fenil-hidrazino,

N-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-N-(2-, 3- ou 4-metil-fenil)hidrazina, ou

N-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-N-(2-, 3- ou 4- metoxi-fenil)hidrazina.

Destes grupos dá-se maior preferência aos grupos seguintes:

(1-metil-1-feniletil)amino,

[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)etil]amino,

[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)etil]amino,

[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- clorofenil)etil]amino,

[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)etil]amino,

[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)etil]-amino,

[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- acetamidofenil)etil]amino,

[1-metil-1-(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, ou

3,6- dimetoxifenil)etil]amino,

(1,1-dimetil-2-feniletal)amino,

benzidrilamino,

[2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-difluorobenzidril]-amino,

[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-dimetoxibenzidril]-
-amino, ou

(2-, 3- ou 4- clorobenzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- metoxibenzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- fluorobenzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- metil-benzidril)amino,

(2-, 3- ou 4- hidroxibenzidril)amino,

[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4')-di-hidroxibenzi-
dril]amino,

[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-dimetil-benzidril]-
amino,

(1,1-difeniletal)amino,

(1,2-difeniletal)amino,

[2-(2-, 3- ou 4-clorofenil)-1-feniletal]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-feniletal]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-1-feniletil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-1-feniletil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-
etil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-2-(2-, 3- ou 4-metoxifenil)-
etil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-2-(2-, 3- ou 4-metil-fenil)-
etil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)-2-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)-
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2-, 3- ou 4- metil-
-fenil)etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)-1-feniletil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-2-feniletil]amino,

(1-metil-1,2-difeniletil)amino,

(2,2-difeniletil)amino,

(1,1-difeniletil)amino,

[1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-
etil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-1-(2-, 3- ou 4- metil-
-fenil)etil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)
etil]amino,

[1-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)-1-feniletil]amino,
tritilamino,

(1-benzil-2-feniletil)amino,

(1-benzil-1-metil-2-feniletil)amino,

N-benzil-N-metilamino,

N-benzil-N-etilamino,

N-benzil-N-isopropilamino,

N-benzil-N-isobutilamino,

N-benzil-N-t-butilamino,

N-(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)-N-isopropilamino,

N-(2-, 3- ou 4- clorobenzil)-N-isopropilamino,

N-(2-, 3- ou 4-metil-benzil)-N-isopropilamino,

N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)-N-isopropilamino,

N-(2-, 3- ou 4- hidroxibenzil)-N-isopropilamino,

N-benzil-N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)amino,

N,N-dibenzilamino,

N-(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)-N-(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)
amino,

N-(2-, 3- ou 4- metil-benzil)-N-(2-, 3- ou 4- metil-benzil)-
amino,

N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)-N-(2-, 3- ou 4-metoxiben-
zil)amino,

N-(2-, 3- ou 4- hidroxibenzil)-N-(2-, 3- ou 4- hidroxi-
benzil)amino,

[bis(2- ou 3- furil)-metil]amino,

[bis(2-, 3- tienil)metil]amino,

[1,1-bis(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[(2- ou 3- metil-2- ou 3-tienil), (2-, ou 3-
-metil-2- ou 3- tienil)metil]amino,

[1-(2- ou 3- tienil)-1-metiletil]amino,

[1-(2- ou 3- furil)-1-metiletil]amino

[1-(2- ou 5- metil-2- ou 3- tienil)-1-metiletil]-amino,

[1-(2- ou 3- furil)-2-(2- ou 3- furil)etil]amino,

[1- (2- ou 3- tienil)-2-(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[1-(2- ou 3- furil)-2-feniletil]amino,

[2-fenil-1-(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[1-fenil-2-(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metilfenil)-1-(2- ou 3- tienil)-
etil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-1-(2- ou 3- tienil)etil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-(2- ou 3- tienil)-
etil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-1-(2- ou 3- tienil)-
etil]amino,
N-(2- ou 3- tienil-metil)-N-(2- ou 3- tienil-metil)-amino,
[1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-2-(2- ou 3-tienil)-
eytil]amno,
(2-hidroxi-1,2-difeniletil)amino,
N,N-difenil-hidrazino,
N-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)-N-fenil-hidrazino,
N-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-N-fenil-hidrazino,
N-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-N-fenil-hidrazino,
N-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-N-fenil-hidrazino,
N-(2-, 3- ou 4- hidroxifenil)-N-fenil-hidrazino,
N-(2-, 3- ou 4- acetamidofenil)-N-fenil-hidrazino,
N-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)N-(2-, 3- ou 4-metil-
-fenil)hidrazino, e
N-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-N-(2-, 3- ou 4-
-metoxifenil)hidrazino.

Os grupos a que se dá a preferência máxima
incluem os seguintes:

(1-metil-1-feniletil)amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- metil-fenil)etil]amino,
[1-(metil-1-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- clorofenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)etil]amino,
[1-metil-1-(2-, 3- ou 4- acetamidofenil)etil]amino,
(1,1 dimetil-2-feniletil)amino,
benzidrilamino,
[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-difluorobenzidril]-
amino,
[(2-, 3- ou 4-), (2'-, 3'- ou 4'-)-dimetoxi-
benzidril]-amino,
(2-, 3- ou 4- clorobenzidril)amino,
(2-, 3- ou 4- metoxibenzidril)amino,
(2-, 3- ou 4- fluorobenzidril)amino,
(2-, 3- ou 4- hidroxibenzidril)amino,
(1,1-difeniletil)amino,
(1,2-difeniletil)amino,
[2-(2-, 3- ou 4- clorofenil)-1-feniletil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-1-feniletil]amino,
[2-(2-, 3- ou 4- metilfenil)-1-feniletil]amino,

[2-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-1-feniletil]amino,

N,N-dibenzilamino,

N-(2-, 3- ou 4- fluorobenzil)-N-(2-, 3- ou 4- fluoro-
benzil)amino,

N(2-, 3- ou 4- metil-benzil)-N-(2-, 3- ou 4-metil-
benzil)amino,

N-(2-, 3- ou 4- metoxibenzil)-N-(2-, 3- ou 4-metoxi-
benzil)amino,

[1-(2- ou 3- tienil) -1- (2-, ou 3- tienil)metil]
amino,

[2-fenil-1-(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[1-metil-1-(2- ou 3- tienil)etil]amino,

[1-metil-1-(2- ou 3- furil)etil]amino,

[1-metil-1-(2- ou 5- metil-2- ou 3- tienil)etil]-
amino,

(2-hidroxi-1,2-difeniletil)amino,

N,N-difenil-hidrazino,

N-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-N-fenil-hidrazino,

N-(2-, 3- ou 4- fluorofenil)-N-fenil-hidrazino, e

N-(2-, 3- ou 4- metoxifenil)-N-(2-, 3- ou 4-
-metoxifenil)hidrazino.

Quando os compostos de acordo com a presente invenção comportam um grupo carboxilo ou um grupo hidroxifenólico podem formar sais com bases. Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza destes sais desde que, quando os mesmos se destinam a utilização terapêutica, sejam aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Quando os mesmos não se destinam a utilização terapêutica mas sim, por exemplo, a compostos intermédios na preparação de outros, possivelmente mais activos, mesmo nestes casos, não se aplica qualquer restrição. Exemplos destes sais são: os sais derivados de um metal alcalino, tal como o sódio, o potássio ou o lítio; os sais derivados de um metal alcalino-terroso, tal como o bário ou o cálcio; sais derivados de um outro metal, tal como o magnésio ou o alumínio; sais derivados de bases orgânicas, tais como o sal derivado da diciclo-hexilamina; e sais derivados de um aminoácido básico, tal como a lisina ou a arginina, dos quais se prefere os sais derivados de um metal alcalino.

De um modo similar, os compostos ácidos podem formar ésteres não se observando também qualquer restrição quanto à natureza destes ésteres, desde que, quando os mesmos se destinam a utilização terapêutica, sejam aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos de tais ésteres incluem: ésteres derivados de um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono; ésteres derivados de um grupo al-

quilo aril-substituído com 1 a 6 átomos de carbono no radical alquilo; ou derivados de um grupo alcenilo com 3 a 6 átomos de carbono; destes ésteres preferem-se os derivados de um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de um grupo benzilo, de um grupo benzidrilo ou de um grupo alilo.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem conter diversos átomos de carbono assimétricos nas suas moléculas, podendo assim formar isómeros ópticos. Embora estes sejam todos representados na presente invenção por uma única fórmula molecular, a presente invenção inclui tanto os isómeros individuais isolados como as suas misturas, incluindo os seus racematos. Quando se utilizam técnicas de síntese estereoespecíficas ou compostos opticamente activos como compostos iniciais, podem preparar-se isómeros individuais directamente; por outro lado, quando se prepara uma mistura de isómeros, os isómeros individuais podem obter-se mediante técnicas de separação convencionais.

Classes preferidas de compostos de acordo com a presente invenção são os compostos de fórmula geral I e os seus sais e ésteres em que:

- (A) O símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 3 átomos de carbono, um grupo benzilo com, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por substituintes

(a), definidos seguidamente, um grupo furil-metilo ou um grupo tienilo-metilo;

sendo os substituintes (a) escolhidos entre um grupo constituído por átomos de halogéneo e grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxí, alcóxicarbonilo com 2 a 5 átomos de carbono ou acilamino carboxílico alifático com 1 a 5 átomos de carbono;

(B) O símbolo R_2 representa:

um grupo alquilo substituído com 1 a 4 átomos de carbono e comportando pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por grupos fenilo comportando eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por substituintes (a), definido antes da alínea (A), grupos furilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo alquilo C_{1-4} , grupos tienilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo alquilo C_{1-4} , não comportando os grupos alquilo citados antes mais substituintes ou comportando um substituinte escolhido entre o grupo constituído por grupos carboxilo e grupos hidroxí ou

um grupo difenilamino em que cada um dos radicais fenilo se apresenta insubstituído ou um ou ambos desses radicais comporta(m) pelo menos um substituinte escolhido

lhido do grupo constituído por substituintes (a), com o significado definido antes em (A);

(C) O símbolo R_3 representa:

um átomo de hidrogénio,

um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por substituintes (a), definido antes em (A) ou grupos carboxilo e hidroxí ou

um grupo alcenilo com 3 a 4 átomos de carbono;

(D) A ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono ou a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono;

preferindo-se destes compostos, especialmente aqueles

em que R_1 tem o significado definido antes em (A)

R_2 tem o significado definido antes em (B), R_3 tem

o significado definido antes em (C), e as ligações

representadas por α - β e γ - δ tem os significados definidos antes em (D) .

As classes de maior preferência dos compostos de acordo com a presente invenção são constituídas por compostos de fórmula geral I e os seus sais e ésteres em que:

- (E) O símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio, um grupo isopropilo, benzilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo designado por substituintes (b), definidos seguidamente, ou um grupo tienil-metilo;

escolhendo-se os citados substituintes (b) entre o grupo constituído por átomos de flúor, cloro e bromo e grupos metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxil, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, formamido e acetamido;

- (F) O símbolo R_2 representa:

um grupo alquilo substituído tendo 1 a 4 átomos de carbono e comportando eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por substituintes (b), definido antes na alínea (E), grupos furilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo

metilo, grupos tienilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo metilo, não comportando os citados grupos alquilo mais substituintes ou apresentando como substituintes, pelo menos um grupo hidroxí ou

um grupo difenilamino no qual cada um dos grupos fenilo se apresenta insubstituído ou um ou ambos desses grupos comporta(m), pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo designado por substituintes (b), definido antes em (E);

(G) O símbolo R_3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo metilo etilo, benzilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por substituintes (b), definido antes em (E), um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono comportando, eventualmente, como substituinte, pelo menos um grupo hidroxí ou um grupo alilo;

preferindo-se destes compostos, especialmente aqueles em que R_1 tem os significados definidos antes em (E), R_2 tem os significados definidos antes em (F) e R_3 tem os significados definidos antes em (G) e, especialmente, aqueles em que, adicionalmente, as ligações representadas por $\alpha-\beta$ e $\gamma-\delta$ tem os significados definidos antes em (D).

As classes de maior preferência dos compos-

tos de acordo com a presente invenção incluem os compostos de fórmula geral I e os seus sais e ésteres nos quais;

(H) R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam cada um, um grupo benzilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo designado por substituintes (c), definidos seguidamente; escolhendo-se os citados substituintes (c) entre o grupo constituído por átomos flúor e de cloro e grupos metilo, metoxi, hidroxí e acetamido; ou

(H') R_1 representa um átomo de hidrogénio e R_2 representa um grupo alquilo substituído tendo 1 a 4 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre um grupo que inclui grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo designado por substituintes (c), definido antes em (H), grupos furilo e tienilo ou

um grupo difenilamino em que cada um dos radicais fenilo é insubstituído ou um ou ambos desses radicais comporta(m), pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo designado por substituintes (c), definido antes em (H);

(I) O símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio

um grupo metilo ou um grupo etilo;

preferindo-se destes compostos especialmente aqueles em que R_1 e R_2 têm os significados definidos antes em (H) ou (H') e R_3 tem os significados definidos antes em (I) e especialmente aqueles aqueles em que, adicionalmente, as ligações representadas por $\alpha - \beta$ e $\gamma - \delta$ têm os significados definidos antes em (D).

As classes preferidas como alternativa, de compostos de acordo com a presente invenção incluem compostos de fórmula geral I e os seus sais e ésteres em que:

(J) O símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono comportando eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por

grupos arilo, definidos antes, grupos heterocíclicos aromáticos definidos antes, e grupos carboxilo;

(K) O símbolo R_2 representa um grupo alquilo substituído tendo 1 a 6 átomos de carbono e comportando pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por grupos arilo, definidos antes, e grupos heterocíclicos aromáticos, definidos seguidamente,

(L) O símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio,

um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por

grupos arilo, definidos antes, carboxilo e hidroxil,

(M) Cada uma das ligações representadas por $\alpha - \beta$ por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono;

os grupos arilo citados em (J) até (L) são grupos arilo carboxílicos com 6 a 10 átomos de carbono no anel e comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e hidroxil;

tendo os grupos heterocíclicos aromáticos citados em (J) e (K) 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais um é um heteroátomo escolhido entre o grupo constituído por átomos de azoto, oxigénio e enxofre e comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por

átomos de halogéneo, grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono;

preferindo-se entre estes compostos, especialmente

aqueles nos quais R_1 tem os significados definidos antes em (J); R_2 tem os significados definidos antes em (K) e R_3 tem os significados definidos antes em (L), e especialmente aqueles nos quais, adicionalmente, as ligações representadas por α - β , γ - δ têm os significados definidos antes em (M).

As classes de compostos de maior preferência de acordo com a presente invenção incluem os compostos de fórmula geral I e os seus sais e ésteres nos quais;

(N) O símbolo R_1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo e grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} e hidroxí, um grupo furilo e um grupo tienilo;

(O) O símbolo R_2 representa:
um grupo alquilo substituído tendo 1 a 4 átomos de carbono e comportando 1 a 3 substituintes escolhidos entre o grupo constituído por grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por átomos de halo-

gêneo, grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,
alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e hidroxí;
um grupo furilo ou um grupo tienilo;

- (P) O símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por grupos fenilo, carboxilo e hidroxí;
ou um grupo alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono;

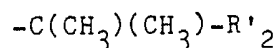
- (Q) A ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono
ou
a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono;

preferindo-se destes compostos especialmente aqueles nos quais R_1 tem os significados definidos antes em (N), R_2 tem os significados definidos antes em (O) e R_3 tem os significados definidos antes em (P) e especialmente aqueles nos quais, adicionalmente, as ligações representadas por $\alpha - \beta$ e $\gamma - \delta$ têm

os significados definidos antes em (Q).

As classes de maior preferência dos compostos de acordo com a presente invenção incluem os compostos de fórmula geral I e os seus sais e ésteres nos quais:

(R) O símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral:



na qual R'_2 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por átomos de cloro e flúor e grupos metilo, metoxi e hidroxi;

ou um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono comportando, 2 ou 3 substituintes escolhidos entre o grupo constituído por

grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por

átomos de flúor e de cloro e grupos metilo, metoxi e hidroxi;

grupos furilo e tienilo;

ou

- (R') Os símbolos R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono e comportando um substituinte escolhido entre o grupo constituído por grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por átomos de flúor e de cloro e grupos metilo, metoxi ou hidroxí;
- grupos furilo e tienilo;
- (S) O símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, alilo ou benzilo;
- (T) A ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono;
- preferindo-se destes compostos, especialmente aqueles em que R_1 e R_2 têm os significados definidos antes em (R) ou (R') e R_3 tem os significados definidos antes em (S) e especialmente aqueles em que, adicionalmente, as ligações representadas por $\alpha - \beta$ e $\gamma - \delta$ têm os significados definidos antes em (T).

As classes de maior preferência dos compos

tos de acordo com a presente invenção incluem compostos de fórmula geral I e os seus sais e ésteres nos quais:

- (U) O símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio, o símbolo R_2 representa um grupo difenilmetilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por átomos de flúor e de cloro e grupos metilo, metoxi e hidroxí;
- um grupo 1,2-difeniletilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por átomos de flúor e de cloro e grupos metilo, metoxi e hidroxí;
- um grupo 1,1-difeniletilo comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre o grupo constituído por átomos de flúor e de cloro e grupos metilo, metoxi e hidroxí;
- (V) O símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou um grupo etilo;

preferindo-se destes compostos especialmente aqueles nos quais R_1 e R_2 têm os significados definidos antes em (U) e R_3

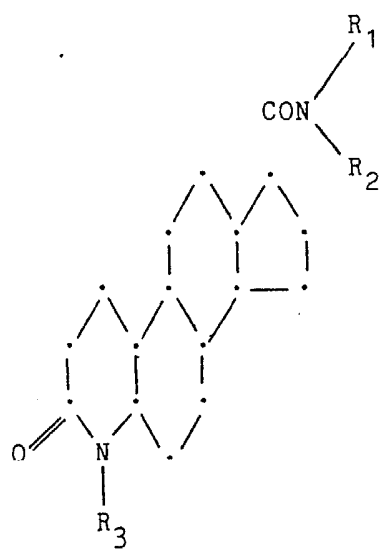
tem os significados definidos antes em (V) e especialmente aqueles nos quais, adicionalmente, as ligações representadas por α - β e γ - δ têm os significados definidos antes em (T).

Nas fórmulas gerais (I-1), (I-2) e (I-3) apresentadas seguidamente podem observar-se exemplos de alguns dos compostos de acordo com a presente invenção, fórmulas essas em que os símbolos utilizados têm os significados definidos em um dos respectivos Quadros 1, 2 ou 3, isto é, o Quadro 1 diz respeito aos compostos de fórmula geral (I-1), o Quadro 2 diz respeito aos compostos de fórmula geral (I-2) e o Quadro 3 diz respeito aos compostos de fórmula geral (I-3) .

Nos Quadros, as abreviaturas seguintes são utilizadas em determinados grupos de substituintes:

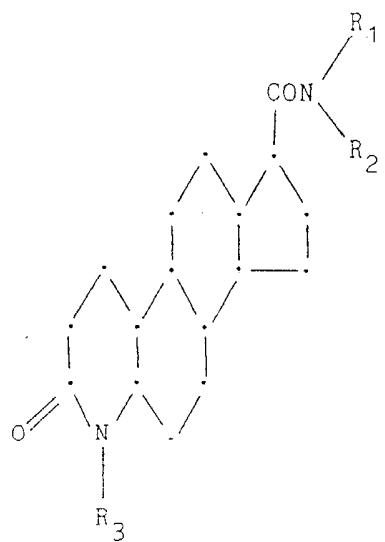
Ac	acetilo
All	alilo
Bu	butilo
Bz	benzilo
Bzhy	benzidrilo
Et	etilo
Fur	furilo
Me	metilo
Mec	metoxicarbonilo

Ph	fenilo
Pr	propilo
Thi	tienilo

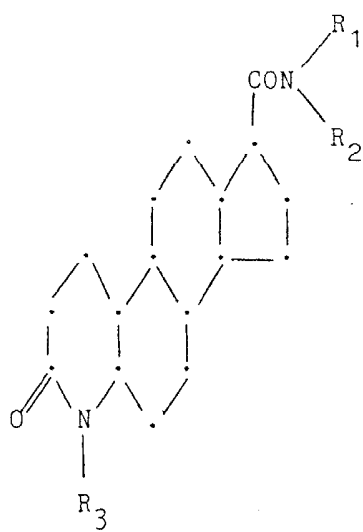


(I-1)

4



(I-2)



(I-3)

QUADRO 1

Composto Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-1	H	1,2-diPhEt	H
1-2	H	Bzhy	H
1-3	H	1,1-diPhEt	H
1-4	Bz	Bz	H
1-5	H	1,2-di(2-Thi)Et	H
1-6	H	1,2-bis(4-FPh)Et	H
1-7	H	1,2-bis(4-MePh)Et	H
1-8	H	1,2-bis(4-MeOPh)Et	H
1-9	H	1,2-bis(4-ClPh)Et	H
1-10	H	di(2-Thi)CH-	H
1-11	H	1,2-di(2-Thi)Et	Me
1-12	H	bis(4-FPh)CH-	H
1-13	H	bis(4-MePh)CH-	H
1-14	H	bis(4-MeOPh)CH	H
1-15	H	2-(4-MeOPh)-1-(2-Thi)Et	H

4

Quadro 1 (Cont.)

Composto			
No.	R ₁	R ₂	R ₃
1-16	H	2-(4-FPh)-1-(2-Thi)Et	H
1-17	H	2-(4-MePh)-1-(2-Thi)Et	H
1-18	H	2-(4-ClPh)-1-(2-Thi)Et	H
1-19	H	1-(2-Fur)-2-PhEt	H
1-20	H	2-Ph-1-(2-Thi)Et	H
1-21	H	di(3-Thi)CH-	H
1-22	H	2-(4-MePh)-1-PhEt	H
1-23	H	2-(4-FPh)-1-(4-MePh)Et	H
1-24	H	2-(4-MeOPh)-1-PhEt	H
1-25	H	2-(4-FPh)-1-(4-MeOPh)Et	H
1-26	H	1-Bz-4-PhBu	H
1-27	H	4-ClBzhy	H
1-28	H	4-MeOBzhy	H
1-29	H	4-FBzhy	H
1-30	H	4-F-4'-MeOBzhy	H
1-31	H	4-MeBzhy	H

Quadro 1 (Cont.)

Composto No	R ₁	R ₂	R ₃
1-32	H	2-Ph-1-(2-Thi)Et	Me
1-33	H	1,1-diBzEt	H
1-34	H	1,1-di(2-Thi)Et	H
1-35	H	1,1-di(2-Thi)Et	Me
1-36	H	Bzhy	Me
1-37	H	1,2-diPhEt	Et
1-38	H	1,2-diPhEt	Me
1-39	H	1,1-diPhEt	Me
1-40	H	1-Bz-1-PhEt	H
1-41	H	1,2-diPhPr	H
1-42	4-HOBz	4-HOBz	H
1-43	4-FBz	4-FBz	H
1-44	H	1-Me-1-PhEt	H
1-45	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	H
1-46	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	Me

Quadro 1 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-47	H	1-Me-1-PhEt	Me
1-48	H	1,1-diMe-1-PhEt	H
1-49	H	1-Me-1-(4-HOPh)Et	H
1-50	H	1-Me-1-(4-FPh)Et	H
1-51	H	1-Mec-1,1-diPhC-	H
1-52	H	di(2-Fur)CH-	H
1-53	H	4,4'-diHOBzhy	H
1-54	H	1-2-bis(4-HOPh)Et	H
1-55	H	1,2-bis(4-HOPh)-1-MeEt	H
1-56	H	BzHy	-CH ₂ COOH
1-57	H	Bzhy	-(CH ₂) ₂ COOH
1-58	<u>i</u> Pr	Bz	H
1-59	Et	Bz	H
1-60	Me	Bz	H
1-61	<u>i</u> Bu	Bz	H

Quadro 1 (Cont.)

