

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 95 089

NOME: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, norte americana, com sede em One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados esteróides 3-nitro-substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Dennis Alan Holt, Mark Alan Levy e Brian Walter Metcalf

Reivindicação do direito de prioridade (ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883):

Estados Unidos da América em 23 de Agosto de 1989 sob o nº 07/397.615



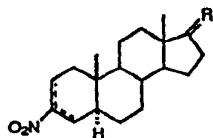
"Processo de preparação de derivados esteróides
3-nitro-substituídos e de composições farmacêu-
ticas que os contêm"

para que

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

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um
composto de fórmula



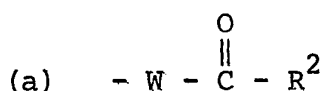
(I)

na qual

o anel A tem uma ligação dupla, onde se indica pelas linhas
a tracejado,

R é

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



onde W é uma ligação ou alquilidenoC₁₋₁₂ e R₂ é

- (i) alquiloC₁₋₈
- (ii) alcóxiloC₁₋₈, ou
- (iii) NR³R⁴, onde R³ e R⁴ são seleccionados, cada um,
independentemente, de entre hidrogénio, alqui-
loC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo; ou R³ e R⁴,
conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se
ligam, representam um anel saturado com 5-6
membros compreendendo até um outro heteroátomo
seleccionado de entre oxigénio e azoto,

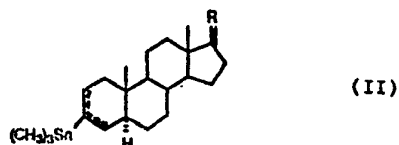
- (2) =CH-W-CO-R² ou =CH-W-OR⁵, onde W é uma ligação ou al-

quilidenoC₁₋₁₂, R² tem o mesmo significado que anteriormente, e R⁵ é

- (i) fenilalquilC₁₋₆carbonilo,
 - (ii) cicloalquilC₅₋₁₀carbonilo,
 - (iii) benzoílo,
 - (iv) alcoxyc₁₋₈carbonilo,
 - (v) aminocarbonilo ou aminocarbonilo substituído por alquiloC₁₋₈,
 - (vi) hidrogênio
 - (vii) alquiloC₁₋₈, ou
 - (viii) alquilC₁₋₂₀carbonilo;
- (3) α-hidrogênio e NHCOR⁶, onde R⁶ é alquiloC₁₋₁₂ ou NR³R⁴ onde R³ e R⁴ têm o mesmo significado que anteriormente; ou
- (4) ceto;

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

a reacção de um composto de fórmula (II)



na qual o anel A tem uma ligação dupla, onde se indica pelas linhas a tracejado, e R é definido como anteriormente, com um derivado nítro, num solvente orgânico não reactivo, para dar compostos 3-nítro de fórmula (I) e, depois, opcionalmente, a formação de um sal farmaceuticamente aceitável.

Estes compostos são inibidores da esteróide-5-α-redutase e são úteis na redução do tamanho da próstata. O presente invento refere-se também ao processo de preparação de intermediários na preparação destes compostos, e ao processo de preparação de composições farmaceuticas compreendendo estes compostos.

MEMÓRIA DESCRITIVACampo da invenção

O presente invento refere-se ao processo de preparação de certos novos análogos de compostos esteróides sintéticos possuindo ligações insaturadas no anel A, substituído por um grupo nítro na posição 3, ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo estes compostos e a processos que usam estes compostos na inibição da esteróide-5- α -redutase de mamíferos.

Descrição da arte relacionada

A classe de hormonas esteróides conhecidas como androgénios é responsável pelas características físicas que diferenciam os machos das fêmeas. Dos vários órgãos que produzem androgénios, os testículos produzem estas hormonas nas maiores quantidades. Centros no cérebro exercem o controlo principal no nível de produção de androgénio. Quando um controlo ineficaz na produção resulta numa produção excessiva da hormona androgénio, resultam numerosas manifestações físicas e estados de doença. Por exemplo, a acne vulgaris, a seborreia, o hirsutismo feminino e a hipertrofia prostática benigna estão correlacionados com níveis de androgénio elevados. Adicionalmente, a incidência da calvice masculina típica tem sido associada com níveis de androgénio elevados.

A testosterona é o principal androgénio segregado pelos testículos e é o principal esteróide androgénico no plasma dos machos. É, agora, conhecido que os androgénios 5- α -reduzidos são hormonas activas em alguns tecidos tais como a próstata e as glândulas sebáceas. A testosterona em circulação serve assim como pró-hormona para a di-hidrotestosterona (DHT), o seu análogo 5- α -reduzido, nestes tecidos mas não noutros, tais como os músculos e os testículos. A esteróide-5- α -redutase é uma enzima dependente de NADPH que converte a testosterona em DHT. A importância desta enzima no desenvolvimento masculino foi dramaticamente sublinhada pela constatação na existência de uma deficiência de 5- α -redutase genética no pseudo-hermafroditismo masculino. Imperato-McGinley, J., et. al., (1979), J. Steroid Biochem. 11:637-648.

O reconhecimento da importância de níveis de DHT elevados em

muitos estados de doença tem estimulado muitos esforços para sintetizar inibidores desta enzima. Têm sido descritos vários inibidores conhecidos da esteróide-5- α -redutase.

O primeiro inibidor descrito foi o ácido 17 β -carboxílico esteróide por Hsia e Voight em 1973. J. Invest. Dermat. 62:224-227. Depois descreveu-se um secoesteróide e verificou-se que tinha utilidade como um marcador com afinidade para a 5- α -redutase. Ro-baire, B., et. al., (1977), J. Steroid Biochem. 8:307-310. Um esteróide de diazocetona tem sido referido como um potente inibidor, dependente do tempo, da esteróide-5- α -redutase, Blohm, T.R., et. al. (1980), Biochem Biophys. Res. Comm. 95: 273-208; Patente dos Estados Unidos nº 4 317 817, 2 de Março de 1982. Na Patente dos Estados Unidos nº 4 377 584, publicada em 22 de Março de 1983 e em Liang, T., et. al., (1983), J. Steroid Biochem. 19, 385-390 descreveram-se um grupo de 4-aza-esteróides inibidores da esteróide-5- α -redutase. Mostrou-se também que um 6-metileno-esteróide era um desactivador dependente do tempo da esteróide-5- α -redutase. Petrow, V., et. al. (1981), Steroids 38:121-140.

Descreveram-se também outros inibidores da esteróide-5- α -redutase. A Patente dos Estados Unidos 4 361 578 que foi publicada em 2 de Junho de 1986, descreve uma classe de inibidores de enzima homoesteróide. A Patente dos Estados Unidos nº 4 191759 descreve amidas de 17 β -carboxi-4-androsten-3-ona que são activas como inibidores da esteróide-5- α -redutase. As Patentes Japonesas J60146855-A e J60116657-A descrevem vários derivados da anilina possuindo numerosas actividades incluindo a actividade de inibição da 5- α -redutase. A Patente Japonesa I60142941-A descreve numerosas cetonas fenil-substituídas possuindo actividade inibidora de 5- α -redutase e a Patente Europeia EP173516-A descreve várias amidas fenil-substituídas possuindo actividade similar. Shiseido referenciou derivados de terpeno que são inibidores activos da esteróide-5- α -redutase. Patente Japonesa nº J59053417-A.

Sumário da invenção

O presente invento resulta do facto de se ter verificado que a 5- α -redutase é inibida por certos análogos de anel A saturado 3-nitro-substituídos de compostos esteróides sintéticos. Os com-

postos são potentes inibidores da enzima.

Os compostos da invenção presentemente preferidos e os compostos usados nas composições farmacêuticas e nos processos da invenção incluem:

- o 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androsta-3-eno,
- o 17 β -N-t-butilcarboxamido-3-nitro-5- α -androsta-3-eno, e
- o 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androsta-2-eno.

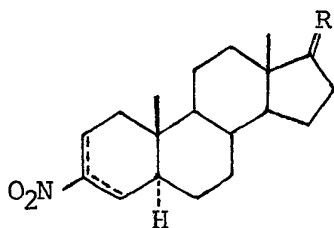
Num seu aspecto o presente invento refere-se ao processo de preparação de novos intermediários e dos compostos inibidores da 5- α -redutase.

O presente invento descreve, também, um processo para inibir a actividade da 5- α -redutase em mamíferos, incluindo os humanos, que compreende administrar internamente a um sujeito uma quantidade eficaz de um composto, inibidor da 5- α -redutase, do presente invento.

O presente invento inclui também o processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo um transportador farmacêutico e os compostos úteis nos processos da invenção.