Composto Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-62	<u>i</u> Pr	4-FBz	H
1-63	<u>i</u> Pr	4-ClBz	H
1-64	<u>i</u> Pr	4-MeBz	H
1-65	<u>i</u> Pr	4-MeOBz	H
1-66	<u>i</u> Pr	4-HOBz	H
1-67	2-ThiMe	2-ThiMe	H
1-68	2-ThiMe	Bz	H
1-69	H	Bzhy	Et
1-70	Bz	Bz	Me
1-71	Bz	Bz	Et
1-72	H	di(2-Thi)CH-	Me
1-73	H	di(2-Thi)CH-	Et
1-74	H	2-(4-MePh)-1-PhEt	Me
1-75	H	2-(4-MePh)-1-PhEt	Et
1-76	H	1,1-diPhEt	Me
1-77	H	1-Me-1-PhEt	Et

Quadro 1 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-78	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	Et
1-79	H	1,1-diMe-2-PhEt	Me
1-80	H	4,4'-diMeOBzhy	Me
1-81	H	4-HOBzhy	H
1-82	H	4-HOBzhy	Me
1-83	H	4-HOBzhy	Et
1-84	H	4-MeOBzhy	Et
1-85	H	4-MeOBzhy	Me
1-86	H	4-ClBzhy	H
1-87	H	4-ClBzhy	Me
1-88	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	H
1-89	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	Me
1-90	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	Et
1-91	H	1-(3,5-diMeOPh)-1-MeEt	H
1-92	H	1-(3,5-diMeOPh)-1-MeEt	Me
1-93	H	1-(4-FPh)-1-MeEt	Et

Quadro 1 (Cont.)

Composto Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-94	H	1-(4-FPh)-1-MeEt	Me
1-95	H	1-(4-AcNHPh)-1-MeEt	H
1-96	H	1-(4-AcNHPh)-1-MeEt	Me
1-97	H	2-HO-1,2-diPhEt	H
1-98	H	2-HO-1,2-diPhEt	Me
1-99	H	2-HO-1,2-DiPhEt	Et
1-100	H	Ph ₂ N-	H
1-101	H	Ph ₂ N-	Me
1-102	H	PH ₂ N-	Et
1-103	H	1-Me-1-(3-MeOPh)Et	H
1-104	H	1-Me-1-(3-MeOPh)Et	Me
1-105	H	1-Me-1-(2-MeOPh)Et	H
1-106	H	1-Me-1-(2-MeOPh)Et	Me
1-107	H	2,2-diPhEt	H
1-108	H	3,3-diPhPr	H
1-109	H	Bzhy	Et

Quadro 1 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-110	H	Bzhy	All
1-111	H	Bzhy	Bz
1-112	H	Bzhy	Me
1-113	H	Bzhy	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-114	H	1-Me-1-(2-Fur)Et	H
1-115	H	1-Me-1-(2-Fur)Et	Me

QUADRO 2

Composto Nº	R ₁	R ₂	R ₃
2-1	H	1,2-diPhEt	H
2-2	H	1,2-diPhEt	Me
2-3	H	1,2-diPhEt	Et
2-4	H	Bzhy	H
2-5	H	Bzhy	Me
2-6	H	Bzhy	Et
2-7	Bz	Bz	H
2-8	Bz	Bz	Me
2-9	Bz	Bz	Et
2-10	H	di(2-Thi)CH-	H
2-11	H	di(2-Thi)CH-	Me
2-12	H	4,4'-diMeOBzhy	H
2-13	H	4,4'-diMeOBzhy	Me
2-14	H	2-Ph-1-(2-Thi)Et	H
2-15	H	2-Ph-1-(2-Thi)Et	Me
2-16	H	2-(4-MePh)-1-PhEt	H

QUADRO 2 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
2-17	H	2-(4-MePh)-1-PhEt	Me
2-18	H	1,1-diPhEt	H
2-19	H	1,1-diPhEt	Me
2-20	H	1-Me-1-PhEt	H
2-21	H	1-Me-1-PhEt	Me
2-22	H	1-Me-1-PhEt	Et
2-23	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	H
2-24	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	Me
2-25	H	1-Me-1-(2-Thi)-Et	Et
2-26	H	1,1-diMe-2-PhEt	H
2-27	H	1,1-diMe-2'-PhEt	Me
2-28	H	4-HOBzhy	H
2-29	H	4-HOBzhy	Me
2-30	H	4-HOBzhy	Et
2-31	H	4-MeOBzhy	H

QUADRO 2 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
2-32	H	4-MeOBzhy	Me
2-33	H	4-C λ Bzhy	H
2-34	H	4-C λ Bzhy	Me
2-35	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	H
2-36	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	Me
2-37	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	Et
2-38	H	1-(3,5-diMeOPh)-1-MeEt	H
2-39	H	1-(3,5-diMeOPh)-1-MeEt	Me
2-40	H	1-(4-FPh)-1-MeEt	H
2-41	H	1-(4-FPh)-1-MeEt	Me
2-42	H	1-(4-AcNHPh)-1-MeEt	H
2-43	H	1-(4-AcNHPh)-1-MeEt	Me
2-44	H	2-HO-1,2-diPhEt	H
2-45	H	2-HO-1,2-diPhEt	Me

4.

QUADRO 2 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
2-46	H	2-HO-1,2-diPhEt	Et
2-47	H	Ph ₂ N-	H
2-48	H	Ph ₂ N-	Me
2-49	H	PH ₂ N-	Et
2-50	H	1-Me-1-(3-MeOPh)Et	H
2-51	H	1-Me-1-(3-MeOPh)Et	Me
2-52	H	1-Me-1-(2-MeOPh)Et	H
2-53	H	1-Me-1-(2-MeOPh)Et	Me
2-54	H	2,2-diPhEt	H
2-55	iPr	Bz	H
2-56	H	1,2-di(2-Thi)Et	H
2-57	H	2-(4-MePh)-1-(2-Thi)Et	H
2-58	H	2-(4-MeOPh)-1-PhEt	H
2-59	H	2-(4-MeOPh)-1-(2-Thi)Et	H
2-60	H	1-Me-1-(2-Fur)Et	H
2-61	H	1-Me-1-(2-Fur)Et	Me

4.

QUADRO 3

Composto Nº	R ₁	R ₂	R ₃
3-1	H	1,2-diPhEt	H
3-2	H	1,2-diPhEt	Me
3-3	H	1,2-diPhEt	Et
3-4	H	Bzhy	H
3-5	H	Bzhy	Me
3-6	H	Bzhy	Et
3-7	Bz	Bz	H
3-8	Bz	Bz	Me
3-9	Bz	Bz	Et
3-10	H	di(2-Thi)CH-	H
3-11	H	di(2-Thi)CH-	Me
3-12	H	4,4'-diMeOBzhy	H
3-13	H	4,4'-diMeOBzhy	Me
3-14	H	2-Ph-1-(2-Thi)Et	H

QUADRO 3 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
3-15	H	2-Ph-1-(2-Thi)Et	Me
3-16	H	2-(4-MePh)-1-PhEt	H
3-17	H	2-(4-MePh)-1-PhEt	Me
3-18	H	1,1-diPhEt	H
3-19	H	1,1-diPhEt	Me
3-20	H	1-Me-1-PhEt	H
3-21	H	1-Me-1-PhEt	Me
3-22	H	1-Me-1-PhEt	Et
3-23	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	H
3-24	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	Me
3-25	H	1-Me-1-(2-Thi)Et	Et
3-26	H	1,1-diMe-2-PhEt	H
3-27	H	1,1-diMe-2-PhEt	Me
3-28	H	4-HOBzhy	H

4

QUADRO 3 (Cont.,)

Composto Nº	R ₁	R ₂	R ₃
3-29	H	4-HOBzhy	Me
3-30	H	4-HOBzhy	Et
3-31	H	4-MeOBzhy	H
3-32	H	4-MeOBzhy	Me
3-33	H	4-C ₂ Bzhy	H
3-34	H	4-C ₂ Bzhy	Me
3-35	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	H
3-36	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	Me
3-37	H	1-(4-MeOPh)-1-MeEt	Et
3-38	H	1-(3,5-diMeOPh)-1-MeEt	H
3-39	H	1-(3,5-diMeOPh)-1-MeEt	Me
3-40	H	1-(4-FPh)-1-MeEt	H
3-41	H	1-(4-FPh)-1-MeEt	Me
3-42	H	1-(4-AcNHPh)-1-MeEt	H



QUADRO 3 (Cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
3-43	H	1-(4-AcNHPh)-1-MeEt	Me
3-44	H	2-HO-1,2-diPhEt	H
3-45	H	2-HO-1,2-diPhEt	Me
3-46	H	2-HO-1,2-diPhEt	Et
3-47	H	Ph ₂ N-	H
3-48	H	Ph ₂ N-	Me
3-49	H	Ph ₂ N-	Et
3-50	H	1-Me-1-(3-MeOPh)Et	H
3-51	H	1-Me-1-(3-MeOPh)Et	Me
3-52	H	1-Me-1-(2-MeOPh)Et	H
3-53	H	1-Me-1-(2-MeOPh)Et	Me
3-54	H	1-Me-1,1-diPh.C-	H
3-55	H	1,2-di(2-Thi)Et	H
3-56	H	1,2-di(2-Thi)Et	Me
3-57	H	1-Me-1-(2-Fur)Et	H
3-58	H	1-Me-1-(2-Fur)Et	Me

Dos compostos incluídos nas listas anteriores preferem-se os seguintes, isto é os compostos Nº

1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-11, 1-14, 1-16, 1-20,
1-22, 1-28, 1-32, 1-36, 1-38, 1-39, 1-44, 1-45,
1-46, 1-47, 1-48, 1-57, 1-58, 1-70, 1-74, 1-75, 1-76,
1-81, 1-82, 1-85, 1-86, 1-87, 1-88, 1-89, 1-95, 1-96,
1-97, 1-100, 1-101, 1-104, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110,
1-111, 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 2-1, 2-2, 2-4,
2-5, 2-7, 2-8, 2-12, 2-14, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19,
2-20, 2-21, 2-23, 2-24, 2-26, 2-28, 2-29, 2-31,
2-33, 2-34, 2-35, 2-36, 2-42, 2-43, 2-44, 2-47,
2-48, 2-52, 2-54, 2-55, 2-56, 2-57, 2-58, 2-59, 2-60,
2-61, 3-1, 3-2, 3-4, 3-5, 3-7, 3-8, 3-12, 3-14, 3-15,
3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-23, 3-24, 3-28,
3-29, 3-31, 3-32, 3-33, 3-34, 3-35, 3-36, 3-42, 3-43,
3-45, 3-47, 3-48, 3-50, 3-53, 3-54, 3-55, 3-56, 3-57
e 3-58.

Os compostos mais preferidos são os compostos números:

- 1-1. N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carboxamida;
- 1-2. N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-

-17 β -carboxamida;

1-3. N-(1,1-difenilettil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-22. N-[2-(4-metil-fenil)-1-fenilettil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-36. N-(difenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-38. N-(1,2-difenilettil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-44. N-(1-metil-1-fenilettil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-45. N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-46. N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-47. N-(1-metil-1-fenilettil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

1-74. N-[2-(4-metil-fenil)-1-fenilettil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstandano-17 β -carboxamida;

- 1-76. N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstano-17 β -carboxamida;
- 1-81. N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstano-17 β -carboxamida;
- 1-82. N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-4-metil-3-oxo-
-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxamida;
- 1-88. N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-
-5 α -androstano-17 β -carboxamida;
- 1-89. N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-
-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxamida;
- 1-100. N,N-difenil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -
-carbo-hidrazida;
- 1-101. N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carbo-hidrazida;
- 1-104. N-[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-
-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxamida;
- 1-114. N-[1-metil-1-(2-furil)etil] -3-oxo-4-aza-5- α -
-androstano-17 β -carboxamida;
- 2-1. N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
-eno-17 β -carboxamida;

- 2-2. N-(1,2-difeniletıl)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-4. N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-5. N-(difenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-16. N-[1-fenil-2-(4-metil-fenil)etil]-3-oxo-4-aza-
-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-17. N-[1-fenil-2-(4-metil-fenil)etil]-4-metil-3-
-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-18. N-(1,1-difeniletıl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-19. N-(1,1-difeniletıl)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-20. N-(1-metil-1-feniletıl)-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-21. N-(1-metil-1-feniletıl)-4-metil-3-oxo-4-aza-
-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-23. N[1-metil-1-(2-tienil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;

- 2-24. N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-
-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-28. N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno, 17 β -carboxamida;
- 2-29. N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-4-metil-3-oxo-4-
-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-35. N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-
-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-36. N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-
-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-44. N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-47. N,N-difenil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carbo-hidrazida;
- 2-48. N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carbo-hidrazida;
- 2-52. N-[1-(2-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-
-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida;
- 2-60. N-[1-metil-1-(2-furil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;

- 3-1. N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-
-17 β -carboxamida;
- 3-2. N-(1,2-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-
-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-4. N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-
-17 β -carboxamida;
- 3-5. N-(difenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-5-
-ano-17 β -carboxamida;
- 3-16. N-[2-(4-metil-fenil)-1-feniletil]--3-oxo-4-
-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-17. N-[2-(4-metil-fenil)-1-feniletil]--4-metil-3-
-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-18. N-(1,1-difeniletil)-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-
-17 β -carboxamida;
- 3-19. N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-
-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-20. N-(1-metil-1-feniletil)-3-oxo-4-aza-androst-
-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-21. N-(1-metil-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-
-androst-5-eno-17 β -carboxamida;

4

- 3-23. N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-24. N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-28. N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-29. N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-35. N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-36. N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-45. N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxamida;
- 3-47. N,N-difneil-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carbo-hidrazida;
- 3-48. N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carbo-hidrazida;

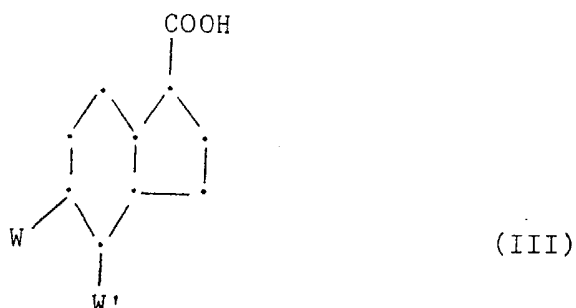
- 3-50. N-[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-
-androst-5-eno-17 / β -carboxamida;
- 3-53. N-[1-(2-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-
-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 / β -carboxamida; e
- 3-58. N-[1-metil-1-(2-furil)etil]-4-metil-3-oxo-4-
-aza-andróst-5-eno-17 / β -carboxamida.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem preparar-se utilizando um grande número de processos, que os entendidos na matéria bem conhecem, utilizados na preparação de compostos deste tipo. Por exemplo, em termos gerais, estes compostos podem preparar-se:

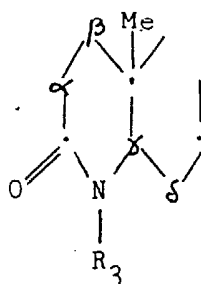
- (a) fazendo reagir um composto amino de fórmula geral



na qual R_1 e R_2 têm os significados definidos antes, com um derivado azasteróide de fórmula geral

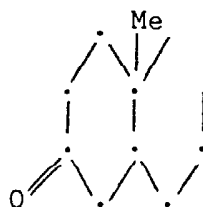


na qual W e W' considerados conjuntamente, representam,
um grupo de fórmula geral



(IV)

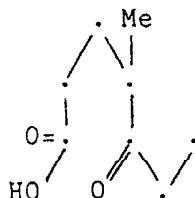
ou um grupo de fórmula geral



(IVa)

em que $\alpha - \beta$, $\gamma - \delta$ e R_3 têm os significados definidos
antes e Me representa um grupo metilo;

- (b) quando W e W' considerados conjuntamente, representam
um grupo de fórmula geral IVa definida antes, oxidando
o composto preparado no passo (a) para converter o refe
rido grupo em um outro de fórmula geral



(IVb)

e fazendo reagir o composto resultante com um outro de fórmula geral



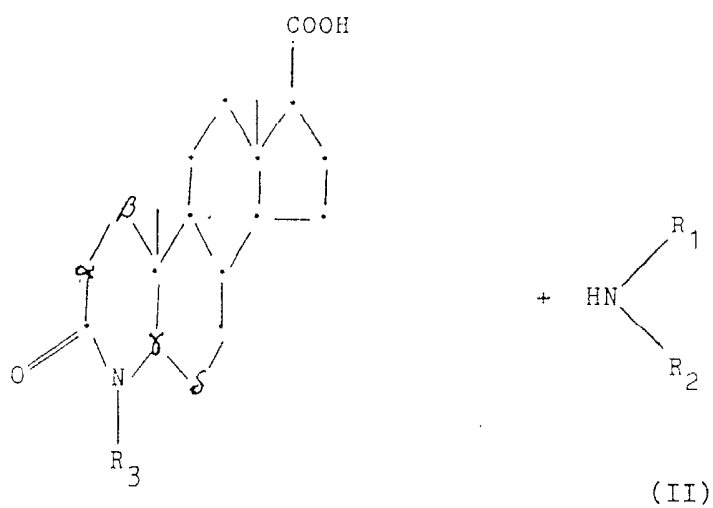
(V)

na qual R_3 tem o significado definido antes, para converter o grupo em um outro de fórmula geral IV definida antes;

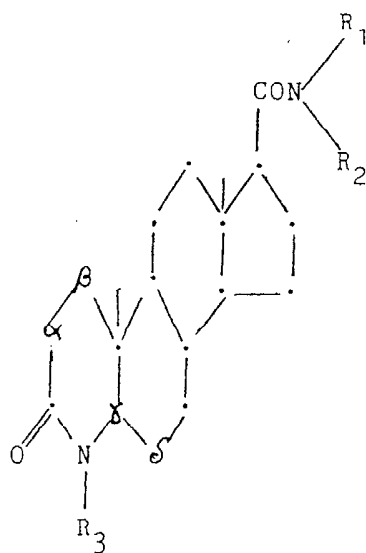
- (c) convertendo, eventualmente, um grupo representado pelo símbolo R_3 em um qualquer outro grupo similar;
- (d) convertendo, eventualmente, uma ligação simples carbono-carbono representada por $\alpha - \beta$ em uma ligação dupla carbono-carbono;
- (e) salificando ou esterificando, eventualmente, em qualquer um dos passos anteriores o composto obtido.

Mais pormenorizadamente, estas reações podem realizar-se do seguinte modo:

REACÇÃO A



(IIIA)



(I)

Nesta reacção prepara-se um composto de fórmula geral I fazendo reagir um derivado azasteróide de fórmula geral IIIA ou o seu derivado reactivo com um composto de fórmula geral II. Quando o composto de fórmula geral II comporta um ou mais grupos carboxilo, estes grupos carboxilo são de preferência protegidos antes da realização da reacção, utilizando grupos protectores e reagentes que os entendidos na matéria bem conhecem. Os exemplos de grupos protectores do radical carboxilo incluem grupos t-butilo, benzidril, 4-metil-benzidril e 4-metoxibenzidril. Esta reacção pode realizar-se utilizando qualquer método convencional utilizado na síntese de péptidos como, por exemplo, o método da azida, o método do éster activado, o método do anidrido de ácido misto ou o método da condensação.

A seguir a esta reacção, podem remover-se grupos protectores do radical carboxilo mediante métodos convenacionais, o que depende da natureza do grupo protector como, por exemplo, mediante tratamento do composto resultante com ácido no seio de um dissolvente inerte. Os exemplos de ácidos que se podem utilizar incluem ácidos halogenídricos como, por exemplo, o ácido clorídrico, o ácido bromídrico e o ácido iodídrico; e ácidos sulfónicos e carboxílicos orgânicos fortes como, por exemplo, o ácido trifluoroacético, o ácido tricloroacético ou o ácido trifluorometanossulfónico; destes ácidos preferem-se os ácidos orgânicos. Não exis-

te qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não exerça qualquer efeito prejudicial sobre a reacção nem sobre os reagentes envolvidos e desde que o mesmo possa dissolver os reagentes, pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados como, por exemplo, o cloreto de metileno ou o clorofórmio; e éteres arílicos, tais como o anisol ou o éter difenílico; ou uma mistura de dois quaisquer ou mais dos mesmos dissolventes, preferindo-se entre todos a mistura.

Esta reacção pode realizar-se num grande intervalo de temperaturas não constituindo na presente invenção o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar esta reacção a uma temperatura compreendida entre -20°C e 50°C , mais preferivelmente entre -10°C e um valor próximo da temperatura ambiente. O tempo necessário para a reacção pode também variar entre valores muito diferentes, dependendo de inúmeros factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período compreendido entre 30 minutos e 20 horas, de preferência entre 1 hora e 10 horas, será na generalidade suficiente.

O método da azida:

O método da azida pode realizar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral IIIA ou um seu éster com hidrazina no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, a dimetilformamida) a uma temperatura aproximadamente igual à temperatura ambiente para preparar a hidrazida de um amino-ácido que se pode depois converter na azida correspondente mediante reacção com um composto do ácido nitroso; seguidamente, faz-se reagir a azida resultante com um composto amino de fórmula geral II.

Os exemplos de compostos do ácido nitroso que se podem utilizar incluem: nitritos de um metal alcalino, tais como o nitrito de sódio e nitritos de alquilo, tais como o nitrito de isoamilo.

Esta reacção realiza-se de preferência na presença de um dissolvente inerte. Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver os reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: amidas, especialmente amidas de ácidos gordos como, por exemplo, a dimetilformamida ou a dimetilacetamida; sulfóxidos, tais como o dimetilsulfóxido; e pirrolidonas, tais como a N-metilpirrolidona. Os dois passos

deste método, na generalidade, realizam-se em uma única solução reaccional sem separar o composto intermédio. Estas reacções podem realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não sendo o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico para a presente invenção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção do primeiro passo a uma temperatura compreendida entre -50° e 0°C , e a reacção do segundo passo a uma temperatura compreendida entre -10° e $+10^{\circ}\text{C}$. O tempo necessário para realizar estas reacções podem também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, períodos compreendidos entre 5 minutos e 1 hora e entre 10 horas e 5 dias, serão na generalidade suficientes para o primeiro passo e o segundo passo, respectivamente.

O método do éster activo:

O método do éster activo pode realizar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral IIIA com um agente de esterificação para preparar um éster activo, e fazendo reagir depois o éster activo resultante com um composto amino de fórmula geral II.

Ambas as reacções se realizam de preferên-

cia no seio de um dissolvente inerte. Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver os reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como o cloroto de metileno ou o clorofórmio; éteres, tais como o éter etílico ou o tetra-hidrofurano; amidas, especialmente amidas de ácidos gordos, tais como a dimetilformamida ou a dimetilacetamida; e nitrilos, tais como o acetonitrilo.