Descrição detalhada da invenção

Os compostos do presente invento que inibem a 5- α -redutase têm a fórmula (I) seguinte:



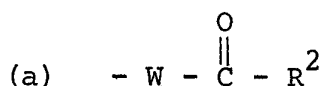
(I)

na qual:

o anel A tem uma ligação dupla onde se indica pelas linhas a tracejado;

R é

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



onde W é uma ligação ou alquilidenoC₁₋₁₂ e R₂ é

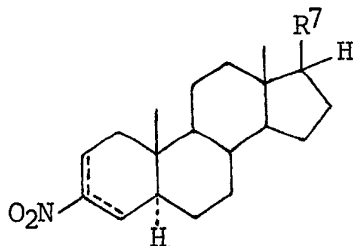
- (i) alquiloC₁₋₈,
 - (ii) alcoxiloC₁₋₈, ou
 - (iii) NR³R⁴, onde R³ e R⁴ são seleccionados, cada um, independentemente, de entre hidrogénio, alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo; ou R³ e R⁴, conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se ligam, representam um anel saturado com 5-6 membros compreendendo até um outro heteroátomo seleccionado de entre oxigénio e azoto,
- (2) =CH-W-CO-R² ou =CH-W-OR⁵, onde W é uma ligação ou alquilidenoC₁₋₁₂, R² tem o mesmo significado que anteriormente e R⁵ é
- (i) fenilalquilC₁₋₆carbonilo
 - (ii) cicloalquilC₅₋₁₀carbonilo
 - (iii) benzoílo,
 - (iv) alcoxiC₁₋₈carbonilo,
 - (v) aminocarbonilo ou aminocarbonilo substituído por alquiloC₁₋₈,
 - (vi) hidrogénio
 - (vii) alquiloC₁₋₈, ou
 - (viii) alquilC₁₋₂₀carbonilo
- (3) α-hidrogénio e NHCOR⁶ onde R⁶ é alquiloC₁₋₁₂ ou NR³R⁴ onde R³ e R⁴ têm o mesmo significado que anteriormente; ou
- (4) ceto;

ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Tal como são aqui utilizadas, a não ser onde se especifique ser de outro modo, as expressões alquilC_{1-n} e alqC_{1-n} representam uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada possuindo 1 a n carbonos e alq representa uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada possuindo 1 a 12 carbonos.

Compostos preferidos do presente invento são os que têm a fôr

mula (II):



(II)

na qual:

o anel A tem uma ligação dupla onde se indica pelas linhas a tracejado;

 R^7 é

(a) CONR^8R^9 onde R^8 e R^9 são, independentemente H ou alquilo C_{1-8} , ou

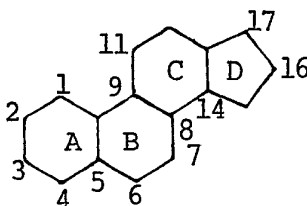
(b) $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ onde R^{10} é H ou alquilo C_{1-6} ; ou

os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Particularmente preferidos são os compostos com a fórmula (II) nas quais o anel A tem uma ligação dupla $\text{C}_3\text{-C}_4$.

Os compostos de fórmula (I) são incluídos nas composições farmacêuticas da invenção e são usados nos processos da invenção.

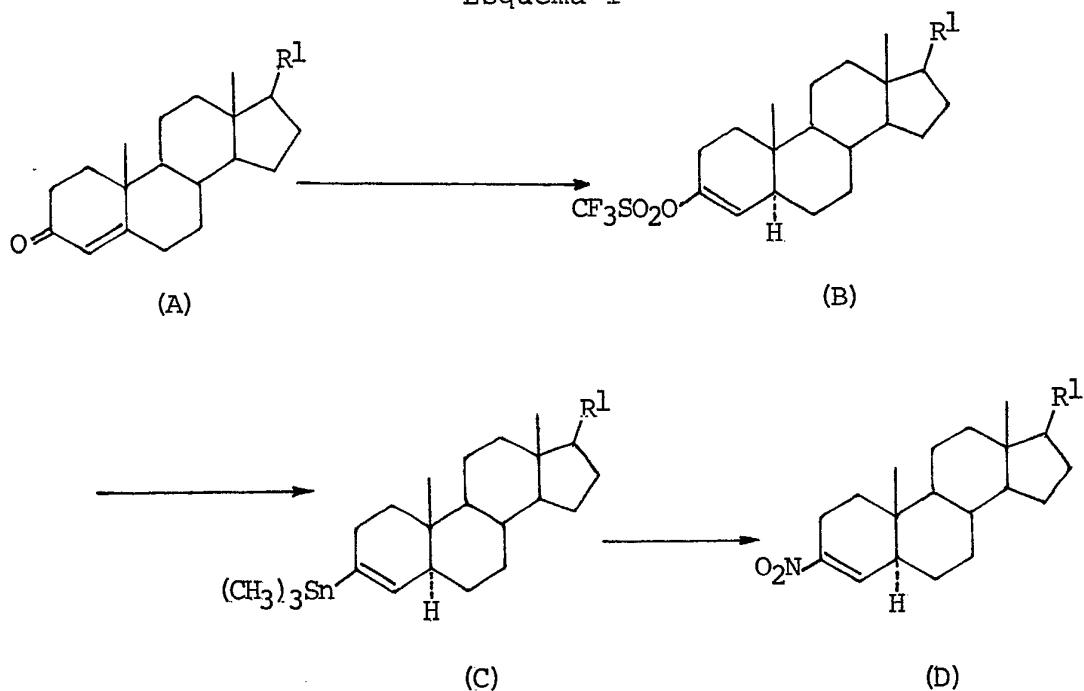
Tal como se usou anteriormente e como se usará na restante descrição e nas reivindicações, os carbonos do núcleo esteróide são numerados e os anéis são referenciados por letras na nomenclatura padrão como se segue:



Os Esquemas I e II mostram a formação de compostos de fórmula (I) que são compostos de fórmula (I) nos quais R é substituído por R^1 , que é R ou grupos que podem ser convertidos em R por reacções químicas conhecidas, tais como as que se descrevem em J. Fried e J. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Pub: Van Nostrand Reinhold Company (1972). Tal como se demonstra nos Exemplos seguintes, as reacções para converter R^1 em R são realizadas

em produtos do percurso sintético dos Esquemas I e II ou, quando apropriado ou preferível, em certos intermediários deste percurso sintético.

Esquema I

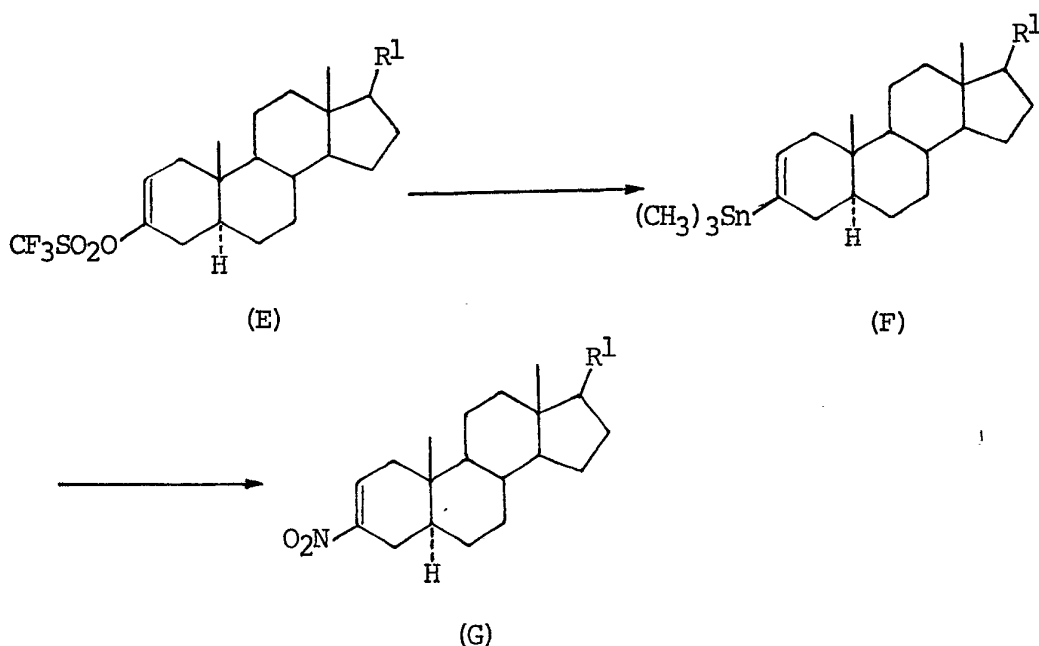


O esquema I ilustra a formação de compostos de fórmula (I) que têm uma ligação dupla no anel A. Os compostos 4-eno-3-ona de partida (A) são conhecidos e estão facilmente disponíveis, e são sintetizados a partir de precursores disponíveis usando procedimentos conhecidos, tais como se descreve no pedido de Patente Europeia nº 88303878.8. Os compostos de fórmula (A) são reduzidos num doador de prótons orgânico adequado, tal como t-butanol, ou, preferivelmente, anilina, num solvente orgânico apropriado, preferivelmente tetra-hidrofurano (THF), quando adicionados a uma solução de metal redutor/amina, preferivelmente, uma solução de lítio/amoníaco (Li/NH₃) para formar uma mistura reaccional. Agita-se esta mistura reaccional a uma temperatura de -100° C a -30° C, preferivelmente a -78° C, extingue-se com um extintor de lítio, tal como dibromometano, bromobenzeno ou, preferivelmente, isopreno e evapora-se para formar um resíduo. Os compostos de fórmula B são, depois, preparados fazendo reagir o resíduo, dissolvido

num solvente orgânico adequado, preferivelmente, THF, com uma N-ariltri-haloalquilsulfonimida, preferivelmente, N-feniltrifluorometilsulfonimida, a uma temperatura de -20°C a 20°C .