Os agentes de esterificação apropriados que se podem utilizar nesta reacção incluem: compostos N-hidroxi, tais como N-hidroxiissuccinimida, o 1-hidroxi-benzotriazol e a N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida; e dissulfuretos, tais como o dissulfureto de dipiridilo. A reacção para preparar o éster activo realiza-se de preferência na presença de um agente de condensação, tal como a dicitclo-hexilcarbodiimida, o carbonilimidazol ou o trifenilfosfina.

Estas reacções podem realizar-se a temperaturas muito diferentes, não constituindo de acordo com a presente invenção o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico. Na generalidade, observou-se que é conveniente preparar o éster activo a uma temperatura compreen-

dida entre -10° e 80°C , e fazendo reagir o éster activo com o composto aminado a uma temperatura próxima da temperatura ambiente. O tempo necessário para realizar esta reacção também apresenta grandes variações, dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período de 30 minutos a 10 horas, será na generalidade suficiente.

O método do anidrido de ácido misto:

Prepara-se um anidrido de ácido misto de um composto de fórmula geral IIIA e faz-se reagir depois com um composto amino de fórmula geral II.

Esta reacção para a preparação de um anidrido de ácido misto pode realizar-se fazendo reagir um composto ácido de fórmula geral IIIA com um composto capaz de originar um anidrido de ácido misto, como, por exemplo, um halogeno carbonato de alquilo inferior $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como o clorocarbonato de etilo ou o clorocarbonato de isobutilo; um halogeneto de alcanóilo inferior tal como o cloreto de pivalóilo; um cianofosfato de alquilo inferior ou de diarilo, tal como o cianofosfato de dietilo ou o cianofosfato de difenilo. Esta reacção realiza-se na generalidade e de preferência no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, os hidrocarbonetos halogenados, uma amida ou um éter, anteriormente

referidos).

Esta reacção realiza-se na presença de uma amida orgânica, tal como a trietilamina ou a N-metilmorfolina.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não constituindo de acordo com a presente invenção o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -10° e 50°C . O tempo necessário para realizar esta reacção pode também apresentar grandes variações, o que depende de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período de 30 minutos a 20 horas, será na generalidade suficiente.

A reacção do anidrido de ácido misto assim preparado com a amina de fórmula geral II realiza-se de preferência, no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, uma amida ou um éter dos citados antes), na presença de uma amina orgânica também citada antes, a uma temperatura compreendida entre 0° e 80°C , condições que exigem, na generalidade, um período reaccional compreendido entre 1 a 24 horas.

Esta reacção pode também realizar-se, simultaneamente, um composto de fórmula geral IIIA, um compos-

to de fórmula geral II e um reagente capaz de originar um anidrido de ácido misto.

O método da condensação:

O método da condensação pode realizar-se fazendo reagir directamente um composto de fórmula geral IIIA com um composto amino de fórmula geral II, na presença de um agente de condensação, tal como a dicio-clo-hexilcarbo-diimida, o carbonildiimidazol ou iodeto de 1-metil-2-cloropiridínio/trietilamina. Esta reacção realiza-se de um modo similar ao da reacção já descrita para preparar o éster activo.

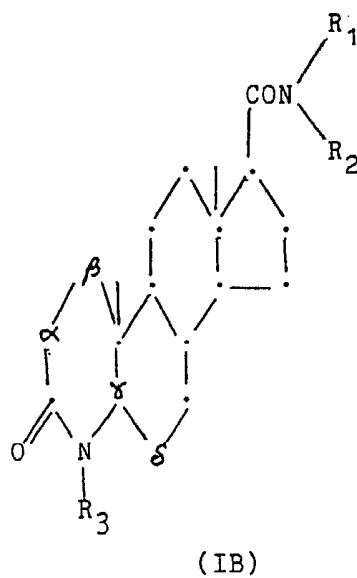
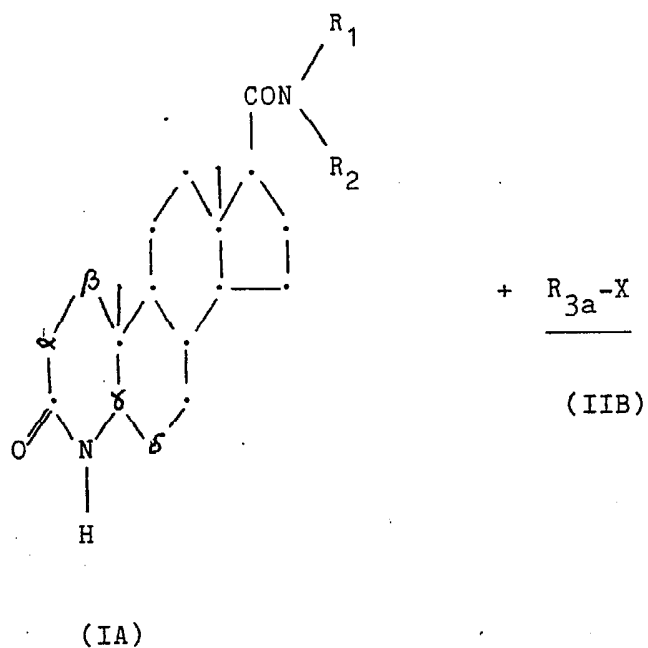
REACÇÃO B

Os compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um grupo definido pelo símbolo R_{3a} , significando R_{3a} um grupo alcenilo ou alquilo eventualmente substituído, tal como definido para o símbolo R_3 , isto é, compostos de fórmula geral IB, podem também ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio, isto é, um composto de fórmula geral IA, com um composto de fórmula geral



(IIB)

na qual R_{3a} tem o significado definido antes e X representa um átomo de halogênio, de preferência um átomo de cloro, bromo ou iodo:



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , X , $\alpha-\beta$ e $\gamma-\delta$ têm os significados definidos antes.

Esta reacção realiza-se na generalidade e de preferência no seio de um dissolvente inerte e na presença de uma base.

As bases apropriadas que se podem utilizar incluem: hidretos de metal alcalino, tais como o hidreto de sódio ou o hidreto de potássio; alcóxidos de um metal alcalino, tais como o metóxido de sódio, o etóxido de sódio ou o *t*-butóxido de potássio; hidroxidos de metal alcalino, tais como o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio; e carbonatos de metal alcalino, tais como o carbonato de lítio, o carbonato de sódio ou o carbonato de potássio; destes preferem-se os hidretos de metal alcalino.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver os reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: água; álcoois, tais como o metanol ou o etanol; éteres, tais como o éter etílico ou o tetra-hidrofurano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, o tolueno ou o xileno; hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como o cloreto de meti

leno ou o clorofórmio; cetonas, tais como a acetona ou a metiletilcetona; amidas, especialmente amidas de ácidos gordos, tais como a dimetilformamida, a dimetilacetamida ou a triamida do ácido hexametil-fosfórico; sulfóxidos, tais como o dimetilsulfóxido; e misturas de quaisquer dois ou mais destes dissolventes; entre todos preferem-se as amidas. Eventualmente, mediante a utilização de um dissolvente misto constituído por um dissolvente e água, pode realizar-se uma reacção bifásica na presença de um sal de amoníaco tal como o hidrossulfito de tetrabutylamónio.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas não constituindo de acordo com a presente invenção o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -50°C e 150°C , de preferência entre -10° e 100°C . O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período de 30 minutos a 24 horas, de preferência compreendido entre 1 hora e 10 horas, será na generalidade suficiente.

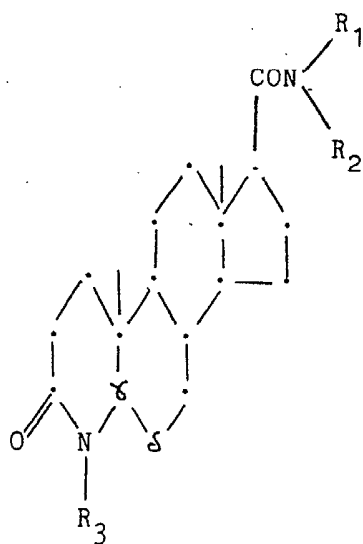
Os compostos iniciais de fórmula geral
IIIA são compostos conhecidos ou podem preparar-se utilizan

4

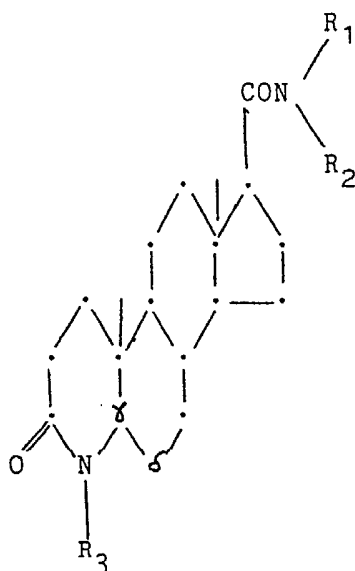
do um método conhecido como, por exemplo, o método descrito em J. Med. Chem., 27, (1984) 1690 ou J. Med. Chem., 29, (1986) 2298.

Os compostos iniciais de fórmula geral II são compostos conhecidos ou podem preparar-se de acordo com um método também conhecido como, por exemplo, o método descrito em Synthesis, (1976) 593; J. Org. Chem., 36 (1971) 305; Angew. Chem., 82 (1970), 138; Synthesis, 24 (1978); Synthetic Commun., 18 (1988) 777; Synthetic Commun., 18 (1988) 783; Organic Reaction, 3 (1946) 337; Org. Synthesis, 51, 48; Tetrahedron, 30 (1974) 2151; ou J. Org. Chem., 37 (1972) 188.

REACÇÃO C



(Ib)



(IC)

em que R_1 , R_2 , R_3 e $\gamma - \delta$ têm os significados definidos antes.

Nesta reacção prepara-se um composto de fórmula geral IC (que é um composto de fórmula geral I na qual a ligação 1,2 é uma ligação dupla) por desidrogenação de um composto de fórmula geral Ib na qual a ligação 1,2 é uma ligação simples, utilizando um qualquer dos 4 métodos seguintes.

(1) Desidrogenação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzo-quinona

A reacção de um composto de fórmula geral Ib com 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona pode reali-

zar-se no seio de um dissolvente inerte e na presença de um agente de sililação.

Os exemplos de agentes de sililação incluem:

amidas bis[trialquil(C_1-C_4)-silil]carboxílicas
como, por exemplo

N,O-bis(trimetil-silil)acetamida,

N,O-bis(trietil-silil)acetamida,

N,O-bis(tripropil-silil)acetamida,

N,O-bis(tributil-silil)acetamida,

N,O-bis(trimetil-silil)trifluoroacetamida,

N,O-bis(trietil-silil)trifluoroacetamida,

N,O-bis(tripropil-silil)trifluoroacetamida,

N,O-bis(tributil-silil)trifluoroacetamida,

N,O-bis(trimetil-silil)pentafluoropropionilamida,

N,O-bis(trietil-silil)pentafluoropropionilamida,

N,O-bis(tripropil-silil)pentafluoropropionilamida,

N,O-bis(tributil-silil)pentafluoropropionilamida,

N,O-bis(trimetil-silil)tricloroacetamida,

N,O-bis(trietil-silil)tricloroacetamida,

N,O-bis(tripropil-silil)tricloroacetamida e
N,O-bis(tributil-silil)tricloroacetamida,
de preferência

N,O-bis(trimetil-silil)trifluoroacetamida,
N,O-bis(trietil-silil)trifluoroacetamida,
N,O-bis(trimetil-silil)pentafluoropropionilamida,
e
N,O-bis(trietil-silil)pentafluoropropionilamida,
e preferivelmente

N,O-bis(trimetil-silil)trifluoroacetamida e
N,O-bis(trietil-silil)trifluoroacetamida.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver os reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres, tais como o éter etílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano; hidrocarbonetos que podem ser alifáticos ou aromáticos, tais como hexano, benzeno, tolueno, xileno ou ciclo-hexano; e hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono; des-

tes preferem-se os ésteres.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas muito diferentes, não constituindo, um factor crítico de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura da reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 150°C, de preferência entre a temperatura ambiente e 120°C. O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período compreendido entre 1 hora e 24 horas, de preferência entre 3 horas e 20 horas, será na generalidade suficiente.

(2) Desidrogenação com anidrido benzeno-selenínico

A oxidação de um composto de fórmula geral Ib pode realizar-se no seio de um dissolvente inerte e na presença de anidrido benzeno-selenínico.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver os reagentes, pelo menos parcialmente.

Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: hidrocarb^onetos aromáticos e hidrocarbonetos aromáticos halogenados, tais como benzeno, tolueno, xileno, clorobezeno ou diclorobenzeno; dialquilamidas, tais como a dimetilformamida ou a dimetilacetamida; e dialquilsulfóxidos, tais como o dimetilsulfóxido. Deste preferem-se os hidrocarbonetos aromáticos.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não constituindo um factor crítico de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura da reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 50° e 250°C, de preferência entre 100° e 200°C. O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a temperatura da reacção se realize nas condições reacionais preferidas citadas antes, um período compreendido entre 1 hora e 24 horas, de preferência entre 2 horas e 10 horas, será na generalidade suficiente.

(3) Dessulfinilação

Esta reacção realiza-se em três passos:

(i) Reacção de um composto Ib com um dissulfureto de diarilo

Esta reacção pode realizar-se no seio de

um dissolvente inerte e na presença de uma base.

Os exemplos de dissulfuretos de diarilo apropriados incluem o dissulfureto de difenilo, o dissulfureto de ditolilo, o dissulfureto de di-p-clorofenilo, o dissulfureto de di-p-metoxifenilo e o dissulfureto de dinaftilo, de preferência o dissulfureto de difenilo.

Os exemplos de bases apropriadas incluem dialquilamidetos de lítio, tais como diisopropilamideto de lítio, diciclo-hexilamideto de lítio e isopropilciclo-hexilamideto de lítio, de preferência diisopropilamideto de lítio.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres tais como o éter etílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano; e hidrocarbonetos que podem ser alifáticos ou aromáticos, tais como hexano, benzeno, tolueno, xileno ou ciclo-hexano. Destes preferem-se os éteres.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas não constituindo um factor crítico de acordo com a presente invenção o valor exacto da temperatura de reacção. Na generalidade, observou-se que é conve-

niente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -78° e 50°C , de preferência entre -30°C e a temperatura ambiente. O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura de reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições reaccionais preferidas citadas antes, um período compreendido entre 1 hora e 24 horas, de preferência entre 3 horas e 20 horas, será na generalidade suficiente.

(11) Oxidação de sulfureto

A reacção de oxidação do sulfureto preparado no passo (i) pode realizar-se no seio de um dissolvente inerte e na presença de um agente oxidante.

Os exemplos de agentes oxidantes apropriados incluem: perácidos, tais como ácido peracético, ácido perbenzóico, ácido pertoluico ou ácido m-cloroperbenzóico; per-halogenatos de metal alcalino, tais como perclorato de sódio, percloroeto de potássio, perbromato de sódio, periodato de lítio, periodato de sódio ou periodato de potássio. Destes, preferem-se o ácido perbenzóico, o ácido m-cloroperbenzóico, o periodato de sódio e o periodato de potássio.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo

não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes, pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou butanol; hidrocarbonetos, que podem ser alifáticos ou aromáticos, tais como hexano, benzeno, tolueno, xileno ou ciclo-hexano; e hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono. Destes preferem-se os álcoois.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não constituindo um factor crítico, de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura da reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -20° e 50°C , de preferência entre 0°C e a temperatura ambiente. O tempo necessário para realizar esta reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período de 1 hora a 24 horas, de preferência compreendido entre 3 horas e 20 horas, será na generalidade suficiente.

(iii) Dessulfinilação

Esta reacção pode realizar-se mediante

aquecimento do S-óxido preparado no passo (ii) no seio de um dissolvente inerte e na presença de uma base orgânica.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes, pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: hidrocarbonetos aromáticos e hidrocarbonetos aromáticos halogenados, tais como benzeno, tolueno, xileno ou clorobenzeno; dialquilamidas, tais como a dimetilformamida e a dimetilacetamida; e dialquilsulfóxidos, tais como o dimetilsulfóxido. Destes preferem-se os hidrocarbonetos aromáticos halogenados.

Os exemplos de bases são os mesmos apresentados no passo (4) (i), a seguir.

Esta reacção pode realizar-se num intervalo de temperaturas, não constituindo um factor crítico, de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura da reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 50° e 250°C, de preferência entre 100° e 200°C. O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo,

desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período de 1 hora a 24 horas, de preferência compreendido entre 3 horas e 20 horas, será na generalidade suficiente.

(4) Método do ácido des-bromídrico

Esta reacção realiza-se em quatro passos

(i) Reacção de um composto Tb com um halogeneto de oxalilo

Esta reacção realiza-se no seio de um dissolvente inerte e na presença de uma base orgânica.

Os exemplos de halogenetos de oxalilo apropriados incluem o cloreto de oxalilo e o brometo de oxalilo, de preferência o cloreto de oxalilo.

Os exemplos de bases orgânicas apropriadas incluem a trietilamina, a piridina, a 4-dimetilamino-piridina, o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) e o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), de preferência a trietilamina, a dietilamina ou a piridina.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que

seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes, pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres, tais como o éter etílico, o tetra-hidrofurfano ou o dioxano; hidrocarbonetos, que podem ser alifáticos ou aromáticos, tais como hexano, benzeno, tolueno, xileno ou ciclo-hexano; e hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como o cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono. Destes preferem-se os éteres.

Esta reacção realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não constituindo um factor crítico, de acordo com a presente invenção o valor exacto da temperatura de reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -20° e 100°C e a temperatura ambiente. O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura de reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período compreendido entre 30 minutos e 10 horas, de preferência entre 1 hora e 5 horas, será na generalidade suficiente.

(ii) Bromação do oxalato

A bromação do oxalato preparado no pas

so (i) pode realizar-se fazendo-o reagir com bromo no seio de um dissolvente inerte.

Não existe qualquer restrição especial quanto á natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes, pelo menos em certo grau. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres tais como éter etílico, tetra-hidrofurano ou dioxano; hidrocarbonetos, que podem ser alifáticos ou aromáticos, tais como hexano, benzeno, tolueno, xileno ou ciclo-hexano; e hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono. Destes preferem-se os hidrocarbonetos halogenados.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas não constituindo um factor crítico, de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura de reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -20°C e 50°C , de preferência entre 0°C e a temperatura ambiente. O tempo necessário para realizar esta reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura de reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período

de 30 minutos a 24 horas, de preferência de 1 hora a 10 horas, será na generalidade suficiente.

(iii) Desoxalilação

Esta reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente inerte na presença de etilenodiamina.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes, pelo menos em certo grau. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres, tais como éter etílico, tetra-hidrofurano ou dioxano; hidrocarbonetos, que podem ser alifáticos ou aromáticos, tais como hexano, benzeno, tolueno, xileno ou ciclo-hexano; e hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono. Destes preferem-se os éteres.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas não constituindo um factor crítico, de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura de reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0° e 200°C, de preferência entre a temperatura ambiente e 100°C. O tempo necessário para realizar

a reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura de reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período de 30 minutos a 24 horas, de preferência entre 1 hora a 10 horas, será na generalidade suficiente.

(iv) Desidrobromação

A desidrobromação do brometo preparado no passo (iii) pode realizar-se no seio de um dissolvente inerte e na presença de uma base orgânica.

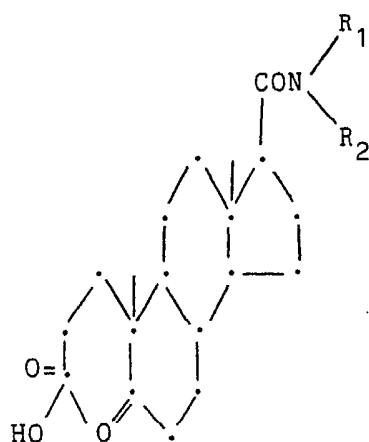
Os exemplos de bases orgânicas apropriadas incluem a trietilamina, a dietilamina, a piridina, a 4-dimetilamino-piridina, o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) e o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) de preferência o DBN ou o DBU.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes pelo menos em certo grau. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres tal como éter etílico, tetra-hidrofurano ou dioxano; hidrocarbonetos, que podem ser aromáticos ou alifáticos, tais como hexano, benzeno, tolueno, xileno ou ciclo-hexano; e hidrocarbonetos halogenados, especial-

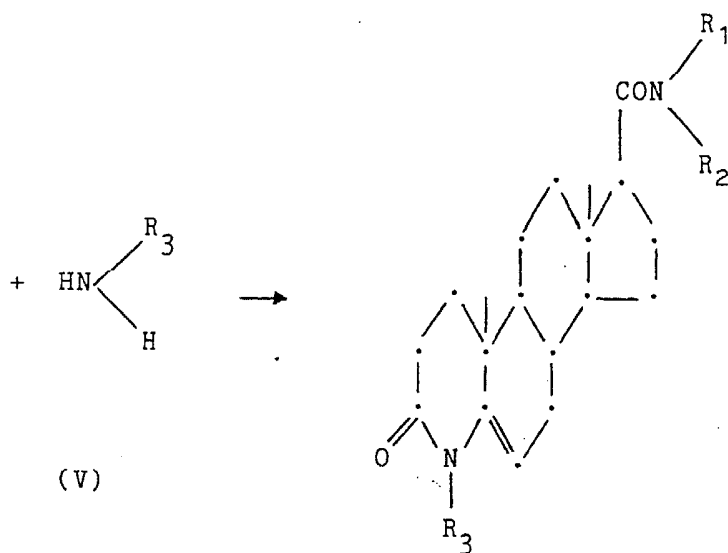
4

mente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono. Destes preferem-se os éteres ou os hidrocarbonetos.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não constituindo um factor crítico, de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura de reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -20° e 100°C , de preferência entre 0° e 50°C . O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de numerosos factores, principalmente da temperatura de reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período compreendido entre 30 minutos e 10 horas, de preferência entre 1 hora e 5 horas, será na generalidade suficiente.



(VI)



(ID)

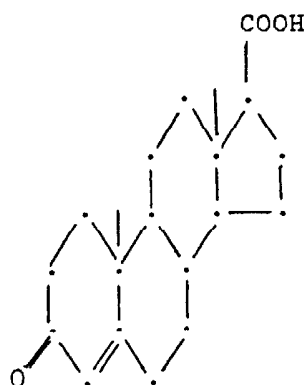
Os compostos de fórmula geral ID (são compostos de fórmula geral I na qual a ligação 5,6 é uma ligação dupla, podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral VI com um composto amino de fórmula geral V no seio de um dissolvente inerte.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes envolvidos e que seja capaz de dissolver esses mesmos reagentes, pelo menos em certo grau. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: glicóis, tais como etilenoglicol ou o propilenoglicol; dialquilamidas, tais como a dimetilformamida ou a dimetilacetamida; dialquilsulfóxidos, tais como o dimetilsulfóxido; e éteres tais como o éter etilenoglicol-

dimetílico, o éter etilenoglicol-dietílico, o éter propilenoglicol-dimetílico ou o éter propilenoglicol-dietílico. Destes preferem-se os glicóis.