Os compostos de fórmula C, que são derivados de vinil-estanho de esteróides, são preparados por uma modificação de procedimentos publicados (J. Organic Chem., (1986), 51, 277-279). Os compostos de fórmula (C) são preparados a partir dos compostos de viniltriflato (B). Dissolvem-se os compostos (B) num solvente adequado preferivelmente THF, e trata-se com hexametildiestanho, cloreto de lítio, carbonato de lítio e catalisador de fosfina-paládio, preferivelmente, tetraquis(trifenilfosfina)paládio (O). Desgaseifica-se esta mistura reaccional e agita-se sob uma atmosfera de argon, durante 4 horas a 60°C . Extingue-se a mistura reaccional com cloreto de amônio, obtendo-se os compostos de vinil-estanho de fórmula (C). Os compostos de fórmula (D) são preparados a partir de compostos de fórmula (C) por procedimentos publicados (Tetra. Letters, (1980), 1113-1116) agitando tetranitrometano com compostos de fórmula (C) em tetracloreto de carbono, ao refluxo durante 18 horas.

Esquema II



O esquema II ilustra a síntese de compostos de fórmula (I) nos quais uma ligação dupla C_2-C_3 está substituída por um grupo nitro na posição 3. Os compostos (E) são obtidos por procedimentos conhecidos a partir de precursores de 3-ona tal como se descreve no pedido de Patente Europeia nº 88303878.8. Usaram-se os métodos que se mostram no Esquema II para converter os compostos de triflato (E) nos compostos de vinil-estanho (F). Os compostos (G) são preparados a partir dos compostos (F) de uma forma análoga aos procedimentos usados no Esquema I.

Os sais de adição de ácido, farmacologicamente aceitáveis, dos compostos da invenção, contendo um grupo básico, são formados, quando apropriado, com ácidos, orgânicos ou inorgânicos, fortes ou moderadamente fortes, na presença de uma amina básica, por processos bem conhecidos na arte. Por exemplo, faz-se reagir a base com um ácido, inorgânico ou orgânico, num solvente miscível com água, tal como etanol, com isolamento do sal por remoção do solvente ou num solvente imiscível com água quando o ácido aí é solúvel, tal como éter etílico ou clorofórmio, sendo o sal desejado separado directamente ou isolado por remoção do solvente. Exemplos de sais de adição de ácido, que são incluídos no presente invento, são os sais de maleato, fumarato, lactato, oxalato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, tartarato, citrato, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato e nitrato.

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

Testou-se a potência de múltiplos compostos da invenção, para determinar a potência na inibição de esteróide-5- α -redutase humana usando tecido de próstatas humanas hiperplásticas. Na determinação da potência da inibição da enzima humana usou-se o procedimento seguinte:

Descongelaram-se próstatas humanas congeladas e trituraram-se em pequenos bocados (5 mm^3). Homogeneizou-se o tecido em 3 a 5 vo-



lumes de tampão de fosfato de potássio 20 mM, pH 6,5 , contendo 0,33 M de sacarose, 1 mM de ditiotreitól e 50 μ M de NADPH, com um equipamento Brinkmann Polytron (Sybron Corporation, Westbury, New York). Submeteu-se a solução a sonicação durante 3 a 5 minutos com um Sonifier (Branson Sonic Power Co.) seguida por uma homogeneização manual num homegeneizador Dounce de vidro (Kontes Glass Company, Vineland, New Jersey).

Obtiveram-se partículas de próstata por centrifugação diferencial a 600 ou a 1000 x g durante 20 minutos e a 140 000 x g durante 60 minutos, a 4°C. Lavou-se o sedimento, obtido da centrifugação a 140 000 x g, com 5 a 10 volumes de tecido do tampão descrito anteriormente e recentrifugou-se a 140 000 x g. Suspendeu-se o sedimento resultante em tampão de fosfato de potássio 20 mM, pH 6,5 , contendo 20% de glicerol, 1 mM de ditiotreitól e 50 μ M de NADPH. A solução de partículas em suspensão foi armazenada a -80°C.

Depositararam-se uma quantidade constante de [14 C]-testosterona (52 a 55 mCi/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) em etanol e quantidades variáveis do inibidor potencial em etanol, em tubos de ensaio e concentraram-se até à secura num SAVANT Speed Vac. A cada tubo adicionou-se tampão, 20 ml de NADPH 10 mM e uma alíquota de solução de partículas de próstata, até um volume final de 0,5 ml de citrato de sódio 50 mM, pH 5,0. Após incubação da solução a 37°C durante 20 a 30 minutos extinguiu-se a reacção pela adição de 4 ml de acetato de etilo e 0,25 μ mol de cada um dos compostos de testosterona, di-hidrotestosterona, androstanodiol e androstanodiona como transportadores. Removeu-se a fase orgânica para um segundo tubo de ensaio e evaporou-se até à secura in vacuo. Dissolveu-se o resíduo em 20 a 30 μ l de clorofórmio, manchou-se numa faixa individual de uma placa de TLC de sílica gel, de faixas pré-definidas, de 20 x 20 cm (Si 250F-PA, Baker Chemical) e desenvolveu-se duas vezes com acetona:clorofórmio (1:9). O teor radioquímico nas bandas do substrato e dos produtos foi determinado com um leitor de visualização BIOSCAN (Bioscan, Inc., Washington, D.C.). Calculou-se a percentagem de radiomarcador recuperado convertido no produto, a partir da qual se determinou a actividade da enzima. Todas as incubações foram realizadas de modo a que não se consumissem mais do que 12% do substrato (testosterona).

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

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

onde B é a ordenada na origem no eixo do 1/velocidade, A é o declive da recta, S é a concentração de substrato (testosterona) usada na experiência e K_m é a constante Michaelis-Menton do substrato (testosterona) que se determinou, numa experiência em separado, ser 4,5 μ M. Quando testado como se descreveu anteriormente o composto 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androst-3-eno exibiu um K_i de 50 nM com a enzima humana, enquanto que o análogo 2-eno exibiu um K_i de 250 nM.

Os compostos de fórmula (I) são incorporados em formas de dosagem convenientes tais como cápsulas, comprimidos ou preparações injectáveis. Utilizam-se transportadores farmacêuticos sólidos ou líquidos. Os transportadores sólidos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio di-hidratado, caulino, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, goma arábica, estearato de magnésio e ácido esteárico. Os transportadores líquidos incluem xarope, óleo de amendoim, azeite, solução salina e água. Similarmente, o transportador ou diluente pode incluir qualquer material de libertação prolonga da tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, sozinho ou conjuntamente com uma cera. A quantidade de transportador sólido varia grandemente mas, preferivelmente, será de cerca de 25 mg a cerca de 1 g por unidade de dosagem. Quando se usa um transportador líquido, a preparação estará na forma de um xarope, de um elixir, de uma emulsão, de uma cápsula de gelatina mole, de um líquido estéril injectável, tal como numa ampola, ou de uma suspensão num líquido aquoso ou não aquoso.

As composições farmacêuticas são preparadas de acordo com as técnicas convencionais de um químico farmacêutico envolvendo mis

tura, granulação e prensagem, quando necessário, para preparar as formas de comprimido, ou mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes, como apropriado, de modo a obterem-se os produtos orais ou parentéricos desejados.

As doses dos compostos do presente invento com a fórmula (I) numa unidade de dosagem farmacêutica, tal como anteriormente se descreveu, serão uma quantidade eficaz, não tóxica, seleccionada na gama de 0,1-1000 mg/kg de composto activo, preferencialmente, 1-100 mg/kg. A dose seleccionada é administrada a um paciente humano que necessite de inibição da esteróide-5- α -redutase, de 1-6 vezes ao dia, topicamente, oralmente, rectalmente, por injeção, ou, continuamente, por perfusão. As unidades de dosagem oral para administração a humanos contêm, preferivelmente, de 1 a 500 mg de composto activo. Prefere-se a administração parentérica que usa dosagens menores. Contudo, para dosagens mais elevadas, pode-se também usar a administração oral quando tal for seguro e conveniente para o paciente.

Os processos do presente invento de inibição da actividade da esteróide-5- α -redutase em mamíferos, incluindo os humanos, compreendem a administração, internamente, a um sujeito de uma quantidade eficaz, inibidora da esteróide-5- α -redutase de um composto de fórmula (I). Os métodos da invenção para reduzir o tamanho da próstata, que incluem os métodos de reduzir a velocidade à qual o tamanho da próstata aumenta, que compreende administrar internamente a um sujeito uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

Os exemplos seguintes ilustram o processo de preparação de compostos de fórmula (I) e de composições farmacêuticas compreendendo estes compostos. Não se pretende que os exemplos limitem o âmbito da invenção tal como anteriormente se definiu e a seguir se reivindicam.