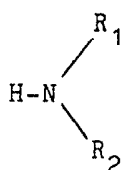
Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não constituindo um factor crítico, de acordo com a presente invenção, o valor exacto da temperatura de reacção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre -10° e 220°C , elevando de preferência a temperatura até aos valores compreendidos entre -10° e 150°C durante um período compreendido entre 2 horas e 5 horas e mantendo depois a mistura a uma temperatura compreendida entre 150° e 220°C durante 10 minutos a 2 horas, de preferência entre 15 minutos e 1 hora.

Os compostos iniciais de fórmula geral VI podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula



(VII)

[descrito em J. Med.Chem., 27 (1984) 1690 - 1701 e 29 (1986) 2298 - 2315] com um composto amino de fórmula geral



(II)

de um modo similar ao descrito na Reacção A, oxidando depois de um modo também similar ao descrito em J. Med. Chem., 27 (1984) 1690 - 1701 e 29 (1986) 2298 - 2315.

Após conclusão de cada passo de reacção, o composto pretendido proveniente desse passo pode separar-se da mistura mediante métodos convencionais. Por exemplo, uma técnica de separação apropriada consiste em neutralizar de um modo apropriado a mistura reaccional; remover a matéria insolúvel, quando presente, por filtração; eliminar o dissolvente por destilação; e, seguidamente, separar por filtração os cristais precipitados para se obter o composto pretendido; ou diluir a mistura reaccional com água; extrair com um dissolvente orgânico imiscível com água; remover o dissolvente por destilação para se obter o composto pretendido. Eventualmente, este composto pretendido pode ainda ser purificado por métodos convencionais, tais como a recristalização, a reprecipitação ou as diver-

sas técnicas cromatografias, especialmente a cromatografia em coluna.

Os compostos azasteróides de acordo com a presente invenção exibem uma capacidade acentuada para inibir a actividade da 5 α -redutase da testosterona e simultaneamente têm uma toxicidade baixa. Consequentemente, é de esperar que estes compostos sejam importantes no tratamento e profilaxia da hipertrofia prostática.

Com este objectivo, estes compostos podem eventualmente, utilizar-se em mistura com outros compostos activos e/ou veículos, diluentes, adjuvantes e/ou excipientes comuns, de modo a obterem-se composições farmacêuticas. Alternativamente, os mesmos compostos podem ser administrados individualmente. A forma da composição farmacêutica dependerá, evidentemente, da via de administração escolhida, mas, para administração oral, estes compostos podem, por exemplo, apresentar-se sob a forma de pós, grânulos, xaropes, comprimidos ou cápsulas; para administração parentérica podem apresentar-se sob a forma de injeções, supositórios ou inalações. Estas composições farmacêuticas podem ser preparadas por técnicas convencionais mediante adição de aditivos, tais como veículos, aglutinantes, desagregantes, lubrificantes, estabilizantes e agentes de correção. Embora a dose possa variar de acordo com os sintomas e idade do doente, a natureza e gravidade da doença ou a perturbação e a via de administração, no caso de administração oral a um ser humano

adulto, estes compostos, podem, na generalidade, ser administrados em doses diárias compreendidas entre 1 e 1000 mg. Estes compostos podem ser administrados em doses únicas ou em doses múltiplas, por exemplo duas ou três vezes por dia.

A preparação dos compostos de acordo com a presente invenção encontra-se ainda ilustrada nos exemplos seguintes que não apresentam caracter limitativo, enquanto a preparação de certos compostos iniciais utilizados nesses exemplos se encontra exemplificada nas preparações subsequentes.

EXEMPLO 1

N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -
-carboxamida

Respeitando a ordem indicada, a 5 ml de cloreto de metileno anidro, adicionaram-se 100 mg de ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico, 100 μ l de difenil-metilamina, 75 μ l de cianofosfato de dietilo e 100 μ l de trietilamina, e deixou-se a solução reaccional durante toda a noite, com agitação à temperatura ambiente. Diluiu-se depois com 100 ml de cloreto de metileno, lavou-se com uma solução aquosa 1N de ácido clorídrico, água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem indicada, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e condensou-se por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo re-

sultante por cromatografia em coluna através de 15 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando desde 1:9 até 1:1 em volume, deu 137 mg do composto do título.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 (3H, singleto);
0,90 (3H, singleto);
0,70 - 2,00 (15H, multipleteo);
2,15 - 2,30 (3H, multipleteo);
2,37 - 2,47 (2H, multipleteo);
3,03 (1H, duplete de dupletos, $J = 10 \text{ \& } 5 \text{ Hz}$);
5,46 (1H, largo);
5,88 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
6,28 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
7,20 - 7,38 (10H, multipleteo).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3288, 2935, 2868, 1664, 1521, 1493,
1448, 1226, 733, 698.

4.

EXEMPLO 2

N-(1,1-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando
-17 β -carboxamida

Em 5 ml de acetonitrilo anidro dissolve-ram-se 150 mg de ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxilo, 250 μ l de 1,1-difeniletilamina, 150 mg de iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio e 150 μ l de trietilamina e aqueceu-se a solução durante 3 horas sob refluxo. Decorrido este tempo, diluiu-se a solução reaccional com 100 ml de cloreto de metileno, lavou-se uma solução aquosa 1N de ácido clorídrico, água, uma solução aquosa de bissulfato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando esta ordem, e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Eliminou-se o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de 15 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando desde 1:9 até 1:1 em volume, deu 165 mg do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singleto);

0,90 (3H, singleto);

2,20 (3H, singleto);
0,70 - 2,25 (17H, multiplete);
2,35 - 2,50 (3H, multiplete);
3,05 (1H, duplete de dupletos, $J = 10 \text{ \& } 5 \text{ Hz}$);
5,44 (1H, largo);
5,98 (1H, largo);
7,20 - 7,40 (10 H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3300, 2937, 2869, 1665, 1491, 1446,
1360, 1226, 762, 699.

EXEMPLO 3

N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -
- carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 91 % utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1 fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e 1,2-difeniletilamina.

4

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,48 & 0,50 (total 3H, cada singleto);
0,88 & 0,89 (total 3H, cada singleto);
0,7 - 2,2 (18H, multipleteo);
2,35 - 2,47 (2H, multipleteo);
2,97 - 3,30 (3H, multipleteo);
5,20 - 5,60 (3H, multipleteo);
7,02 - 7,37 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

3300, 2935, 1664, 1525, 1495, 1358,
1307, 1227, 755, 698.

EXEMPLO 4

N,N-dibenzil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -
-carboxamida

O composto de título foi preparado com um rendimento de 79 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e N,N-dibenzilamina.

4.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,89 (3H, singleto);
0,91 (3H, singleto);
0,7 - 1,9 (17H, multipleteo);
2,3 - 2,5 (2H, multipleteo);
2,73 (1H, tripleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
3,03 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 10 \text{ \& } 5 \text{ Hz}$);
3,73 (1H, dupleteo, $J = 15 \text{ hz}$);
4,16 (1H, dupleteo, $J = 16 \text{ Hz}$);
4,91 (1H, dupleteo, $J = 16 \text{ Hz}$);
5,40 (1H, largo);
5,45 (1H, dupleteo, $J = 15 \text{ hz}$);
7,20 - 7,32 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3196, 2933, 1669, 1633, 1444, 1359, 1306,
1218, 755, 703.

EXEMPLO 5

N-(2,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com

um rendimento de 81 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e 2,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,54 (3H, singleto);
0,88 (3H, singleto);
0,63 - 2,20 (17H, multipleteo);
2,36 - 2,54 (2H, multipleteo);
3,00 (1H, duplete de dupletos, J = 11 & 5 Hz);
3,48 (1H, duplete, J = 5 Hz);
3,74 (1H, duplete duplo de dupletos,
J = 15, 10 & 5 Hz);
4,07 (1H, duplete duplo de dupletos,
J = 15, 10 & 5 Hz);
4,21 (1H, triplete, J = 10 Hz);
5,20 (1H, largo, triplete, J = 5Hz);
5,42 (1H, largo);
7,18 - 7,37 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3282, 3189, 2934, 1494, 1449, 1357, 1229,
735, 701.

EXEMPLO 6

N-(3,3-difenil-propil)-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 95%, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza,5 α -androstano-17 β -carboxílico e 3,3-difenil-propilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,66 (3H, singleto);

0,90 (3H, singleto);

0,70 - 2,20 (18H, multipleteo);

2,22 - 2,34 (2H, multipleteo);

2,36 - 2,47 (2H, multipleteo);

3,05 (1H, duplete de dupletos, J = 10 & 5 Hz);

3,25 (2H, multipleteo);

3,96 (1H, tripleteo, J = 8Hz);

5,20 (1H, tripleteo largo, J = 6 Hz);

5,47 (1H, largo);

7,13 - 7,35 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹;

3305, 2935, 2869, 1662, 1532, 1449,
1359, 1307, 1227, 750, 701.

EXEMPLO 7

N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 54 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e difenilmetilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,69 (3H, singleto);
0,97 (3H, singleto);
0,80 - 2,30 (16H, multiplete);
3,31 (1H, tripleto, J = 10 Hz);
5,30 (1H, largo);
5,80 (1H, duplete, J = 9 Hz);
5,89 (1H, duplete, J = 8 Hz);
6,28 (1H, duplete, J = 8 Hz);

6,77 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);

7,10 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2935, 1676, 1600, 1518, 1493,
1448, 698.

EXEMPLO 8

N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androsta-1-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 87 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androsta-1-eno-17 β -carboxílico e 1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,47 & 0,51 (total 3H, cada singuleto);

0,90 - 2,20 (16H, multiplete);

2,95 - 3,20 (2H, multiplete);

3,30 (1H, triplete, $J = 9$ Hz);

5,10 - 5,40 (2H, multiplete);

5,49 & 5,58 (total 1H, cada duplete,
 $J = 8$ Hz);

5,80 (1H, multipeto);

6,78 (1H, multipeto);

7,00 - 7,40 (10H, multipeto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

2968, 2937, 1675, 1601, 1525, 1495,
1452, 816, 698.

EXEMPLO 9

N,N-dibenzil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 58 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e N,N-dibenzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,90 (3H, singuleto);

0,99 (3H, singuleto);

0,90 - 1,95 (14H, multipeto);

2,40 (1H, quarteto, $J = 10 \text{ Hz}$);

2,76 (1H, triplete, $J = 9 \text{ Hz}$);

3,30 (1H, tripleto, $J = 9$ Hz);
3,77 (1H, dupleto, $J = 14$ Hz);
4,18 (1H, dupleto, $J = 16$ Hz);
4,90 (1H, dupleto, $J = 16$ Hz);
5,29 (1H, largo);
5,45 (1H, dupleto, $J = 14$ Hz);
5,80 (1H, dupleto, $J = 10$ Hz);
6,74 (1H, dupleto, $J = 10$ Hz);
7,00 - 7,40 (10 H, multipleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2938, 1682, 1636, 1444, 1423, 699.

EXEMPLO 10

N-(2,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 90 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 2,2-difeniletilamina.

4

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,56 (3H, singuleto);
0,95 (3H, singuleto);
0,80 - 2,20 (16H, multipleteo);
3,29 (1H, tripleto, $J = 9 \text{ Hz}$);
3,74 (1H, multipleteo);
4,08 (1H, multipleteo);
4,21 (1H, tripleto, $J = 8 \text{ Hz}$);
5,21 (1H, tripleto largo);
5,31 (1H, largo);
5,80 (1H, dupleteo, $J = 10 \text{ Hz}$);
6,76 (1H, dupleteo, $J = 10 \text{ Hz}$);
7,10 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3296, 2933, 1675, 1600, 1517, 1494,
1450, 1226, 816, 700.

EXEMPLO 11

N-(difenil-metil)-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com

um rendimento de 59 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e a difenil-metilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,71 (3H, singuleto);
1,10 (3H, singuleto);
1,00 - 2,00 (16H, multiplete);
2,40 - 2,55 (2H, multiplete);
4,79 (1H, multiplete);
5,89 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
6,28 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
7,16 (1H, largo);
7,18 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

1661, 1485, 1400, 700.

EXEMPLO 12

N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com

4.

um rendimento de 68 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,50 & 0,53 (total 3H, cada singuleto);
1,07 & 1,09 (total 3H, cada singuleto);
1,00 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,40 - 2,60 (2H, multipleteo);
2,98 - 3,22 (2H, multipleteo);
4,78 (1H, multipleteo);
5,23 - 5,40 (1H, multipleteo);
5,50 & 5,60 (total 1H, cada dupleteo, J = 9 Hz);
7,00 - 7,40 (11H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3186, 2942, 1662, 1604, 1492, 1386,
1221, 758, 699.

EXEMPLO 13

N,N-dibenzil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com

um rendimento de 71 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e N,N-dibenzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,93 (3H, singuleto);
1,12 (3H, singuleto);
1,00 - 2,50 (17H, multipleteo);
2,76 (1H, tripleteo, $J = 9 \text{ Hz}$);
3,75 (1H, dupleteo, $J = 14 \text{ Hz}$);
4,17 (1H, dupleteo, $J = 16 \text{ Hz}$);
4,79 (1H, multipleteo);
4,92 (1H, dupleteo, $J = 16 \text{ Hz}$);
5,46 (1H, dupleteo, $J = 14 \text{ Hz}$);
7,00 - 7,45 (11H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3200, 2936, 1729, 1664, 1360, 1193,
1182, 1155.

EXEMPLO 14

N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com

4

um rendimento de 12 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e 1,1-dimetil-2-feniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);
0,90 (3H, singuleto);
1,27 (3H, singuleto);
1,43 (3H, singuleto);
0,75 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,37 - 2,50 (2H, multipleteo);
2,83 (1H, dupleteo, $J = 13\text{Hz}$);
3,05 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 10 \text{ \& } 5 \text{ Hz}$);
3,20 (1H, dupleteo, $J = 13 \text{ Hz}$);
4,95 (1H, largo);
5,53 (1H, largo);
7,10 - 7,35 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

2937, 2869, 1666, 1502, 1452, 1385,
1360, 1307, 1229, 727, 702.

EXEMPLO 15

N-(1-1-dimetil-2-feniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 48.%, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 1,1-dimetil-2-feniletil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);
0,96 (3H, singuleto);
1,27 (3H, singuleto);
1,44 (3H, singuleto);
0,90 - 2,25 (16H, multipleteo);
2,82 (1H, duplete, J = 13 Hz);
3,20 (1H, duplete, J = 13 hz);
3,32 (1H, triplete, J = 9 Hz);
4,97 (1H, largo);
5,40 (1H, largo);

4.

5,80 (1H, duplete de dupletos, $J = 10 \text{ \& } 1 \text{ Hz}$);

6,77 (1H, duplete, $J = 10 \text{ Hz}$);

7,10 - 7,35 (5H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

2968, 2933, 1678, 1600, 1503,

1452, 1362, 702.

EXEMPLO 16

N-benzil-N-isopropil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 70 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e N-benzil-N-isopropilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,70 - 2,90 (32H, multiplete);

3,02 (1H, multiplete);

4,20 & 4,29 (total 1H, cada duplete, $J =$
 $= 15 \text{ \& } 17 \text{ Hz}$);

4.

4,40 & 4,96 (total 1H, cada septeto, $J = 7\text{Hz}$);
4,82 & 4,84 (total 1H, cada duplete, $J = 17$ &
15 Hz);
5,40 (1H, largo);
7,10 - 7,40 (5H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

2970, 2937, 1668, 1640, 1451, 1418,
1388, 1360, 1307, 732.

EXEMPLO 17

N-benzil-N-isopropil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 40 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir o ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e N-benzil-N-isopropilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 - 2,40 (27H, multiplete);
2,48 & 2,84 (total 1H, cada triplete, $J = 9$ Hz);

3,23 - 3,40 (1H, multipleteo);

4,22 & 4,30 (total 1H, cada dupleteo, J =
= 15 & 17 Hz);

4,40 & 4,95 (total 1H, cada septeto,
J = 7Hz);

4,80 & 4,83 (total 1H, cada dupleteo,
J = 17 & 15 Hz);

5,30 (1H, largo);

5,80 (1H, multipleteo);

6,75 & 6,78 (total 1H, cada dupleteo,
J = 9 Hz);

7,10 - 7,40 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3197, 2971, 2934, 1681, 1636, 1602,
1450, 1417, 1366, 1180, 817, 697.

EXEMPLO 18

N-(1,1-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado
com um rendimento de 32 %, utilizando uma técnica similar à

4.

descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-
-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 1,1-difeniletil-
amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);
0,98 (3H, singuleto);
0,90 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,20 (3H, singuleto);
3,33 (1H, tripleteo, J = 9 Hz);
5,32 (1H, largo);
5,80 (1H, dupleteo, J = 10 Hz);
5,98 (1H, singuleto);
6,78 (1H, dupleteo, J = 10 Hz);
7,10 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹

2968, 2935, 1678, 1600, 1491, 1446, 1365,
761, 699.

EXEMPLO 19

N-(1,1-difeniletil)-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 55 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 1,1-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,73 (3H, singuleto);
1,11 (3H, singuleto);
1,00 - 2,30 (16H, multiplete);
2,20 (3H, singuleto);
2,40 - 2,55 (2H, multiplete);
4,80 (1H, multiplete);
5,98 (1H, largo);
7,10 - 7,40 (11H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1}

2943, 1681, 1667, 1487, 1447,
1386, 699.

EXEMPLO 20

N-(difenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

Em 4 ml de dimetilformamida anidra dissolveram-se 300 mg de N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida (preparada de acordo com a técnica descrita no Exemplo 1) e adicionaram-se à solução resultante 40 mg de hidreto de sódio (sob a forma de uma suspensão a 55 % (p/p) de hidreto de sódio em parafina líquida). Agitou-se depois a solução resultante durante 30 minutos à temperatura ambiente e adicionou-se depois, gota a gota, 0,5 ml de iodeto de metilo, à temperatura ambiente. Agitou-se depois a mistura durante 2 horas à temperatura de 70°C. Decorrido este tempo, diluiu-se a solução reaccional com 200 ml de éter etílico, lavou-se três vezes com água e depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de 15 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando entre 1:20 e 1:4, em volume, deu 106 mg do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);

C.

0,88 (3H, singuleto);
0,70 - 2,50 (20H, multipleteo);
2,93 (3H, singuleto);
3,02 (1H, dupleteo de dupletos, J = 12 & 2 Hz);
5,88 (1H, dupleteo, J = 8 Hz);
6,29 (1H, dupleteo, J = 8 Hz);
7,10 - 7,45 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

3296, 2937, 1665, 1619, 1528, 1493,
1446, 1397, 1304, 1218, 699.

EXEMPLO 21

N-(difenil-metil)-4-etil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstano-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 87 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 20, fazendo reagir N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxamida (preparada de acordo com a técnica descrita no Exemplo 1) e iodeto de metilo.

4.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
0,88 (3H, singuleto);
1,05 (3H, tripleto, $J = 8 \text{ Hz}$);
0,60 - 2,50 (20H, multipleteo);
3,08 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 11 \text{ \& } 2 \text{ Hz}$);
3,25 (1H, multipleteo);
3,74 (1H, multipleteo);
5,88 (1H, dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
6,28 (1H, dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
7,10 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3292, 2936, 1671, 1619, 1530, 1447,
1224, 698.

EXEMPLO 22

N-(difetil-metil)-4-alil-3-oxo-4-aza-5 α -andros-
tano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 47 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 20, fazendo reagir N-(difetil-metil)-3-oxo

-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida (preparada de acordo com a técnica descrita no Exemplo 1) e brometo de alilo.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);
0,90 (3H, singuleto);
0,70 - 2,40 (18H, multiplete);
3,11 (1H, duplete de dupletos, $J = 10$ & 3 Hz);
3,80 (1H, duplete de dupletos, $J = 16$ & 5 Hz);
4,43 (1H, multiplete);
5,08 (1H, multiplete);
5,12 (1H, multiplete);
5,76 (1H, multiplete);
5,87 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);
6,28 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);
7,15 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

3304, 2936, 1667, 1647, 1624, 1531,
1444, 1223, 698.

EXEMPLO 23

N-(difenil-metil)-4-benzil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 55 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 20, fazendo reagir N-(difneil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida (preparada de acordo com a técnica descrita no Exemplo 1) e brometo de benzilo.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ_{ppm} :

0,65 (3H, singüeto);
0,93 (3H, singuleto);
0,70 - 2,30 (18H, multipleteo);
2,55 - 2,65 (2H, multipleteo);
3,10 (1H, dupleteo de dupletos, J = 11 & 3 Hz);
4,45 (1H, dupleteo, J = 16 Hz);
5,03 (1H, dupleteo, J = 16 Hz);
5,85 (1H, dupleteo, J = 9 Hz);
6,27 (1H, dupleteo, J = 9 Hz);
7,10 - 7,40 (15H, multipleteo).



Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

3310, 3027, 2941, 1643, 1519, 1494,
1451, 1409, 1304, 1226, 699.

EXEMPLO 24

N-(difenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17/ β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 83 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exmeplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17/ β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e difenil-metil-amina.

Espectro de Ressonância magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,69 (3H, singuleto);

0,92 (3H, singuleto);

0,80 - 2,30 (16H, multiplete);

2,95 (3H, singuleto);

3,35 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 4 Hz);

5,88 (1H, duplete, J = 8 Hz);

6,28 (1H, duplete, J = 8 Hz);

6,67 (1H, duplete, J = 10 Hz);

7,20 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

2966, 2940, 1663, 1602, 1519, 1494,
1448, 1394, 1221, 698.

EXEMPLO 25

N-(difenil-metil)4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 82 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e difenil-metilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);

1,05 (3H, singuleto);

0,80 - 2,35 (16H, multiplete);

2,45 - 2,57 (2H, multiplete);

3,12 (3H, singuleto);

5,04 (1H, multiplete);

5,89 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);

6,29 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);

7,10 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3314, 2944, 1669, 1642, 1627, 1524,
1494, 1385, 1124, 1050, 699.

EXEMPLO 26

N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 65 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e 1,1-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);

0,90 (3H, singuleto);

0,70 - 2,30 (18H, multiplete);

2,20 (3H, multiplete);

2,48 (2H, multiplete);
2,94 (3H, singuleto);
3,04 (1H, duplete de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 4 \text{ Hz}$);
5,97 (1H, largo);
7,20 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

2940, 2872, 1681, 1643, 1492, 1446,
1392, 1228, 762, 699.

EXEMPLO 27

N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17/ β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 44 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17/ β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 1,1-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);

4

0,93 (3H, singuleto);
0,90 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,20 (3H, singuleto);
2,96 (3H, singuleto);
3,35 (1H, dupleteo de dupletos,
J = 13 & 4 Hz);
5,90 (1H, dupleteo, J = 10 Hz);
5,98 (1H, largo);
6,69 (1H, dupleteo, J = 10 Hz);
7,20 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

2940, 1663, 1604, 1492, 1446, 699.

EXEMPLO 28

N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 61 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 5) e 1,1-difeniletilamina.



Espectro de Ressonância magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,73 (3H, singuleto);
1,06 (3H, singuleto);
1,00 - 2,35 (16H, multiplete);
2,20 (3H, singuleto);
3,13 (3H, singuleto);
5,04 (1H, multiplete);
5,98 (1H, largo);
7,20 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$

2966, 2943, 1670, 1641, 1492,
1447, 1388, 1324, 1241, 699.