Exemplo 1

17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -andro-3-eno

(i) 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trifluorometilsulfonato-5- α -andro-3-eno

Destilou-se, duplamente, amoníaco (500 ml) para um balão equipado com um condensador de gelo seco e com um dispersor de ârgon. No amoníaco dissolveu-se arame de lítio (1 g). Adicionou-se anilina, recentemente destilada, seguida por uma solução de 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-oxo-androst-4-eno (Pedido de Patente Europeia nº 88303878.8) (10 g) em THF seco (200 ml) que foi adicionada gota a gota. Depois, agitou-se a mistura reaccional a uma temperatura compreendida entre -78°C e -33°C durante 2 horas e, depois, extinguiu-se com isopreno até ao desaparecimento da cor azul. Evaporaram-se lentamente os voláteis e concentrou-se o resíduo in vacuo, a 0,5 mm de Hg, durante 1 hora. Dissolveu-se o resíduo oleoso em THF seco (200 ml), arrefeceu-se até 0°C e adicionou-se uma solução de N-feniltrifluorometilsulfonimida (25 g) em THF (100 ml). Agitou-se esta mistura a 0°C durante 18 horas, concentrou-se até à secura e cromatografou-se o resíduo em sílica gel, usando 10% de acetato de etilo em hexano, obtendo-se o 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trifluorometilsulfonato-5- α -androst-3-eno (8,6 g, 64%).

(ii) 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trimetilestanil-5- α -androst-3-eno

Desgaseificou-se uma mistura de 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trifluorometilsulfonato-5- α -androst-3-eno (1,1 g), hexametilстано (1,15 g), cloreto de lítio (1 g), carbonato de lítio (0,25 g), tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0) (0,2 g) e THF (25 ml), por três ciclos de congelamento-descongelamento sob vácuo e, depois, aqueceu-se a mistura sob ârgon, a 60°C durante 4 horas, de acordo com o procedimento descrito em J. Organic Chemistry, 51, 277-279 (1986). Repartiu-se a mistura reaccional arrefecida entre acetato de etilo e solução aquosa saturada de cloreto de amónio e cromatografou-se a fase orgânica, concentrada e seca, em sílica gel com 70% de acetato de etilo e 1% de trietilamina em hexanos, obtendo-se o 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trimetilestanil-5- α -androst-3-eno (800 mg, 70%).

(iii) 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androst-3-eno



Tratou-se uma suspensão de 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trimetilestanil-5- α -androst-3-eno (30 mg, 0,11 mmole) em tetracloreto de carbono (2 ml) com tetranitrometano (20 mg) de acordo com o procedimento descrito (Tetra. Letters, 1980, 1113-1116). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 18 horas, arrefeceu-se, concentrou-se e cromatografou-se (sílica gel, 10% de acetato de etilo em hexano) obtendo-se o 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androst-3-eno (9 mg); p.f. 194-197°C.

Exemplo 2

17 β -N-t-butilcarboxamido-3-nitro-5- α -androst-3-eno

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1 (ii-iii) usando o 17 β -N-t-butilcarboxamido-3-trifluorometilsulfonato-5- α -androst-3-eno (Pedido de Patente Europeia nº 88303878.8) em vez do 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trifluorometilsulfonatoandrost-3-eno.

Exemplo 3

17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androst-2-eno

O 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androst-2-eno, (p.f. 133-135°C) é preparado de acordo com o Exemplo 1 (ii-iii) usando o 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trifluorometilsulfonato-5- α -androst-2-eno (Pedido de Patente Europeia nº 88303878.8) em vez do 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-trifluorometilsulfonato-5- α -androst-3-eno.

Exemplo 4

Prepara-se uma forma de dosagem oral para administrar os compostos de fórmula (I) por peneiração, mistura e enchimento, em cápsulas de gelatina dura, dos ingredientes nas proporções que se mostram na Tabela I, seguinte

Tabela I

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidades</u>
17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido- -3-nitro-5- α -androst-3-eno	50 mg
estearato de magnésio	5 mg
lactose	75 mg

Exemplo 5

Misturam-se e granulam-se a sacarose, o sulfato de cálcio di-hidratado e o composto de fórmula (I) que se mostram na tabela II, nas proporções indicadas, com uma solução de gelatina a 10%. Os grânulos húmidos são peneirados, secos, misturados com o amido, com o talco e com o ácido esteárico, peneirados e prensados na forma de um comprimido.