EXEMPLO 29

N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5-andro α stano-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 75 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -andro α stano-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 2) e 1,2-

-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,46 & 0,50 (total 3H, cada singuleto);
0,85 & 0,86 (total 3H, cada singuleto);
0,60 - 2,50 (2OH, multipleteo);
2,91 (3H, singuleto);
2,85 - 3,20 (3H, multipleteo);
5,26 - 5,33 (total 1H, cada dupleteo de dupleteos, $J = 8 \text{ \& } 7 \text{ Hz}$);
5,47 & 5,57 (total 1H, cada dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
7,00 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3314, 2937, 2870, 1644, 1529, 1453,
1393, 1305, 1228, 699.

EXEMPLO 30

N-(1,2-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5- α -androst-1-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 78 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-

4

-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,48 & 0,52 (total 3H, cada singuleto);
0,90 & 0,91 (total 3H, cada singuleto);
0,80 - 2,20 (16H, multipleteo);
2,95 (3H, singuleto);
2,90 - 3,24 (2H, multipleteo);
3,33 (1H, dupleteo, $J = 13 \text{ Hz}$);
5,27 & 5,34 (total 1H, cada dupleteo de dupletos, $J = 8 \text{ \& } 7 \text{ Hz}$);
5,48 & 5,58 (total 1H, cada dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
5,87 & 5,89 (total 1H, cada dupleteo, $J = 10\text{Hz}$);
6,67 & 6,69 (total 1H, cada dupleteo, $J = 10\text{Hz}$);
7,00 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro da Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3320, 2939, 1659, 1602, 1526, 1226, 699.

EXEMPLO 31

N-(1,2-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 78 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e 1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,49 & 0,53 (total 3H, cada singuleto);
1,02 & 1,03 (total 3H, cada singuleto);
0,85 - 2,63 (18H, multipleteo);
3,12 (3H, singuleto);
2,95 - 3,25 (2H, multipleteo);
5,02 (1H, multipleteo);
5,27 & 5,34 (total 1H, cada dupleteo de dupletos,
J = 8 & 7 Hz);
5,50 & 5,59 (total 1H, cada dupleteo, J = 8 Hz);
7,00 - 7,38 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2944, 2871; 1669, 1642, 1524, 1495, 1453,
1387, 1243, 699.

EXEMPLO 32

N-[(S)-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 96 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e (S)-1,2-difeniletilamina,

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,50 (3H, singuleto);
0,87 (3H, singuleto);
0,70 - 3,20 (23H, multiplete);
5,26 (1H, quarteto, J = 5 Hz);
5,47 (1H, largo);
5,58 (1H, duplete, J = 5 Hz);
7,00 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

2938, 2872, 1663, 1497, 1453, 1360, 1308,
1230, 699.

EXEMPLO 33

N-[(R)-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 83 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e (R)-1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,46 (3H, singuleto);
0,88 (3H, singuleto);
0,65 - 3,30 (23H, multiplete);
5,33 (1H, quarteto, J = 5 hz);
5,48 (1H, duplete, J = 5Hz);
6,80 (1H, largo);
7,10 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3218, 2935, 1663, 1494, 1453, 1361, 1305,
1229, 1121, 704.

EXEMPLO 34

N,N-dibenzil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 80 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e N,N-dibenzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,89 (6H, singuleto);
0,65 - 2,50 (19H, multipleteo);
2,75 (1H, tripleteo, J = 10 Hz);
2,72 (3H, singuleto);
3,00 (1H, dupleteo de dupletos, J = 13 & 4 Hz);
3,75 81H, dupleteo, J = 15Hz);
4,15 (1H, dupleteo, J = 16 hz);
4,91 (1H, dupleteo, J = 16Hz);
5,46 (1H, dupleteo, J = 15Hz);
7,07 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹

2941, 2872, 1642, 1494, 1451, 1417, 1389,
1305, 1215, 735, 700



EXEMPLO 35

N,N-dibenzil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 68 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e N,N-dibenzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm;

0,90 (3H, singuleto);

0,94 (3H, singuleto);

0,80 - 2,20 (15H, multiplete);

2,75 (1H, duplete, J = 9 Hz);

2,95 (3H, singuleto);

3,31 (1H, duplete de dupletos, J = 12 & 4 Hz);

3,75 (1H, duplete, J = 13 Hz);

4,18 (1H, duplete, J = 15 Hz);

4,19 (1H, duplete, J = 15 Hz);

5,45 (1H, duplete, J = 13Hz);

5,82 (1H, duplete, J = 10Hz);

6,64 (1H, duplete, $J = 10$ hz);

7,06 - 7,43 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho(KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

2940, 1664, 1641, 1606, 1494, 1424,
1217, 820, 735, 698.

EXEMPLO 36

N,N-dibenzil-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 74 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e N,N-dibenzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,92 (3H, singuleto);

1,06 (3H, singuleto);

1,00 - 2,60 (17H, multiplete);

2,77 (1H, triplete, $J = 9$ hz);

3,11 (3H, singuleto);

4.

3,75 (1H, duplete, J = 13 Hz);
4,18 (1H, duplete, J = 15 Hz);
4,94 (1H, duplete, J = 15 Hz);
5,03 (1H, multiplete);
5,47 (1H, duplete, J = 13 Hz);
7,07 - 7,43 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

2967, 2902, 1666, 1641, 1411, 1201,
1054, 732, 697.

EXEMPLO 37

N-(1-metil-1-feniletil)3-oxo-4-aza-5 α -androstando-
-17 β -carboxamida

Respeitando a ordem indicada a 30 ml de tolueno anidro adicionaram-se 5,00 g de ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico, 8,00 g de trifetil fosfina e 7,00 g de dissulfureto de 2,2'-dipiridilo. Deixou-se depois a solução reaccional durante toda a noite à temperatura ambiente, com agitação após o que se purificou por cromatografia em coluna através de 100 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando entre 1:9 e 1:1, em volume, deu 5,96 g do 2-piridiltio éster do ácido 3-oxo-4-aza-5 α -

-androsta-17 β -carboxílico.

Respeitando a ordem citada, a 5 ml de tetra-hidrofurano anidro adicionaram-se 150 mg do 2-piridiltioéster preparado de acordo com a técnica antes descrita e 500 mg de 1-metil-1-feniletilamina. Seguidamente deixou-se a solução reaccional à temperatura ambiente durante 3 dias, com agitação. Decorrido este tempo, diluiu-se a solução com 100 ml de cloreto de metileno, lavou-se com uma solução aquosa 1N de ácido clorídrico, água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de 15 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando entre 1:9 e 1:1 em volume, deu 112 mg do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);

0,90 (3H, singuleto);

0,70 - 2,20 (18H, multiplete);

1,70 (3H, singuleto);

1,72 (3H, singuleto);

2,35 - 2,50 (2H, multipleteo);
3,06 (1H, duplete de dupletos, $J = 12 \text{ \& } 5 \text{ Hz}$);
5,52 (1H, largo);
5,60 (1H, largo);
7,20 - 7,45 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

2938, 2919, 1699, 1672, 1495, 1447,
1361, 1308, 1257, 1233, 697.

EXEMPLO 38

N-(1-metil-1-feniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 70 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 1-metil-feniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,69 (3H, singuleto);
0,98 (3H, singuleto);
0,90 - 2,25 (16H, multipleteo);
1,71 (3H, singuleto);

1,73 (3H, singuleto);
3,33 (1H, tripleto, J = 8Hz);
5,53 (1H, largo);
5,69 (1H, largo);
5,84 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,81 (1H, duplete, J = 10 Hz);
7,20 - 7,45 (5H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

2969, 2937, 1672, 1598, 1494, 1446,
1254, 821, 761, 696.

EXEMPLO 39

N-(1-metil-1-feniletil)-3-oxo-4-azaandrost-5-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 68 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxílico e 1-metil-1-feniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,71 (3H, singuleto);
1,11 (3H, singuleto);

4

1,00 - 2,60 (18H, multiplete);
1,71 (3H, singuleto);
1,73 (3H, singuleto);
4,83 (1H, multiplete);
5,52 (1H, largo),
7,20 - 7,50 (6H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2969, 2940, 2907, 1707, 1673, 1495;
1448, 1386, 1225, 761, 697.

EXEMPLO 40

N-(1-metil-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-
-aza-5 α -androst-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 82 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxamida (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e 1-metil-1-fenil etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,69 (3H, singuleto);
0,89 (3H, singuleto),
0,70 - 2,20 (18H, multiplete);

1,70 (3H, singuleto);
1,73 (3H, singuleto);
2,47 (2H, multipleteo);
2,94 (3H, singuleto);
3,04 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 12 \text{ \& } 3 \text{ Hz}$);
5,53 (1H, largo);
7,20 - 7,50 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3315, 2967, 2942, 1670, 1628, 1527,
1442, 1368, 1228, 762, 698.

EXEMPLO 41

N-(1-metil-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 66 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 1-metil-1-feniletilamina.

4.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,69 (3H, singuleto);
0,93 (3H, singuleto);
0,90 - 2,35 (16H, multipleteo);
1,71 (3H, singuleto);
1,73 (3H, singuleto);
2,96 (3H, singuleto);
3,35 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 4 \text{ Hz}$);
5,53 (1H, largo);
5,85 (1H, dupleteo, $J = 10 \text{ Hz}$);
6,68 (1H, dupleteo, $J = 10\text{Hz}$);
7,20 - 7,45 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

3332, 2964, 2943, 1674, 1658, 1604,
1537, 1448, 1244, 821, 705.

EXEMPLO 42

N-(1-metil-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno-17/ β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 70 %, utilizando uma técnica similar à des-

crita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-
-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo
com a técnica descrita na Preparação 5) e 1-metil-1-fenil-
etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,71 (3H, singuleto);
1,06 (3H, singuleto);
1,00 - 2,30 (16H, multipleteo);
1,71 (3H, singuleto);
1,74 (3H, singuleto);
2,50 - 2,60 (2H, multipleteo);
3,13 (3H, singuleto);
5,04 (1H, multipleteo);
5,53 (1H, largo);
7,20 - 7,45 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), max cm^{-1}

3333, 2970, 2950, 1677, 1636, 1519,
1448, 1382, 1245, 761, 696.

EXEMPLO 43

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 82 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5- α -androstando-17 β -carboxílico e 1-(4-metoxifenil)-1-metiletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
0,90 (3H, singuleto);
0,70 - 2,80 (20H, multiplete);
1,69 (3H, singuleto);
1,71 (3H, singuleto);
3,08 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 4 Hz);
3,80 (3H, singuleto);
5,49 (1H, largo);
6,25 (1H, largo);
6,88 (2H, duplete, J = 9 Hz);
7,30 (2H, duplete, J = 9 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹;

2939, 1701, 1674, 1615, 1514, 1497,
1455, 1360, 1251, 1180, 1034, 827.

EXEMPLO 44

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 78 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-5 α -1-eno-17 β -carboxílico e 1-(4-metoxifenil)-1-metiletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,68 (3H, singleto);
0,98 (3H, singleto);
0,90 - 2,20 (16H, multipleteo);
1,70 (3H, singleto);
1,72 (3H, singleto);
3,35 (1H, dupleteo, J = 9 Hz);
3,80 (3H, singleto);
5,48 (1H, largo);
5,76 (1H, largo);

4.

5,83 (1H, duplete, J = 10 Hz);

6,82 (1H, duplete, J = 10 Hz);

6,88 (1H, duplete, J = 9 Hz);

7,32 (2H, duplete, J = 9 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2969, 2938, 1672, 1599, 1514, 1455,
1248, 1181, 1035, 825.

EXEMPLO 45

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 65 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 1-(4-metoxifenil)--1-metiletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto),

1,10 (3H; singuleto);

1,00 - 2,70 (18H, multiplete);

1,70 (3H, singuleto);

4.

1,72 (3H, singuleto);
3,80 (3H, singuleto);
4,91 (1H, multipleteo);
5,50 (1H, largo);
6,88 (2H, dupleteo, $J = 9$ Hz);
7,34 (2H, dupleteo, $J = 9$ Hz);
7,96 (1H, largo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2940, 1708, 1672, 1615, 1514, 1497,
1385, 1251, 1180, 1033, 826.

EXEMPLO 46

N[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 92 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e 1-(4-metoxifenil)-1-metiletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
0,90 (3H, singuleto);

0,70 - 2,60 (20H, multiplete);
1,69 (3H, multiplete);
1,71 (3H, singuleto);
2,94 (3H, singuleto);
3,05 (1H, duplete de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 4 \text{ Hz}$);
3,79 (3H, singuleto);
5,49 (1H, largo);
6,86 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
7,31 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

3333, 2940, 1675, 1643, 1513, 1455,
1384, 1304, 1247, 1180, 1035, 828.

EXEMPLO 47

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-aza-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 71 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 1-(4-metoxifenil)-1-metiletilamina.

4

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,69 (3H, singuleto);
0,92 (3H, singuleto);
0,80 - 2,30 (16H, multipleteo);
1,70 (3H, singuleto);
1,72 (3H, singuleto);
2,96 (3H, singuleto);
3,36 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 4 \text{ Hz}$);
3,79 (3H, singuleto);
5,50 (1H, largo);
5,86 (1H, dupleteo, $J = 10 \text{ Hz}$);
6,69 (1H, dupleteo, $J = 10 \text{ Hz}$);
6,88 (1H, dupleteo, $J = 9 \text{ Hz}$);
7,35 (1H, dupleteo, $J = 9 \text{ Hz}$);

Espectro da Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

2968, 2940, 1662, 1605, 1513,
1453, 1247, 1180, 1034, 827.

EXEMPLO 48

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-oxo-4-azaandrost-
-5-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendi-

4.

mento de 72 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e (1-(4-metoxifenil)-1-metiletil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);
1,06 (3H, singuleto);
1,00 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,50 - 2,60 (2H, multipleteo);
1,70 (3H, singuleto);
1,72 (3H, singuleto);
3,12 (3H, singuleto);
3,80 (3H, singuleto);
5,04 (1H, multipleteo);
5,50 (1H, largo);
6,88 (2H, dupleteo, $J = 9$ Hz);
7,32 (1H, dupleteo, $J = 9$ Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

3344, 2967, 2945, 1670, 1642, 1513, 1455,
1386, 1305, 1247, 1180, 1034, 829.

EXEMPLO 49

N-[1-(2-tienil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-
-17 β -Carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 96 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e 1-(2-tienil)-1-metiletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,67 (3H, singleto);

0,90 (3H, singleto);

1,81 (3H, singuleto);

1,82 (3H, singuleto);

0,70 - 2,35 (18H, multiplete);

2,39 - 2,45 (2H, multiplete);

3,06 (1H, duplete de dupletos, J = 11 & 4 Hz);

5,51 (1H, largo);

5,78 (1H, largo);

6,91 - 6,99 (2H, multiplete);

7,17 (1H, duplete de dupletos, J = 5 & 2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

3296, 2937, 1663, 1449, 1360, 695.

EXEMPLO 50

N-[1-(2-tienil)-1-metiletil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 27 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 1-(2-tienil)-1-metiletil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,71 (3H, singuleto);

1,10 (3H, singuleto);

1,05 - 2,30 (16H, multiplete);

1,82 (3H, singuleto);

1,89 (3H, singuleto);

2,47 - 2,53 (2H, multiplete);

4,85 (1H, duplete, $J = 3 \text{ Hz}$);

5,54 (1H, singuleto);

6,91 - 6,99 (2H, multiplete);

4

7,17 (1H, duplete de dupletos, $J = 5 \text{ \& } 2 \text{ Hz}$);

7,53 (1H, largo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

3200, 2940, 1706, 1678, 1495, 1386, 1246,
1225, 695.

EXEMPLO 51

N-[α -(4-clorofenil)benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 84 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5- α -androstano-17 β -carboxílico e α -(4-clorofenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,66 & 0,67 (total 3H, cada singuleto);

0,89 & 0,90 (total 3H, cada singuleto);

0,73 - 2,45 (20H, multiplete);

3,05 (1H, duplete de dupletos, $J = 11 \text{ \& } 4 \text{ Hz}$);

5,84 (1H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);

4.

5,88 (1H, largo);

6,22 & 6,25 (total 1H, cada duplete, $J = 8\text{Hz}$);

7,13 - 7,37 (9H- multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1}

3360, 2978, 1736, 1652, 1514, 1371,
1199.

EXEMPLO 52

N-[α -(4-clorofenil)-benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 63 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e α -(4-clorofenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 & 0,69 (total 3H, cada singuleto);

0,96 & 0,97 (total 3H, cada singuleto);

0,80 - 2,30 (16H, multiplete);

3,33 (1H, triplete, $J = 8\text{ Hz}$);

5,68 (1H, largo);

5,80 - 5,85 (2H, multipeto);
6,23 & 6,26 (total 1H, cada dupleto, J = 10 Hz);
6,79 & 6,82 (total 1H, cada dupleto, J = 10 Hz);
7,14 - 7,37 (9H, multipeto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

3293, 2936, 1676, 1601, 1490, 815, 700.

EXEMPLO 53

N[α -(4-clorofenil)benzil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto foi preparado com um rendimento de 78 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e α -(4-clorofenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 & 0,71 (total 3H, cada singuleto);
1,08 & 1,10 (total 3H, cada singuleto);
1,10 - 2,60 (18H, multipeto);
4,89 - 4,91 (1H, multipeto);
5,86 (1H, dupleto, J = 7Hz);

6,23 & 6,26 (total 1H, cada duplete, $J = 7$ Hz);

7,15 - 7,38 (9H, multiplete);

7,87 (1H, largo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$

2943, 1661, 1490, 1386, 694.

EXEMPLO 54

N-[α -(4-clorofenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 78 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e α -(4-clorofenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) ν ppm:

0,66 & 0,67 (total 3H, cada singuleto);

0,87 & 0,88 (total 3H, cada singuleto);

0,70 - 2,60 (20H, multiplete);

2,94 (3H, singuleto);

3,01 - 3,07 (1H, multiplete);

4.

5,83 (1H, duplete, $J = 6$ Hz);

6,22 - 6,26 (1H, multiplete);

7,14 - 7,37 (9H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

3305, 2940, 1646, 1622, 1521, 1490,
1226, 700.

EXEMPLO 55

N-[α -(4-clorofenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 58 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 4) e α -(4-clorofenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,67 & 0,68 (total 3H, cada singuleto);

0,91 & 0,92 (total 3H, singuleto);

0,84 - 2,30 (16H, multiplete);

2,94 (3H, singuleto);

3,34 (1H, duplete de dupletos, $J = 13$ & 3 Hz);

4.

5,82 - 5,87 (2H, multiplete);
6,23 & 6,26 (total 1H, cada duplete, $J = 8$ Hz);
6,74 & 6,77 (total 1H, cada duplete, $J = 10$ Hz);
7,14 - 7,64 (9H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3430, 2940, 2910, 2447, 1621, 1522, 1463,
1441, 1277, 1250, 1139, 661.

EXEMPLO 56

N-[α -(4-clorofenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 80 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e α -(4-clorofenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,69 & 0,70 (total 3H, cada singuleto);
1,04 & 1,05 (total 3H, cada singuleto);
1,10 - 2,60 (18H, multiplete);

3,12 (3H, singuleto);
5,02 - 5,05 (1H, multipleteo);
5,85 (1H, dupleteo, $J = 7$ Hz);
6,23 & 6,26 (total 1H, cada dupleteo, $J = 7$ Hz);
7,15 - 7,38 (9H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3316, 2945, 1670, 1644, 1518, 1490,
1388, 700.

EXEMPLO 57

N-[α -(4-hidroxifenil)-benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 63 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico e α -(4-clorofenil)-benzil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,66 (3H, singuleto);
0,88 (3H, singuleto);
0,70 - 3,02 (21H, multipleteo);

4.

3,05 (1H, duplete de dupletos, $J = 12 \text{ \& } 4 \text{ Hz}$);

5,85 - 5,89 (2H, multipleteo);

6,19 (1H, dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);

6,72 - 6,78 (2H, multipleteo);

7,01 - 7,06 (2H, multipleteo);

7,19 - 7,34 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3292, 2937, 1652, 1514, 1495, 1228, 699.

EXEMPLO 58

N-[α -(4-(hidroxifenil)-benzil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida

O composto foi preparado com um rendimento de 95 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e α -(4-hidrofetil)-benzil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 & 0,68 (total 3H, cada singuleto);

0,95 & 0,96 (total 3H, cada singuleto);

0,80 - 3,20 (17H, multipleteo);

3,32 (1H, tripleto, $J = 8$ Hz);
5,52 (1H, largo);
5,82 (1H, dupleto, $J = 10$ Hz);
5,90 (1H, dupleto, $J = 7$ Hz);
6,19 (1H, dupleto, $J = 7$ Hz);
6,72 - 6,81 (3H, multipleteo);
7,02 - 7,07 (2H, multipleteo);
7,20 - 7,35 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr, $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$):

3292, 2937, 1668, 1613, 1596, 1514, 1495,
1450, 1223, 816, 699.

EXEMPLO 59

N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 77 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e α -(4-hidroxifenil)-benzilamina.

4

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,65 & 0,69 (total 3H, cada singuleto);

0,99 & 1,08 (total 3H, cada singuleto);

0,85 - 2,65 (22H, multipleteo);

6,17 (1H, singuleto);

6,75 - 6,79 (2H, multipleteo);

7,02 - 7,07 (2H, multipleteo);

7,20 - 7,35 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

3189, 2943, 1673, 1661, 1612, 1514, 1493,
1386, 1222, 832, 700.

EXEMPLO 60

N-[α -(4-hidroxifenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 46 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e α -(4-hidroxifenil)-benzilamina.



Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);
0,87 & 0,88 (total 3H, cada singuleto);
0,70 - 2,50 (21H, multipleteo);
2,92 (3H, singuleto);
3,03 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 13$ & 3 Hz);
5,84 - 5,87 (1H, multipleteo);
6,17 - 6,21 (1H, multipleteo);
6,74 - 6,79 (2H, multipleteo);
7,02 - 7,06 (2H, multipleteo);
7,20 - 7,35 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

3292, 2940, 1644, 1617, 1590, 1514,
1494, 1452, 1228, 699.

EXEMPLO 61

N-[(R)-2-(4-metil-fenil)-1-feniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 80 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -

-androstando-17 β -carboxílico e (R)-2-(4-metil-fenil)-1-feniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,47 (3H, singuleto);
0,88 (3H, singuleto);
2,25 (3H, singuleto);
0,65 - 3,30 (23H, multipleteo);
5,34 (1H, quarteto, J = 5 Hz);
5,48 (1H, dupleteo, J = 5Hz);
6,80 (1H, largo);
7,1 - 7,4 (9H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3218, 2935, 1664, 1495, 1305, 1121.

EXEMPLO 62

N-[(S)-2-(4-metil-fenil)-1-feniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 81 % utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e (S)-2-(4-metil-fenil)-1-

4.

-feniletilamina.

Espectro de Ressonância magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,51 (3H, singuleto);
0,88 (3H, singuleto);
0,70 - 3,20 (23H, multipleteo);
2,29 (3H, singuleto);
5,23 (1H, quarteto, $J = 7$ Hz);
5,57 (1H, dupleteo, $J = 7$ Hz);
6,50 (1H, largo);
6,94 (2H, dupleteo, $J = 8$ Hz);
7,02 (2H, dupleteo, $J = 8$ Hz);
7,15 - 7,35 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

2939, 1664, 1516, 1496, 1371, 1361, 1313,
1234, 1120, 789, 704.

EXEMPLO 63

N-[(S)-2-(4-metil-fenil)-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-4-
-aza-5 α -androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com

um rendimento de 46 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e (S)-2-(4-metil-fenil)-1-feniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,51 (3H, singuleto);
0,85 (3H, singuleto);
0,70 - 2,50 (20H, multipleteo);
2,29 (3H, singuleto);
2,91 (3H, singuleto);
2,90 - 3,15 (3H, multipleteo);
5,25 (1H, quarteto, J = 7 hz);
5,58 (1H, dupleteo, J = 7 Hz);
6,95 (2H, dupleteo, J = 8 Hz);
7,02 (2H, dupleteo, J = 8 Hz);
7,15 - 7,35 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3323, 2942, 1646, 1516, 1454, 1393, 1305,
1228, 1103, 1037, 700.

EXEMPLO 64

N,N-difenil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -
-carbo-hidrazida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 57 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37; fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e N,N-difenil-hidrazina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);

0,90 (3H, singuleto);

0,70 - 2,50 (20H, multiplete);

3,05 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 4 Hz);

5,45 (1H, largo);

6,97 - 7,37 (10H, multiplete);

7,51 (1H, largo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3198, 2934, 1698, 1652, 1589, 1493, 1324,
1188, 1120, 746, 693.

4.

EXEMPLO 65

N,N-difenil-3-oxo-4-aza-5 α -androsta-1-eno-
-17 β -carbo-hidrazida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 22 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androsta-1-eno-17 β -carboxílico e N,N-difenil-hidrazina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,71 (3H, singuleto);
0,97 (3H, singuleto);
0,86 - 2,25 (20H, multiplete);
3,33 (1H, duplete de dupletos, J = 9 & 7 Hz);
5,48 (1H, largo);
6,79 (1H, duplete, J = 9 Hz);
6,98 - 7,35 (10H, multiplete);
7,53 (1H, singuleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3211, 2931, 1701, 1668, 1589, 1494, 1330,
814, 747, 693.

4.

EXEMPLO 66

N,N-difenil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carbo-
-hidrazida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 25 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e N,N-difenil-hidrazina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,73 (3H, singuleto);
1,10 (3H, singuleto);
0,88 - 2,51 (19H, multiplete);
4,78 (1H, multiplete);
6,98 - 7,31 (10H, multiplete);
7,51 (1H, singuleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

3240, 2944, 1682, 1662, 1590, 1495, 1385,
1222, 748, 691.

EXEMPLO 67

N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -andros-
tano-17 β -carbo-hidrazida

O composto do título foi preparado com

4.

um rendimento de 35 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e N,N-difenil-hidrazina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);

0,88 (3H, singuleto);

0,92 - 2,59 (20 H, multipleteo);

2,95 (3H, singuleto);

3,06 (1H, duplete de dupletos, J = 12 & 3 Hz);

6,98 - 7,34 (10H, multipleteo);

7,50 (1H, singuleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3236, 3208, 2935, 1695, 1619, 1602,
1494, 754, 693.

EXEMPLO 68

N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-
-1-eno-17 β -carbo-hidrazida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 44 %, utilizando uma técnica similar à des-

crita no Exemplo 2, fazendo reagir 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17/ β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 4) e N,N-difenil-hidrazina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,71 (3H, singuleto);
0,92 (3H, singuleto);
0,75 - 2,29 (16 H, multipleteo);
2,95 (3H, singuleto);
3,34 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 4 Hz);
5,85 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,67 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,98 - 7,35 (10H, multipleteo);
7,50 (1H, singuleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3252, 2941, 1664, 1590, 1495, 747, 691.

EXEMPLO 69

N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-
-eno-17/ β -carbo-hidrazida

O composto do título foi preparado com

4.

um rendimento de 25 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 5) e N,N-difenil-hidrazina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,73 (3H, singuleto);
1,05 (3H, singuleto);
0,85 - 2,40 (16H, multipleteo);
2,51 - 2,55 (2H, multipleteo);
3,12 (3H, singuleto);
5,02 - 5,05 (1H, multipleteo);
6,99 - 7,32 (10H, multipleteo);
7,49 (1H, singuleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3246, 2964, 1698, 1622, 1591, 1495,
1332, 754, 694.

EXEMPLO 70

N-[(1S, 2R)-2-hidroxi-,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-
-5 α -androstano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um

4

rendimento de 60 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico e (1R, 2S)-2-amino-difeniletanol.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃ + CD₃OD),
 δ ppm:

0,60 (3H, singuleto);
0,89 (3H, singuleto);
0,70 - 2,50 (23H, multipleteo);
3,05 (1H, dupleteo de dupletos, J = 13 & 4 Hz);
5,00 (1H, dupleteo, J = 5 Hz);
5,28 (1H, dupleteo, J = 5 Hz);
7,00 - 7,30 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3426, 2938, 1659, 1494, 1453, 1387,
1307, 701.

EXEMPLO 71

N-[(1S, 2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com

um rendimento de 88 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e (1R, 2S)-2-amino-1,2-difeniletanol.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3 + CD_3OD), δ ppm:

0,60 (3H, singuleto);
0,97 (3H, singuleto);
0,90 - 2,20 (16H, multipleteo);
3,00 (3H, largo);
3,32 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 4 \text{ Hz}$);
5,00 (1H, dupleteo, $J = 5 \text{ Hz}$);
5,28 (1H, dupleteo, $J = 5 \text{ Hz}$);
5,83 (1H, dupleteo, $J = 9 \text{ Hz}$);
6,87 (1H, dupleteo, $J = 9 \text{ Hz}$);
7,05 - 7,30 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$;

3273, 2933, 1664, 1598, 1496, 1455, 822, 700.

EXEMPLO 72

N-[(1R, 2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 56 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e (1S, 2R)-2-amino-1,2-difeniletanol.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,66 (3H, singuleto);
0,87 (3H, singuleto);
0,70 - 2,70 (21H, multipleteo);
3,05 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 3 Hz);
5,07 (1H, duplete, J = 4 Hz);
5,30 (1H, duplete de dupletos, J = 7 & 4 Hz);
5,76 (1H, largo);
6,12 (1H, duplete, J = 7 hz);
6,96 - 7,08 (4H, multipleteo);
7,16-7,30 (6H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹

3292, 3210, 2932, 1664, 1490, 1453,
1360, 1308, 698, 586.

EXEMPLO 73

N-[(1R, 2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androsta-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 71 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androsta-1-eno-17 β -carboxílico e (1S, 2R)-2-amino-1,2-difeniletanol.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,57 (3H, singuleto);

0,95 (3H, singuleto);

0,80 - 2,80 (17H, multiplete);

3,35 (1H, multiplete);

5,08 (1H, duplete, J = 4Hz);

5,31 (1H, duplete de dupletos, J = 7 & 4 Hz);

5,84 (1H, duplete, J = 9 Hz);

6,05 (1H, largo);

6,16 (1H, duplete, J = 7Hz);

6,84 (1H, duplete, J = 9Hz);

6,95 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) ν_{max} cm⁻¹

3438, 3278, 2931, 2846, 1679, 1601, 1494,

1452, 1386, 1220, 1124, 1064, 825, 700,
589.

EXEMPLO 74

N-(α -metoxycarbonil- α -fenil--benzil)-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno- β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 29 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e éster metílico da difenilglicina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,59 (3H, singuleto);
1,08 (3H, singuleto);
1,00 - 2,55 (18H, multiplete);
3,75 (3H, singuleto);
4,80 (1H, multiplete);
6,99 (1H, largo);
7,20 - 7,45 (11H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) ν_{max} cm⁻¹

2966, 2947, 1745, 1681, 1491, 1449,
1242, 1221, 698.

4.

EXEMPLO 75

N-(difenil-metil)-N-metil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 55 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 20, fazendo reagir N-(difenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida (preparada de acordo com a técnica descrita no Exemplo 24) e iodeto de metilo.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,84 (3H, singuleto);
0,93 (3H, singuleto);
0,80 - 2,45 (16H, multiplete);
2,85 (3H, singuleto);
2,97 (3H, singuleto);
3,35 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 4 Hz);
5,58 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,65 (1H, duplete, J = 10 Hz);
7,10 - 7,32 (11H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹

2934, 1662, 1639, 1606, 1446, 1396,
1272, 1103, 700.

EXEMPLO 76

N-(difenil-metil)-4-(2-carboxietil)-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

Em 10 ml de acetona dissolveram-se 250 mg de N-(difenil-metil)-4-(3-hidroxipropil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida (preparada de acordo com a técnica descrita a seguir no Exemplo 77) e adicionou-se à solução 1 ml de reagente de Jones à temperatura de 0°C. Agitou-se depois a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura de 0°C e adicionou-se seguidamente álcool isopropílico. Separou-se o material insolúvel por filtração utilizando Celite (marca registada) como auxiliar de filtração e concentrou-se o filtrado por evaporação sob pressão reduzida. Precipitaram cristais que se separaram e lavaram com éter etílico, obtendo-se 202 mg do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);

0,88 (3H, singuleto);

0,70 - 2,65 (22H, multiplete);

3,14 (1H, duplete, J = 12Hz);

3,63 (1H, multiplete);

3,83 (1H, multiplete);

5,88 (1H, duplete, J = 8 Hz);

4.

6,28 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
7,20 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3301, 2942, 1729, 1643, 1622, 1600, 1494,
1449, 1227, 1193, 1029, 699.

EXEMPLO 77

N-(difenil-metil)-4-(3-hidroxi-propil)-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 70 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-(3-hidroxi-propil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e difenilmetil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
0,90 (3H, singuleto);
0,70 - 2,30 (20H, multiplete);
2,40 - 2,56 (2H, multiplete);
2,90 (1H, largo);
3,06 (1H, duplete de dupletos, $J = 13$ & 4 Hz);

4.

3,40 - 3,78 (4H, multiplete);
5,87 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
6,30 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
7,18 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3309, 2940, 1644, 1618, 1522, 1494,
1448, 1412, 1227, 699.

EXEMPLO 78

N-[1,2-di(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 59 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 1,2-di(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,58 & 0,67 (total 3H, cada singuleto);
0,99 (3H, singuleto);
3,25 - 5,73 (3H, multiplete);
5,84 (1H, duplete de dupletos, $J = 11$ & 3 Hz);
6,72 - 7,25 (7H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2993, 1675, 1498, 695.

EXEMPLO 79

N-[2-(4-fluorofenil)-1-(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -an-
drost-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 64 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 2-(4-fluorofenil)-1-(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,51 & 0,61 (total 3H, cada singuleto);

0,95 (3H, singuleto);

3,08 - 3,42 (3H, multiplete);

5,35 - 5,73 (3H, multiplete);

5,82 (1H, duplete de dupletos, $J = 11$ & 3 Hz);

6,73 - 7,23 (8H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3288, 2934, 1675, 1599, 1509, 1443,

1221, 817, 696.

EXEMPLO 80

N-[1,2-di(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 46 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico 2-(4-metilfenil)-1-(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,45 & 0,58 (total 3H, cada singuleto);
0,93 (3H, singuleto);
2,31 (3H, singuleto);
3,0 - 3,4 (3H, multiplete);
5,3 - 5,7 (3H, multiplete);
5,82 (1H, duplete de dupletos, J = 11 & 3 Hz);
6,6 - 7,2 (8H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3288, 2932, 1675, 1599, 1515, 1227,
816, 695.

EXEMPLO 81

N-[2-(4-metoxifenil)-1-feniletíl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 44 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 2-(4-metoxifenil)-1-fenil etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,52 & 0,53 (total 3H, cada singuleto);

0,94 & 0,95 (total 3H, cada singuleto);

2,91 - 3,18 (2H, multiplete);

3,31 (1H, singuleto largo);

3,76 (3H, singuleto);

5,15 - 5,6 (3H, multiplete);

5,82 (1H, duplete de dupletos, $J = 11, 3 \text{ Hz}$);

6,72 - 7,37 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$

2934, 1675, 1600, 1512, 1248, 1177, 817,
699.

EXEMPLO 82

N-[2-(4-metoxifenil)-1-(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título preparou-se com um rendimento de 65 %, utilizando uma técnica similar é descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 2-(4-metoxifenil)-1-(2-tieni)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,47 & 0,58 (total 3H, cada singuleto);
0,94 (3H, singuleto);
3,0 - 3,38 (3H, multiplete);
3,77 (3H, singuleto);
5,26 (1H, singuleto);
5,20 - 5,67 (2H, multiplete);
5,82 (1H, duplete de dupletos, J = 14 & 6 Hz);
6,73 - 7,2 (8H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max cm}^{-1}}$

3196, 2931, 1676, 1600, 1513, 1248, 1031,
819.

EXEMPLO 83

N-[2-fenil-1-(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 54 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e 2-fenil-1-(2-tienil)-etil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,46 & 0,61 (total 3H, cada singuleto);

1,06 (3H, singuleto);

3,12 (1H, multiplete);

4,7 - 5,7 (2H, multiplete);

6,7 - 7,4 (8H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

1665, 1601.

EXEMPLO 84

N-[2-fenil-1-(2-tienil)etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com

um rendimento de 20 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 20, fazendo reagir N-[2-fenil-1-(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida e iodeto de metilo.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,45 & 0,60 (total 3H, cada singuleto);

1,07 (3H, singuleto);

2,93 (3H, singuleto);

3,21 (3H, multiplete);

4,7 - 5,7 (2H, multiplete);

6,7 - 7,4 (8H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1666, 1601.

EXEMPLO 85

N-[2-fenil-1-(2-tienil)-etil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrostando-5-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 48 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrostando-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e 2-fenil-1-(2-tienil)-

-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,46 & 0,61 (total 3H, cada singuleto);

1,08 (3H, singuleto);

2,92 (3H, singuleto);

4,7 - 5,7 (3H, multiplete);

6,7 - 7,4 (8H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

1665, 1610.

EXEMPLO 86

N-[2-fenil-1-(2-tienil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 58 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 2-fenil-1-(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,42 & 0,58 (total 3H, cada singuleto);

0,97 (3H, singuleto);

3,05 - 3,38 (3H, multiplete);
5,28 (1H, singuleto);
5,37 - 5,74 (2H, multiplete);
5,80 (1H, duplete de dupletos, $J = 14 \text{ \& } 5 \text{ hz}$);
6,77 (1H, multiplete);
6,91 (2H, multiplete);
7,08 - 7,33 (6H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

2967, 2933, 1674, 1600, 1469, 1227, 697.

EXEMPLO 87

N-[bis-(4-metoxifenil)-metil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 69 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e bis-(4-metoxifenil)-metilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,77 (3H, singuleto);
0,97 (3H, singuleto);

3,32 (1H, tripleto, $J = 10$ Hz);
3,78 (3H, singuleto);
3,79 (3H, singuleto);
5,7 - 5,9 (3H, multipleteo);
6,18 (1H, dupleteo, $J = 9$ Hz);
6,7 - 7,2 (9H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

2934, 2837, 1678, 1661, 1601, 1509, 1245,
1175, 1034, 818.

EXEMPLO 88

N-[1,2-di(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 47 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e 1,2-di(2-tienil)-etil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,57 & 0,66 (total 3H, cada singuleto);
0,98 (3H, singuleto);
3,21 (1H, multipleteo);

5,4 - 5,9 (3H, multiplete);

6,7 - 7,3 (6H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

1670, 1601.

EXEMPLO 89

N-[1,2-di(2-tienil)-etil]4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -andros-
tano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 37 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e 1,2-di(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,56 & 0,66 (total 3H, cada singuleto);

0,97 (3H, singuleto);

2,91 (3H, singuleto);

3,12 (1H, multiplete);

5,4 - 5,9 (2H, multiplete);

6,7 - 7,3 (6H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

1670, 1602.

4.

EXEMPLO 90

N-[1,2-di(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 40 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 1,2-di(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,57 & 0,67 (total 3H, cada singuleto);

0,98 (3H, singuleto);

%;\$%;) (4H, multiplete);

6,7 - 7,3 (6H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr); $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1665, 1601.

EXEMPLO 91

N-[1,2-di(2-tienil)-etil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 49 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-

-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado do modo descrito na Preparação 5) e 1,2-di(2-tienil)etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm :

0,56 & 0,66 (total 3H, cada singuleto);

0,97 (3H, singuleto);

2,93 (3H, singuleto);

5,4 - 5,9 (3H, multiplete);

6,7 - 7,3 (6H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) ν_{max} cm^{-1} :

1665, 1600.

EXEMPLO 92

N-[α -(4-metoxifenil)-benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 66 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e α -(4-metoxifenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,69 (3H, singuleto);

1,00 (3H, singuleto);

4.

3,36 (1H, multiplete);
3,60 (3H, singuleto);
5,73 (1H, largo singuleto);
5,84 (2H, multiplete);
6,23 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
6,78 - 7,38 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

2935, 1678, 1511, 1248, 818, 699.

EXEMPLO 93

N-[α -(4-metoxifenil)-benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 40 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17- β -carboxílico e α -(4-metoxifenil)-benzil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);
0,89 (3H, singuleto);
0,70 - 2,70 (20H, multiplete);
3,05 (1H, duplete de dupletos, $J = 11$ & 4 Hz);

4

5,68 (1H, largo);
5,83 (1H, duplete, $J = 7$ Hz);
6,22 (1H, duplete, $J = 7$ Hz);
6,82 - 6,88 (2H, multiplete);
7,10 - 7,36 (7H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3304, 2935, 1664, 1511, 1248, 1033, 700.

EXEMPLO 94

N-[α -(4-metoxifenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 46 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e α -(4-metoxifenil)benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);
0,88 (3H, singuleto);
0,70 - 2,30 (16H, multiplete);
2,41 - 2,46 (2H, multiplete);
2,92 (3H, singuleto);

3,02 (1H, duplete de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 3 \text{ Hz}$);

3,79 (3H, singuleto);

5,83 (1H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);

6,22 (1H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);

6,83 - 6,87 (2H, multiplete);

7,11 - 7,35 (7H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBR), $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3306, 2936, 1644, 1624, 1511, 1248,
1034, 699.

EXEMPLO 95

N-[α -(4-metoxifenil)-benzil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 57 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e α -(4-metoxifenil)-benzil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,70 (3H, singuleto);

1,09 (3H, singuleto);

1,05 - 2,70 (19H, multiplete);

3,79 (3H, singuleto);
4,80 - 4,82 (1H, multipleteo);
5,85 (1H, dupleteo, J = 8 Hz);
6,23 (1H, dupleteo, J = 8 Hz);
6,83 - 6,88 (2H, multipleteo);
7,11 - 7,40 (7H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

1661, 1511, 1249, 1033, 700.

EXEMPLO 96

N-[α -(4-metoxifenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno- β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 47 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17/ β -carboxílico (preparado do modo descrito na Preparação 5) e α -(4-metoxifenil)-benzil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);
1,04 (3H, singuelto);

1,10 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,49 - 2,54 (2H, multipleteo);
3,11 (3H, singuleto);
3,79 (3H, singuleto);
5,01 - 5,04 (1H, multipleteo);
5,85 (1H, dupleteo, J = 8 Hz);
6,23 (1H, dupleteo, J = 8Hz);
6,83 - 6,87 (2H, multipleteo);
7,12 - 7,35 (7H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3312, 2945, 1669, 1644, 1511, 1248,
1033, 700.

EXEMPLO 97

N-[2-fenil-1-(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-azaandros-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 45 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 2-fenil-1-(2-tienil)-etil-amina.

4

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,45 & 0,61 (total 3H, cada singuleto);

1,07 (3H, singuleto);

4,7 - 5,7 (4H, multiplete);

6,7 - 7,4 (8H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1663, 1602.

EXEMPLO 98

N-[(S)-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 91 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e (S)-1,2-difeniletil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,51 (3H, singuleto);

0,94 (3H, singuleto);

0,90 - 2,20 (16H, multiplete);

3,00 - 3,11 (2H, multiplete);

3,31 (1H, tripleto, J = 8 Hz);
5,22 - 5,31 (1H, multiplete);
5,47 (1H, largo);
5,59 (1H, duplete, J = 7 Hz);
5,80 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,77 (1H, duplete, J = 10 Hz);
7,00 - 7,35 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3225, 2931, 1667, 1602, 1495, 1475,
1453, 1220, 825, 698.

EXEMPLO 99

N-[(S)-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17/ β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 92 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17/ β -carboxílico e (S)-1,2-difeniletil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ_{ppm} :

0,54 (3H, singuleto);
1,07 (3H, singuleto);

0,80 - 2,60 (18H, multiplete);
3,00 - 3,20 (2H, multiplete);
4,77 - 4,80 (1H, multiplete);
5,23 - 5,31 (1H, multiplete);
5,60 (1H, duplete, J = 7 Hz);
7,00 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2943, 1677, 1660, 1640, 1518, 1496,
1454, 1386, 1223, 699.

EXEMPLO 100

N-[(S)-1,2-difeniletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 77 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico e (S)-1,2-difeniletil-amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,50 (3H, singuleto);
0,85 (3H, singuleto);

4.

0,70 - 2,20 (18H, multiplete);
2,40 - 2,50 (2H, multiplete);
2,92 (3H, singuleto);
2,99 - 3,17 (3H, singuleto);
5,26 (1H, quarteto, J = 7 Hz);
5,58 (1H, duplete, J = 7 Hz);
7,03 - 7,34 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3318, 2941, 1645, 1528, 1495, 1454,
1393, 1305, 1228, 1031, 757, 700.

EXEMPLO 101

N-[(S)-1,2-difeniletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 90 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e (S)-1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,51 (3H, singuleto);

0,89 (3H, singuleto);
0,90 - 2,20 (16H, multipleteo);
2,94 (3H, singuleto);
3,33 (1H, dupleteo de dupletos, J = 13 & 4 Hz);
5,22 - 5,31 (1H, multipleteo);
5,59 (1H, dupleteo, J = 7 Hz);
5,84 (1H, dupleteo, J = 10Hz);
6,65 (1H, dupleteo, J = 10 hz);
7,00 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

3320, 2941, 1659, 1603, 1525, 1495,
1453, 1226, 820, 699.

EXEMPLO 102

N-[(S)-1,2-difeniletil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 91 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e (S)-1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm: 

0,53 (3H, singuleto);
1,01 (3H, singuleto);
0,90 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,49 - 2,54 (2H, multipleteo);
3,11 (3H, singuleto);
3,05 - 3,20 (2H, multipleteo);
5,00 - 5,03 (1H, multipleteo);
5,27 (1H, quarteto, $J = 7$ Hz);
5,60 (1H, dupleteo, $J = 7$ Hz);
7,00 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

3402, 2949, 1648, 1624, 1520, 1468,
1361, 1267, 760, 700.

EXEMPLO 103

N-[(R)-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 73 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-



-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e (R)-1,2-difeniletil-
amina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,46 (3H, singuleto);
0,95 (3H, singuleto);
0,90 - 1,80 (14H, multipleteo);
2,00 - 2,25 (2H, multipleteo);
3,31 (1H, tripleteo, J = 7 Hz);
5,30 - 5,55 (3H, multipleteo);
5,82 (1H, dupleteo, J = 10 hz);
6,79 (1H, dupleteo, J = 10Hz);
7,10 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), max cm^{-1} :

3214, 2936, 1676, 1601, 1528, 1495,
1453, 1229, 818, 698.

EXEMPLO 104

N-[(R)-1,2-difeniletil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -
-carboxamida

O composto do título foi preparado com
um rendimento de 80 % , utilizando uma técnica similar à

descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-androst-5-eno-17 β -carboxílico e (R)-1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,49 (3H, singuleto);
1,08 (3H, singuleto);
0,90 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,40 - 2,60 (2H, multipleteo);
2,90 - 3,25 (2H, multipleteo);
4,67 - 4,79 (1H, multipleteo);
5,30 - 5,38 (1H, multipleteo);
5,50 (1H, dupleteo, J = 8 Hz);
7,10 - 7,40 (11H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3185, 2945, 1670, 1495, 1454, 1386,
1222, 832, 760, 699.

EXEMPLO 105

N-[(R)-1,2-difeniletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -andros-
tano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com

4

um rendimento de 96 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 2) e (R)-1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,46 (3H, singuleto);
0,87 (3H, singuleto);
0,70 - 2,20 (18H, multipleteo);
2,30 - 2,50 (2H, multipleteo);
2,92 (3H, singuleto);
2,95 - 3,20 (3H, multipleteo);
5,29 - 5,37 (1H, multipleteo);
5,48 (1H, dupleteo, J = 7 Hz);
7,05 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3317, 2939, 1645, 1527, 1495, 1453,
1392, 1305, 1228, 1032, 699.

EXEMPLO 106

N-[(R)-1,2-difeniletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com

4.

um rendimento de 86 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e (R)-1,2-difeniletilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,46 (3H, singuleto);
 0,90 (3H, singuleto);
 0,80 - 2,25 (16H, multiplete);
 2,95 (3H, singuleto);
 2,90 - 3,40 (3H, multiplete);
 5,29 - 5,38 (1H, multiplete);
 5,49 (1H, duplete, J = 7 Hz);
 5,88 (1H, duplete, J = 9 Hz);
 6,69 (1H, duplete, J = 9 Hz);
 7,10 - 7,40 (10H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹):

3323, 2940, 1663, 1603, 1526, 1495, 1453,
 1227, 820, 699.

4.

EXEMPLO 107

N-[(R)-1,2-difeniletil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 82 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 5) e (R)-1,2-difenil-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,49 (3H, singuleto);
1,03 (3H, singuleto);
0,90 - 2,30 (16H, multipleteo);
2,50 - 2,60 (2H, multipleteo);
3,11 (3H, multipleteo);
2,99 - 3,20 (2H, multipleteo);
5,00 - 5,03 (1H, multipleteo);
5,30 - 5,38 (1H, multipleteo);
5,50 (1H, dupleteo, J = 7 Hz);
7,10 - 7,40 (10H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3434, 2940, 1672, 1663, 1649, 1495, 1453,
1389, 758, 701.

4

EXEMPLO 108

N-[1-metil-1-(2-tienil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
-eo-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 27 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e 1-metil-1-(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
0,97 (3H, singuleto);
0,90 - 1,85 (16H, multipleteo);
1,81 (3H, singuleto);
1,82 (3H, singuleto);
2,02 - 2,07 (2H, multipleteo);
3,32 (1H, tripleto, J = 9 Hz);
5,39 (1H, largo);
5,53 (1H, dupleteo, J = 10 Hz);
6,79 (1H, dupleteo, J = 10 hz);
6,91 - 6,99 (2H, multipleteo);
7,16 - 7,19 (1H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

3253, 2931, 1675, 1656, 1596, 1489,
1453, 818, 700.

EXEMPLO 109

N-[1-metil-1-(2-tienil)-etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 42 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 2) e 1-metil-1-(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);
0,88 (3H, singuleto);
0,70 - 2,25 (18H, multiplete);
1,81 (3H, singuleto);
1,82 (3H, singuleto);
2,42 - 2,47 (2H, multiplete);
2,92 (3H, singuleto);
3,02 (1H, duplete de dupletos, $J = 12 \text{ \& } 3 \text{ Hz}$);

5,51 (1H, singuleto);

6,91 - 6,99 (2H, multipleteo);

7,16 - 7,18 (1H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3312, 2943, 1671, 1627, 1537, 1526,

1383, 1227, 707.

EXEMPLO 110

N-[1-metil-1-(2-tienil)-etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17/ β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 26 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17/ β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 1-metil-1-(2-tienil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);

0,92 (3H, singuleto);

0,90 - 1,86 (12H, multipleteo);

1,81 (3H, singuleto);

1,82 (3H, singuleto);

1,96 - 2,17 (4H, multiplete);
2,95 (3H, singuleto);
3,34 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 3 Hz);
5,52 (1H, singuleto);
5,86 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,68 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,91 - 6,99 (2H, multiplete);
7,16 - 7,19 (1H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3323, 2967, 2941, 1658, 1604, 1540,
1245, 821.

EXEMPLO 111

N-[1-metil-1-(2-tienil)-etil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 50 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e 1-metil-1-(2-tienil)-etilamina).

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,71 (3H, singuleto)

1,05 (3H, singuleto);
1,05 - 2,29 (16H, multipleteo);
1,82 (3H, singuleto);
1,83 (3H, singuleto);
2,50 - 2,55 (2H, multipleteo);
3,11 (3H, singuleto);
5,01 - 5,04 (1H, multipleteo);
5,54 (1H, singuleto);
6,91 - 7,00 (2H, multipleteo);
7,16 - 7,19 (1H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3321, 2966, 1677, 1636, 1522, 1383,
1247, 688.

EXEMPLO 112

N-[α -(4-hidroxifenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 90 %, utilizando uma técnica similar á descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 4) e α -(4-hidroxifenil)-benzilamina.

4.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);
0,91 (3H, singuleto);
0,93 - 2,03 (16H, multipleteo);
2,18 - 2,22 (2H, multipleteo);
2,94 (3H, singuleto);
3,35 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 3 \text{ Hz}$);
5,83 (1H, dupleteo, $J = 10 \text{ hz}$);
6,16 (1H, singuleto);
6,70 (1H, dupleteo, $J = 10\text{Hz}$);
6,75 - 6,80 (2H, multipleteo);
7,01 - 7,06 (2H, multipleteo);
7,20 - 7,35 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3274, 2943, 1641, 1615, 1599, 1514, 820,
703.

EXEMPLO 113

N-[α -(4-hidroxifenil)-benzil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno-17/ β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 15 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-

-azaandrost-5-eno-17/ β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 5) e α -(4-hidroxifenil)-benzilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);
1,04 (3H, singuleto);
1,07 - 2,30 (17H, multipleteo);
2,49 - 2,55 (2H, multipleteo);
3,12 (3H, singuleto);
5,04 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 5 \text{ \& } 2 \text{ Hz}$);
5,87 (1H, dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
6,20 (1H, dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
6,73 - 6,78 (2H, multipleteo);
7,02 - 7,07 (2H, multipleteo);
7,22 - 7,36 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3282, 2946, 1628, 1595, 1517, 1452,
1274, 1239, 701.

EXEMPLO 114

N-[(S)-1-fenil-1-(4-metil-fenil)-etil]-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17/ β -carboxamida

O composto do título foi preparado com

um rendimento de 71 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico e (S)-1-fenil-1-(4-metil-fenil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,51 (3H, singuleto);
0,94 (3H, singuleto);
0,90 - 2,20 (16H, múltiplo);
2,28 (3H, singuleto);
3,00 - 3,07 (2H- múltiplo);
3,31 (1H, triplete, J = 7 Hz);
5,23 (1H, duplete de dupletos, J = 14 & 7 Hz);
5,40 (1H, largo);
5,58 (1H, duplete, J = 7 Hz);
5,80 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,77 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,93 (2H, duplete, J = 8 Hz);
7,03 (2H, duplete, J = 8 Hz);
7,19 - 7,33 (5H, múltiplo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3438, 3226, 2931, 1683, 1676, 1607, 1475, 698.

EXEMPLO 115

N-[(S)-1-fenil-1-(4-metil-fenil)-etil]-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 81 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1; fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e (S)-1-fenil-2-(4-metil-fenil)-etilamina.

Espectro de Ressonância magnética Nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,54 (3H, singuleto);
1,07 (3H, singuleto);
1,00 - 2,60 (19H, multipleteo);
2,28 (3H, singuleto);
3,00 - 3,09 (2H, multipleteo);
4,76 - 4,79 (1H, multipleteo);
5,24 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 14 \text{ \& } 7 \text{ Hz}$);
5,58 (1H, dupleteo, $J = 7 \text{ Hz}$);
6,93 (2H, dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
7,03 (2H, dupleteo, $J = 8 \text{ Hz}$);
7,17 - 7,33 (5H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{mas}} \text{ cm}^{-1}$:

3420, 3140, 2944, 1678, 1660, 1637, 1518, 707.

4.

EXEMPLO 116

N-[(S)-1-fenil-2-(4-metil-fenil)-etil]-4-metil-
-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 50 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 4) e (S)-1-fenil-2-(4-metil-fenil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃); δ ppm:

0,51 (3H, singuleto);
0,89 (3H, singuleto);
0,80 - 2,20 (16H, multipleteo);
2,28 (3H, singuleto);
2,94 (3H, singuleto);
3,02 - 3,07 (2H, multipleteo);
3,33 (1H, dupleteo de dupletos, J = 13 & 3 Hz);
5,20 - 5,30 (1H, multipleteo);
5,57 (1H, dupleteo, J = 7 Hz);
5,87 (2H, dupleteo, J = 10 Hz);
6,66 (1H, dupleteo, J = 10 Hz);
6,93 (2H, dupleteo, J = 8 Hz);

7,03 (2H, duplete, $J = 8$ Hz);

7,19 - 7,33 (5H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

3359, 2945, 1651, 1598, 1525, 1448, 700.

EXEMPLO 117

N-[(S)-1-fenil-2-(4-metil-fenil)-etil]-4-metil-
-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 58 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 5) e (S)-1-fenil-2-(4-metil-fenil)-etilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,53 (1H, singuleto);

1,01 (3H, singuleto);

1,05 - 2,27 (16H, multiplete);

2,28 (3H, singuleto);

2,49 - 2,54 (2H, multiplete);

3,03 - 3,07 (2H, multiplete);

3,11 (3H, singuleto);

5,02 (1H, duplete de dupletos, $J = 5$ & 2 Hz);

5,24 (1H, duplete de dupletos, $J = 15 \text{ \& } 7 \text{ Hz}$);

5,58 (1H, duplete, $J = 7 \text{ Hz}$);

6,93 (2H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);

7,03 (2H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);

7,19 - 7,33 (5H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3396, 2945, 1665, 1645, 1627, 1519, 1471,
704.

EXEMPLO 118

N-(difenil-metil)-3-oxo-4-aza-5 α -androsta-1-eno-17 β -
-carboxamida

Em 20 ml de dioxano anidro dissolve-ram-se 640 mg de N-difenilmetil-3-oxo-4-aza-5 α -androsta-17 β -carboxamida e à solução resultante adicionaram-se 310mg de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona e 1356 mg de N,O-bis(trimetilsilil)-trifluoroacetamida. Agitou-se depois a solução reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas e aqueceu-se seguidamente sob refluxo durante 13 horas. Arre-feceu-se depois a mistura reaccional até à temperatura ambi-ente e diluiu-se com 100 ml de cloreto de metileno. Lavou-se seguidamente com uma solução aquosa 1N de ácido clorí-drico, água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio,

respeitando a ordem citada, depois do que se secou sobre sul
fato de magnésio anidro e concentrou por evaporação sob pres
são reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de 15 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando entre 1:9 e 2:3 em volume, deu 360 mg do composto do título.

Os espectros de ressonância magnética nuclear e no infravermelho do composto do título são similares aos do produto preparado de acordo com a técnica descrita no Exemplo 7.

EXEMPLO 119

N-[1-(4-acetamidofenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -andros-
tano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 73 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico e 4-(1-amino-1-metiletil)-acetamida.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ ppm:

0,65 (3H, singuleto);

0,89 (3H, singuleto);

0,75 - 2,20 (18H, multiplete);

1,65 (3H, singuleto);

1,68 (3H, singuleto);
2,13 (3H, singuleto);
2,37 - 2,43 (2H, multipleteo);
3,05 (1H, dupleteo de dupletos, J = 12 & 4 Hz);
7,31 (2H, dupleteo, J = 8 Hz);
7,45 (2H, dupleteo, J = 8 Hz);

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3303, 3194, 2940, 2917, 1698, 1672, 1609,
1546, 1495, 1405, 829, 560.

EXEMPLO 120

N-[1-(4-acetamidofenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17/ β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 59 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17/ β -carboxílico e 4-(1-amino-1-metil-etil)-acetanilida.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3 + CD_3OD), δ ppm:

0,66 (3H, singuleto);
0,97 (3H, singuleto);
1,00 - 2,20 (16H, multipleteo);

1,66 (3H, singuleto);
1,68 (3H, singuleto);
2,13 (3H, singuleto);
3,32 (1H, duplete de dupletos, $J = 9 \text{ \& } 6 \text{ Hz}$);
5,80 (1H, duplete, $J = 10 \text{ Hz}$);
6,82 (1H, duplete, $J = 10 \text{ Hz}$);
7,32 (2H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
7,45 (2H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$):

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3305, 3193, 2936, 1707, 1672, 1606, 1545,
1495, 1321, 822, 561.

EXEMPLO 121

N-[1-(4-acetamidofenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-azaandrost-5-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 50 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 4-(1-amino-1-metiletil)-acetamida.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
1,10 (3H, singuleto);

1,10 - 2,50 (18H, multiplete);

1,66 (3H, singuleto);

1,68 (3H, singuleto);

2,18 (3H, singuleto);

7,32 (2H, duplete, $J = 9$ Hz);

7,45 (2H, duplete, $J = 9$ Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3300, 3194, 2939, 1705, 1671, 1610, 1574,

1495, 1387, 1322, 1225, 830, 561.

EXEMPLO 122

N-[1-(4-acetamidofenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-
-5 α -androstando-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 40 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) e 4-(1-amino-1-metiletil)-acetanilida.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,66 (3H, singuleto);

0,90 (3H, singuelto);

0,75 - 2,50 (21H, multiplete);

4

1,67 (3H, singuleto);
1,69 (3H, singuleto);
2,15 (3H, singuleto);
2,93 (3H, singuleto);
3,04 (1H, duplete de dupletos, $J = 12 \text{ \& } 3 \text{ Hz}$);
5,54 (1H, largo);
7,33 (2H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);
7,42 (2H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$).

Espectro de Absorção no Infravermelho(KBr), ν_{max} cm⁻¹:

3305, 2938, 1688, 1673, 1623, 1530, 1398,
1318, 1252, 834, 557.

EXEMPLO 123

N-[1-(4-acetamidofenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-
-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 67 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 4-(1-amino-1-metiletil)-acetamida.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,67 (3H, singuelto);
0,93 (3H, singuelto);

6

0,90 - 2,20 (17H, multiplete);
1,67 (3H, singuleto);
1,70 (3H, singuleto);
2,17 (3H, singuleto);
2,96 (3H, singuleto);
3,35 (1H, duplete de dupletos, J = 13 & 3 Hz);
5,54 (1H, largo);
5,89 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,69 (1H, duplete, J = 10 Hz);
7,33 (2H, duplete, J = 8 Hz);
7,42 (2H, duplete, J = 8 Hz);

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) ν_{max} cm⁻¹:

3309, 2971, 2936, 1689, 1675, 1605, 1534,
1315, 1256, 824.

EXEMPLO 124

N-[1-(4-acetamidofenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-
-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 61 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 37, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 5) e 4-(1-amino-1-metiletil)-acetanilida.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3), δ ppm:

0,69 (3H, singuleto);
1,63 (3H, singuleto);
1,00 - 2,30 (17H, multipleteo);
1,67 (3H, singuleto);
1,70 (3H, singuleto);
2,15 (3H, singuleto);
2,50 - 2,58 (2H, multipleteo);
3,12 (3H, singuleto);
5,04 (1H, dupleteo de dupletos, $J = 5$ & 2Hz);
5,55 (1H, largo);
7,34 (2H, dupleteo, $J = 8$ Hz);
7,41 (2H, dupleteo, $J = 8$ Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3302, 2968, 1667, 1653, 1641, 1529, 1382,
1319, 1264, 835, 560.

EXEMPLO 125

N-(4,4'-dimetoxidifenil-metil)-3-oxo-4-azaandrost-
-5-eno-17 β -carboxamida

O composto do título preparou-se com um rendimento de 50 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxílico e 4,4'-dimetoxibenzidrilamina.

4.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,70 (3H, singuleto);
1,09 (3H, singuleto);
1,10 - 2,30 (20H, multipleteo);
2,45 - 2,50 (2H, multipleteo),
3,79 (3H, singuleto);
4,77 - 4,79 (1H, multipleteo);
5,81 (1H, dupleteo, $J = 8$ Hz);
6,18 (1H, dupleteo, $J = 8$ Hz);
6,82 - 6,88 (4H, multipleteo);
7,11 - 7,18 (4H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1662, 1609, 1511, 1488, 1248, 1176, 1035,
831.

EXEMPLO 126

N-(4-metoxidifenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-eno-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 51 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 4-metoxi-

benzidrilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
0,91 (3H, singuleto);
0,90 - 1,88 (12H, multipletto);
1,90 - 2,10 (2H, multipletto);
2,17 - 2,30 (2H, multipletto);
2,95 (3H, singuleto);
3,34 (1H, dupletto de dupletos, $J = 13 \text{ \& } 3 \text{ Hz}$);
3,79 (3H, singuleto);
5,83 - 5,87 (1H, multipletto);
5,85 (1H, dupletto, $J = 10 \text{ Hz}$);
6,23 (2H, dupletto, $J = 8 \text{ Hz}$);
6,66 (1H, dupletto, $J = 10 \text{ Hz}$);
6,83 - 6,87 (2H, multipletto);
7,12 - 7,16 (2H, multipletto);
7,20 - 7,36 (5H, multipletto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3312, 2939, 1663, 1604, 1511, 1248, 820,
699.

EXEMPLO 127

N-(4,4'-dimetoxidifenil-metil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -andros-
-tano-17 β -carboxamida

O composto do título foi preparado com um rendimento de 51 %, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir ácido 3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico e 4,4'-dimetoxibenzidrilamina.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃), δ ppm:

0,67 (3H, singuleto);
0,89 (3H, singuleto);
0,70 - 2,35 (18H, multipletto);
2,37 - 2,43 (2H, multipletto);
3,04 (1H, dupletto de dupletos, J = 11 & 4 Hz);
3,78 (3H, singuleto);
3,79 (3H, singuleto);
5,54 (1H, largo);
5,79 (1H, dupletto, J = 8 Hz);
6,17 (1H, dupletto, J = 8 Hz);
6,82 - 6,88 (4H, multipletto);
7,10 - 7,16 (4H, multipletto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹.

3305, 2936, 1659, 1511, 1247, 1175, 1034, 830.

PREPARAÇÃO 1

4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxi- lato de metilo

A uma suspensão de 0,82 g de hidreto de sódio (sob a forma de uma dispersão a 55 % (p/p) em parafina líquida) em 30 ml de dimetilformamida adicionou-se, gota a gota e à temperatura ambiente, uma suspensão de 5,18 g de 3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxilato de metilo em 74 ml de dimetilformamida anidra agitou-se a suspensão durante 1 hora à temperatura de 70°C. Decorrido este tempo, adicionaram-se, gota a gota, à mistura resultante à temperatura ambiente, 22,1 g de iodeto de metilo e agitou-se a mistura durante 100 minutos à temperatura ambiente e depois durante mais 1 hora à temperatura de 70°C. Diluiu-se depois a mistura reaccional com éter etílico, lavou-se com água (duas vezes) e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro; eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de 290 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando entre 1 : 5 e 1:2 em volume, deu 2,95 g do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,66 (3H, singuleto;

0,88 (3H, singuleto);

0,77 - 2,60 (20H, multiplete);
2,92 (3H, singuleto);
3,03 (1H, duplete de dupeltos, J = 12 & 3 Hz);
3,67 (3H, singuleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

2932, 1732, 1649, 1209.

PREPARAÇÃO 2

Ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando- -17 β -carboxílico

A uma solução de 2,94 g de 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxilato de metilo (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 1) em 12,1 ml de metanol, adicionaram-se 1,68 g de hidróxido de potássio (pureza de 85 %, p/p) e 3,0 ml de água e agitou-se a mistura durante 3 horas sob refluxo. Decorrido este tempo, concentrou-se a mistura reaccional por evaporação sob pressão reduzida. Acidificou-se o resíduo resultante mediante a adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico. Separaram-se os cristais por filtração, lavaram-se com água e secaram-se ao ar, obtendo-se 2,20 g do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3 + CD_3OD) δ ppm:

0,72 (3H, singuleto);

0,88 (3H, singuleto);

0,75 - 2,60 (21H, multiplete);

2,93 (3H, singuelto);

3,07 (1H, duplete de dupletos, $J = 12 \text{ \& } 3 \text{ Hz}$).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

2938, 1716, 1604, 1212, 1191, 723.

PREPARAÇÃO 3

4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxi-
lato de metilo

A uma suspensão de 0,79 g de hidreto de sódio (sob a forma de uma dispersão a 55 % (p/p) em parafina líquida) em 10 ml de dimetilacetamida anidra adicionou-se gota a gota, uma solução de 2,99 g de 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxilato de metilo em 110 ml de dimetilacetamida anidra, enquanto se arrefecia com gelo e agitou-se a suspensão durante 30 minutos à temperatura de 70°C. Decorrido este tempo, adicionaram-se à suspensão à temperatura ambiente, gota a gota, 13,0 g de iodeto de metilo e agitou-se a mistura durante 2,5 horas também à temperatura ambiente. Diluiu-se depois a mistura reaccional com éter etílico, lavou-se com água (três vezes) e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro; eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob

4.

pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de 160 g de gel de sílica. A eluição em gradiente com misturas de acetona e cloreto de metileno, variando entre 1:20 e 1:2 em volume, forneceu 2,15g do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,68 (3H, singuleto);
0,92 (3H, singuleto);
0,88 - 2,20 (15H, multiplete);
2,36 (1H, triplete, $J = 9$ Hz);
2,96 (3H, singuleto);
3,36 (1H, duplete de dupletos, $J = 13$ & 4 Hz);
3,67 (3H, singuleto);
5,91 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
6,71 (1H, duplete, $J = 10$ Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr) ν_{max} cm^{-1} :

2944, 1729, 1660, 1606, 1432, 1218,
1199, 1174, 1154, 822.

PREPARAÇÃO 4

Ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico

A uma solução de 2,15 g de 4-metil-3-

4

-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxilato de metilo (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 3) em 8,8 ml de dioxano, adicionaram-se 1,22 g de hidróxido de potássio (pureza de 85 %, p/p) e 2,2 ml de água e agitou-se a mistura durante 3 horas sob refluxo. Decorrido este período, concentrou-se a mistura reaccional por evaporação sob pressão reduzida. Mediante adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico acidificou-se o resíduo resultante. Separaram-se por filtração, os cristais precipitados, lavaram-se com água e secaram-se ao ar, obtendo-se 2,15 g do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl_3) δ ppm:

0,73 (3H, singuleto);
0,92 (3H, singuleto);
0,80 - 2,20 (16H, multipleteo);
2,37 (1H, triplete, $J = 9$ Hz);
2,96 (3H, singuleto);
3,37 (1H, duplete de dupletos, $J = 13$ & 3 Hz);
5,88 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
6,74 (1H, duplete, $J = 10$ Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

2939, 1713, 1655, 1589, 1451, 1220,
1213, 1199, 823.

4.

PREPARAÇÃO 5

Ácido 4-metil-3-oxo-4-azaandrosta-5-eno-17 β -

-carboxílico

À temperatura ambiente, adicionaram-se 37 ml de uma solução a 40 % (v/v) de metilamina em metanol, a uma solução de 26,0 g de ácido 17 β -carboxi-5-oxo-A-nor-3,5-secoandrosta-3-carboxílico em 150 ml de etilenoglicol, e agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. Aqueceu-se depois a mistura reaccional, gradualmente, até à temperatura de 180°C, com agitação que se continuou durante mais 30 minutos à temperatura de 180°C. Decorrido este período, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicionaram-se 200 ml de água. Separaram-se por filtração os cristais precipitados, lavaram-se com água e secaram-se ao ar, obtendo-se 22,0 g do composto do título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl₃) δ ppm:

0,77 (3H, singuleto);

1,05 (3H, singuleto);

1,00 - 2,70 (18H, multiplete);

3,13 (3H, singuleto);

5,03 - 5,06 (1H, multiplete).

Espectro de Absorção no Infravermelho (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3459, 2943, 1726, 1616, 1474, 1393, 1329, 1230,

1168, 1057.

EXEMPLO DE ENSAIOS

(1) Preparação de 5 α -redutase a partir das glândulas da próstata de ratos

Utilizando uma tesoura cortaram-se em pequenos fragmentos lóbulos prostáticos de um rato macho completamente desenvolvido (peso do corpo 350 - 450 g, estirpe Sprague-Dawley). A uma parte em peso dos fragmentos de tecidos adicionaram-se, aproximadamente, três partes em peso de uma solução-tampão [solução-tampão de fosfato de potássio 20 mM (pH 7,4) contendo sacarose 0,33 M, ditioneitol 1 mM, forma reduzida de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADPH) 50 μ M e fluoreto de fenilmetilsulfonilo (PMSF) a 0,001 % e homogeneizou-se, inicialmente por meio de um homogeneizador Polytron (marca registrada, KINEMATICA GmbH) e depois com um homogeneizador em Teflon (marca registrada). A suspensão de tecido prostático assim homogeneizada foi depois centrifugada (140 000 x g, 60 minutos) para separar o precipitado.

A uma parte deste precipitado adicionaram-se, aproximadamente, três partes em peso da solução-tampão descrita antes, de modo a suspendê-lo, e centrifugou-se a suspensão novamente (140 000 x g, 60 minutos) para lavar e separar o precipitado, que se considerou a preparação de 5 α -redutase de rato. Adicionou-se a este precipitado uma

quantidade de solução-tampão referida antes suficiente para se obter uma solução com um teor proteico compreendido entre 20 e 40 mg/ml. Congelou-se a solução e conservou-se à temperatura de -80°C . Determinou-se o teor proteico realizando um doseamento da proteína Bio-Rad em que se utilizou γ -globulina bovina (Fracção de Cohn II, sigma) como padrão proteico.

(2) Determinação da Inibição da 5α -redutase do rato

A 0,5 ml de uma solução-tampão de fosfato de potássio 40 mM (pH 6,5) contendo 5α -redutase de rato (teor em proteína 1 mg), ditiotreitól 1 mM e NADPH 500 μM (concentração final 10^{-8}M do composto em ensaio) adicionaram-se 5 μl de uma solução em dimetilsulfóxido ou em etanol do composto em ensaio e incubou-se durante 15 a 30 minutos à temperatura de 37°C . Como controlo, a uma amostra adicionou-se apenas o dissolvente. Seguidamente, adicionaram-se 2 ml de acetato de etilo contendo 10 μg de cada um dos seguintes compostos: testosterona, 5α -di-hidrotestosterona e androstenodiona, para interromper a reacção. Centrifugou-se a mistura (1 400 x g, 5 minutos). Separou-se a camada de acetato de etilo e transferiu-se para um outro tubo de ensaio, onde se evaporou até à secura enquanto se pulverizava com azoto. Dissolveram-se os esteróides em 40 μl de acetato de etilo. Em uma placa para cromatografia em camada fina (placa de sílica LK5DF, Whatman) aplicou-se a solução e dissolveu-se com uma mistura de acetato de etilo e ciclo-

4

-hexano (1:1 em volume), duas vezes, à temperatura ambiente. Identificou-se a fracção esteróide mediante desenvolvimento de coloração por radiação ultravioleta ou aquecimento com uma solução de sulfato de cézio a 1 %/ácido sulfúrico a 10%. A radioactividade na placa de cromatografia em camada fina foi medida utilizando um analisador de bio-imagens (Fiji Film Co. Ltd.). A quantidade [taxa de conversão (%)] da [^{14}C] 5 α -di-hidro-testosterona que foi convertida a partir da [^{14}C]-testosterona inicialmente adicionada deu a actividade enzimática. A actividade inibidora da 5 α -reductase do rato de uma amostra em ensaio foi calculada a partir da equação seguinte:

Actividade inibidora da 5 α -reductase do rato =

$$\frac{\text{Taxa de conversão do grupo da amostra}}{\text{Taxa de conversão do grupo de controlo}} \times 100 (\%)$$

Os resultados podem observar-se no Quadro seguinte.

4

QUADRO 4

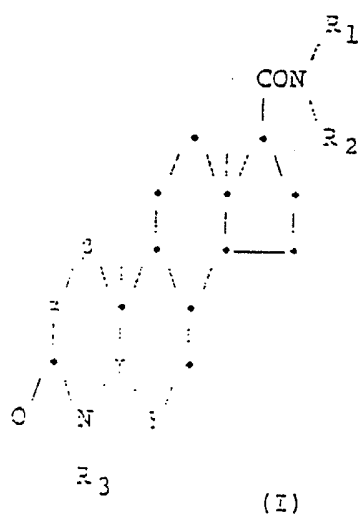
Actividade inibidora da 5 α -redutase do rato

Composto em ensaio	Actividade inibidora (%) (10 ⁻⁸ M)
Exemplo Nº 1	89,2
Exemplo Nº 3	89,1
Exemplo Nº 4	74,1
Exemplo Nº 8	74,6
Exemplo Nº 12	78,4
Exemplo Nº 20	86,7
Exemplo Nº 26	87,3
Exemplo Nº 37	82,2
Exemplo Nº 40	88,6
Exemplo Nº 42	72,3
Exemplo Nº 44	73,2
Exemplo Nº 62	90,1
Exemplo Nº 65	80,0
Exemplo Nº 73	80,5
Composto A ₂	30,0

4.

REIVINDICAÇÕES

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



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo como definidos seguidamente, heterociclo aromático como definidos seguidamente, carboxilo ou hidroxí;

R_2 representa um grupo alquilo C_{1-6} comportando como substituinte, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo como definidos seguidamente e heterociclo aromático como definidos seguidamente os quais por sua vez comportam, eventualmente, pelo menos, um substituinte adicional escolhido entre grupos carboxilo ou hidroxí; ou diarilamino;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo como os definidos seguidamente, carboxilo ou hidroxí; ou alcenilo com 3 a 6 átomos de carbono;

as ligações $\alpha-\beta$ e $\gamma-\delta$ representam, cada uma, uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono;

representando os grupos arilo citados antes grupos

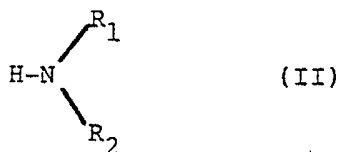
4.

arilcarbocíclicos com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo, grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi-carbonilo com 2 a 7 átomos de carbono ou hidroxí ou grupos de fórmula geral $-NHRa$ na qual Ra representa um grupo acilo carboxílico alifático com 1 a 5 átomos de carbono; e

comportando os grupos heterocíclicos aromáticos citados antes 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos escolhidos entre átomos de azoto, oxigénio ou enxofre e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-6} ou alcoxi C_{1-6} ;

ou dos seus ésteres ou sais aceitáveis em farmácia, caracterizado pelo facto

(a) de se fazer reagir um composto amino de fórmula geral



na qual

R_1 e R_2 têm os significados definidos antes;
com um derivado azasteróide de fórmula geral

...

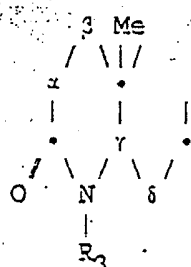
4.



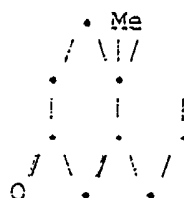
(III)

na qual

W e W' representam, considerados conjuntamente, um grupo de fórmula geral



(IV)



(IVa)

em que

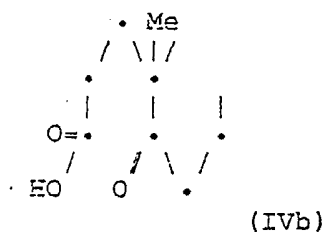
$\alpha - \beta$, $\gamma - \delta$ e R_3 têm os significados defini-

4.

dos antes; e

Me representa um grupo metilo;

(b) de se oxidar o composto obtido na fase (a), quando W e W' representam, considerados conjuntamente, um grupo de fórmula geral IVa, para se converter esse grupo em um outro de fórmula geral



na qual

Me representa um grupo metilo;

e de se fazer reagir o composto resultante com um composto de fórmula geral



na qual

R_3 tem os significados definidos antes;

(c) de se converter, eventualmente, um grupo representado pelo símbolo R_3 em um qualquer outro grupo;

(d) de se converter, eventualmente, uma ligação simples carbono-carbono representada por $\alpha - \beta$ em uma ligação dupla carbono-carbono;

(e) de se transformar, eventualmente, em um seu sal ou esterificar o composto obtido em uma qualquer das fases anteriores.

4.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 3 átomos de carbono; benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos seguidamente; furil-metilo; ou tienil-metilo; constituindo os Substituintes (a) citados antes átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxil, alcóxicarbonilo com 2 a 5 átomos de carbono ou acilamino carboxílico alifático com 1 a 5 átomos de carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo alquilo C_{1-4} comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos na reivindicação 2; furilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo alquilo C_{1-4} ; tienilo comportando, eventualmente, um grupo alquilo C_{1-4} como substituinte; apresentando os grupos alquilo citados antes; eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos carboxilo ou hidroxil, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto

de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo difenilamino em que um ou ambos os radicais fenilo comportam, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos na reivindicação 2, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos na reivindicação 2, carboxilo ou hidroxilo; ou alcenilo com 3 a 4 átomos de carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual a ligação re

4.

presentada por $\alpha - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\delta - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono ou a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\delta - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

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

na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 3 átomos de carbono, benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos na reivindicação 2, furil-metilo ou tienil-metilo;

R_2 representa um grupo alquilo C_{1-4} comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos na reivindicação 2; furilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo

4.

alquilo C_{1-4} ; tienilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo alquilo C_{1-4} , apresentando os grupos alquilo citados antes, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos carboxilo ou hidroxí ou R_2 representa um grupo difenilamino em que um ou ambos os radicais fenilo comportam, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos na reivindicação 2;

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (a) como definidos na reivindicação 2, carboxilo ou hidroxí; ou alcenilo com 3 a 4 átomos de carbono; e a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono, ou a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

4.

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compósitos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo isopropilo; benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos seguidamente; ou tienil-metilo; constituindo os Substituintes (b) citados antes átomos de flúor, cloro ou bromo ou grupos metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxil, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, formamido ou acetamido, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo alquilo C_{1-4} comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos na reivindicação 8, furilo comportando, eventualmente, um grupo metilo como substituinte ou tienilo comportando, eventualmente, um grupo metilo como substituinte, apresentando os grupos alquilo citados antes, eventualmente, pelo menos, um

4.

grupo hidroxí como substituinte; ou difenilamino em que um ou ambos os radicais fenilo comportam, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos na reivindicação 8, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos na reivindicação 8, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono comportando, pelo menos, um grupo hidroxí como substituinte ou alilo, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

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

na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo isopropilo, benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos na reivindicação 8, ou

4.

tienil-metilo;

R_2 representa um grupo alquilo C_{1-4} comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos na reivindicação 8; furilo comportando, eventualmente, um grupo metilo como substituinte; ou tienilo comportando, eventualmente, um grupo metilo como substituinte; apresentando os grupos alquilo citados antes, eventualmente, pelo menos, um grupo hidroxil como substituinte ou R_2 representa um grupo difenilamino em que um ou ambos os radicais fenilo comportam, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos na reivindicação 8;

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo, etilo, benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (b) como definidos na reivindicação 8, alquilo C_{1-3} comportando, pelo menos, um grupo hidroxil como substituinte ou alilo; e

a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou

4.

uma ligação dupla carbono-carbono, ou a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (c) um Grupo constituído por átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi, hidroxil ou acetamido, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio e R_2 representa um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (c) como definidos na reivindicação 12 ou tienilo; ou R_2 representa um

4.

grupo difenilamino em que um ou ambos os radicais fenilo comportam, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (c) como definidos na reivindicação 12, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

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

na qual

R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo benzilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (c) como definidos na reivindicação 12; e

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo, ou dos seus sais ou ésteres;

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4

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

na qual

R_1 representa um átomo de hidrogênio;

R_2 representa um grupo alquilo C_{1-3} comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (c) como definidos na reivindicação 12, furilo ou tienilo; ou R_2 representa um grupo difenilamino em que um ou ambos os radicais fenilo comportam, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre Substituintes (c) como definidos na reivindicação 12;

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo ou etilo; e

a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono, ou a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

4.

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo como definidos seguidamente, heterociclo aromático como definidos seguidamente ou carboxilo; representando os grupos arilo citados antes grupos arilo carbocíclicos com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou hidroxil; e comportando os grupos heterocíclicos aromáticos citados antes 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais um é um heteroátomo escolhido entre átomos de azoto, oxigénio ou enxofre e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} , ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo alquilo C_{1-6} comportando, pelo menos, um substituin-

te escolhido entre grupos arilo como definidos seguidamente ou heterociclo aromático como definidos seguidamente; representando os grupos arilo citados antes grupos arilo carbocíclicos com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou hidroxí; e comportando os grupos heterocíclicos aromáticos citados antes 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais um é um heteroátomo escolhido entre átomos de azoto, oxigénio ou enxofre e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} , ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo como definidos seguidamente, carboxilo ou hidroxí, representando os grupos arilo citados antes grupos arilo carbocíclicos com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou hidroxí, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se

L

utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

20.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual cada uma das ligações representadas por $\alpha-\beta$ e $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

21.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} comportando; pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo como definidos seguidamente, heterociclo aromático como definidos seguidamente ou carboxilo;

R_2 representa um grupo alquilo C_{1-6} comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo como definidos seguidamente ou heterociclo aromático como definidos seguidamente;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos arilo

L

como definidos seguidamente, carboxilo ou hidroxil; representado os grupos arilo citados antes grupos arilo carbocíclicos com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogénio ou grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou hidroxil; comportando os grupos heterocíclicos aromáticos citados antes 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais um é um heteroátomo escolhido entre átomos de azoto, oxigénio ou enxofre e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogénio ou grupos alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; e cada uma das ligações representadas por $\alpha-\beta$ e $\gamma-\delta$ representa uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

22.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmente, como substituinte um grupo escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte

escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ou hidroxí; furilo ou tienilo, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

23.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo alquilo C_{1-4} comportando um a três substituinte(s) escolhido(s) entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou hidroxí; furilo ou tienilo, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

24.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenilo, carboxilo ou hidroxí; ou alcenilo com 3 ou 4 átomos de carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

...

4.

25.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

26.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

27.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I
na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmente, como substituinte um grupo fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogénio ou grupos alquilo C_{1-4} , alco-

4.

xi C_{1-4} ou hidroxil; furil ou tienil;

R_2 representa um grupo alquilo C_{1-4} comportando 1 a 3 substituinte(s) escolhido(s) entre grupos fenil comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou hidroxil; furil ou tienil;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} comportando, eventualmentē, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos fenil, carboxil ou hidroxil; ou alcenil com 3 a 4 átomos de carbono; e

a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono; ou

a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

28.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a

4.

preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio e R_2 representa um grupo de fórmula geral $-C(CH_3)(CH_3)-R_2$, na qual R_2 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de cloro ou de flúor ou de grupos metilo, metoxi ou hidroxí; ou alquilo C_{1-3} comportando 2 a 3 substituintes escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí; furilo ou tienilo, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

29.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo C_{1-3} comportando um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí; furilo ou tienilo, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

30.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 repre-

L.

senta um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, alilo ou benzilo, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

31.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

32.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio;

R_2 representa um grupo de fórmula geral

$-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{R}_2$, na qual R_2 representa um grupo fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de cloro ou de flúor ou grupos metilo, metoxi ou hidroxil; ou alquilo C_{1-3} comportando 2 a 3 substituintes escolhidos entre grupos fenilo comportando, eventualmente,

4.

pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxi; furilo ou tienilo;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, alilo ou benzilo; e

a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

33.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual

R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo C_{1-3} comportando um substituinte escolhido entre grupos fenilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxi; furilo ou tienilo;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, alilo ou benzilo; e

4.

a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\delta - \delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

34.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio e R_2 representa um grupo difenil-metilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí; 1,2-difeniletilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí; ou 1,1-difeniletilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí, ou dos seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

35.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo, ou dos

4.

seus sais ou ésteres, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

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

na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio;

R_2 representa um grupo difenil-metilo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí; 1,2-difeniletílo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí; ou 1,1-difeniletílo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos metilo, metoxi ou hidroxí;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etílo; e

a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono e a ligação representada por $\gamma-\delta$ é uma ligação simples carbono-carbono, ou dos seus sais ou ésteres;

4.

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

37.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de

N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-(difenilmetil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-(1,1-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-(difenilmetil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-(1,2-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-(1-metil-1-feniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-(1-metil-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

N-(2-(4-metil-fenil)-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida;

4.

N-[2-(4-metil-fenil)-1-feniletíl]-3-oxo-4-aza-5 α -androsta-
no-17 β -carboxamida;
N-(1,1-difeniletíl)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carboxamida;
N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carboxamida;
N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -andros-
tano-17 β -carboxamida;
N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletíl]-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carboxamida;
N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletíl]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -an-
drostano-17 β -carboxamida;
N,N-difenil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carbo-hidrazida;
N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carbo-hi-
drazida;
N-[1-(3-metoxifenil)-1-metiletíl]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -an-
drostano-17 β -carboxamida;
N-[1-metil-1-(2-furil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-
-17 β -carboxamida;
N-(1,2-difeniletíl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -car-
boxamida;
N-(1,2-difeniletíl)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;
N-(difenilmetil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxa-
mida;

4.

N-(difenilmetil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;

N[1-fenil-2-(4-metilfenil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
-eno-17 β -carboxamida;

N-[1-fenil-2-(4-metilfenil)etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;

N-(1,1-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -car-
boxamida;

N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;

N-(1-metil-1-feniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -
-carboxamida;

N-(1-metil-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;

N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;

N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida;

N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;

N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida;

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
-1-eno-17 β -carboxamida;

4.

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
-androst-1-eno-17 β -carboxamida;

N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;

N,N-difenil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carbo-hidra-
zida;

N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -car-
bo-hidrazida;

N-[1-(2-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
-eno-17 β -carboxamida;

N-[1-metil-1-(2-furil)etil]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-
-17 β -carboxamida;

N-(1,2-difeniletil)-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-(1,2-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -car-
boxamida;

N-(difenilmetil)-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-(difenilmetil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carbo-
xamida;

N-[2-(4-metilfenil)-1-feniletil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida;

N-[2-(4-metilfenil)-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-
-eno-17 β -carboxamida;

N-(1,1-difeniletil)-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-(1,1-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -car-

4.

boxamida;

N-(1-metil-1-feniletil)-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-(1-metil-1-feniletil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-[1-metil-1-(2-tienil)etil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-[α -(4-hidroxifenil)benzil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-[1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N-(2-hidroxi-1,2-difeniletil)-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

N,N-difenil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carbohidrazida;

N,N-difenil-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carbohidrazida;

N-[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-17 β -carboxamida;

4.

N-[1-(2-metoxifenil)-1-metiletil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-
-eno-17 β -carboxamida; ou

N-[1-metil-1-(2-furil)etil]-4-metil-3-oxo-4-azaandrost-5-eno-
-17 β -carboxamida,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais cor-
respondentemente substituídos.

38.- Processo para a preparação de composições farma-
cêuticas apropriadas para o tratamento ou a profilaxia da hi-
pertrofia prostática, caracterizado pelo facto de se misturar,
como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de, pelo menos,
um composto de fórmula geral I quando preparado pelo processo
de acordo com as reivindicações 1 a 37, ou dos seus sais ou é-
steres com um veículo aceitável em farmácia.

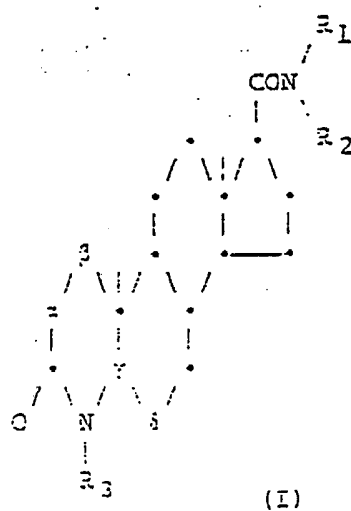
• Agente Oficial de Propriedade Industrial

M. L. L. L.

R E S U M O

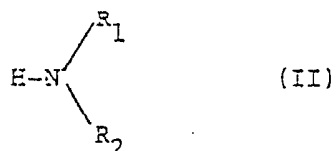
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS AZASTERÓIDES E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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

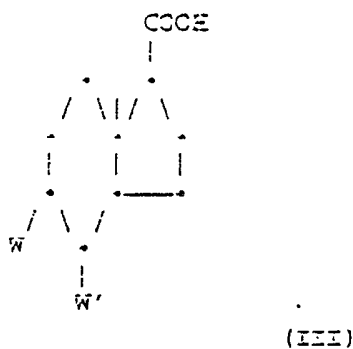


ou dos seus sais ou ésteres aceitáveis em farmácia que consiste
(a) em fazer reagir um composto amino de fórmula geral

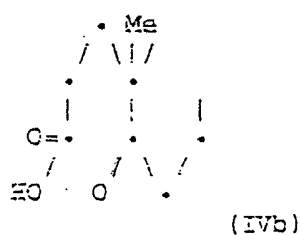
...



com um derivado azasteróide de fórmula geral



(b) em oxidar o composto obtido na fase (a), quando W e W' representam, considerados conjuntamente, um grupo de fórmula geral IVa, para se converter esse grupo em um outro de fórmula geral



e em fazer reagir o composto resultante com um outro de fórmula geral



(c) em converter, eventualmente, um grupo representado pelo sím-

4.

bolo R_3 em um qualquer outro grupo;

(d) em converter, eventualmente, uma ligação simples carbono-carbono representada por $\alpha-\beta$ em uma ligação dupla carbono-carbono;

(e) em transformar, eventualmente, em um sal ou esterificar o composto obtido em uma qualquer das fases anteriores.

Estes compostos são activos no tratamento ou na profilaxia da hipertrofia prostática.

● Agente Oficial da Propriedade Industrial

M. L. Corui