Tabela II

<u>Ingredientes</u>	
17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido- -3-nitro-5- α -androst-3-eno	100 mg
sulfato de cálcio di-hidratado	150 mg
sacarose	20 mg
amido	10 mg
talco	5 mg
ácido esteárico	3 mg

Exemplo 6

Dissolve-se o 17 β -N,N-di-isopropilcarboxamido-3-nitro-5- α -androst-3-eno (1,0 g) em 20 g de óleo de soja e emulsiona-se por mistura com 1,2 g de fosfolípido de ovo e água suficiente para se ter um volume final de 100 ml. A formulação de interlípido formada é adequada para administração intravenosa.

Tendo as concretizações preferidas da invenção sido ilustradas pela descrição anterior, deve-se entender que o presente in-

71 433

SBC Case 14456

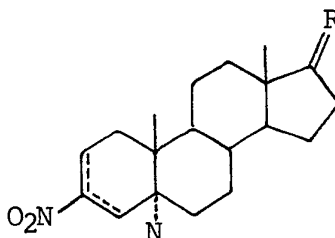
-17-



vento não está limitado às instruções precisas aí descritas e que se reserva o direito a todas as modificações abrangidas pelo âmbito das reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. - Processo de preparação de um composto de fórmula



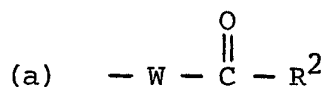
(I)

na qual

o anel A tem uma ligação dupla, onde se indica pelas linhas a tracejado,

R é

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



onde W é uma ligação ou alquilidenoC₁₋₁₂ e R₂ é

- (i) alquiloC₁₋₈
- (ii) alcoxiloC₁₋₈, ou
- (iii) NR³R⁴, onde R³ e R⁴ são seleccionados, cada um, independentemente, de entre hidrogênio, alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo; ou R³ e R⁴, conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se ligam, representam um anel saturado com 5-6 membros compreendendo até um outro heteroátomo seleccionado de entre oxigênio e azoto,

(2) =CH-W-CO-R² ou =CH-W-OR⁵, onde W é uma ligação ou alquilidenoC₁₋₁₂, R² tem o mesmo significado que anteriormente, e R⁵ é

- (i) fenilalquilC₁₋₆carbonilo,
- (ii) cicloalquilC₅₋₁₀carbonilo,
- (iii) benzoilo,
- (iv) alcoxyc₁₋₈carbonilo,
- (v) aminocarbonilo ou aminocarbonilo substituído

por alquiloC₁₋₈,

(vi) hidrogênio

(vii) alquiloC₁₋₈, ou

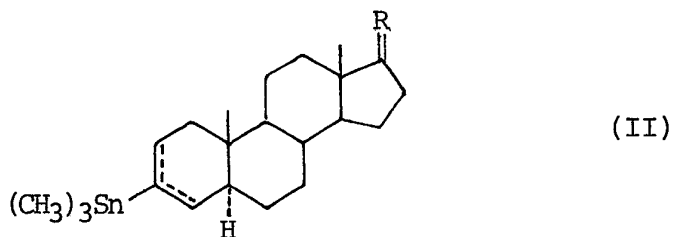
(viii) alquilC₁₋₂₀carbonilo;

(3) α-hidrogênio e NHCOR⁶, onde R⁶ é alquiloC₁₋₁₂ ou NR³R⁴ onde R³ e R⁴ têm o mesmo significado que anteriormente; ou

(4) ceto;

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

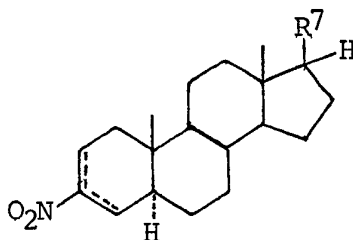
a reacção de um composto de fórmula (II)



na qual o anel A tem uma ligação dupla, onde se indica pelas linhas a tracejado, e R é definido como anteriormente, com um derivado nitro, num solvente orgânico não reactivo, para dar compostos 3-nitro de fórmula (I) e, depois, opcionalmente, a formação de um sal farmaceuticamente aceitável.

2. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o derivado nitro ser o tetranitrometano.

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



na qual:

o anel A tem uma ligação dupla, onde se indica pelas linhas a tracejado,

R^7 é

(a) CONR^8R^9 onde R^8 e R^9 são, independentemente, H ou alquilo C_{1-8} , ou

(b) $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ onde R^{10} é H ou alquilo C_{1-6} ,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

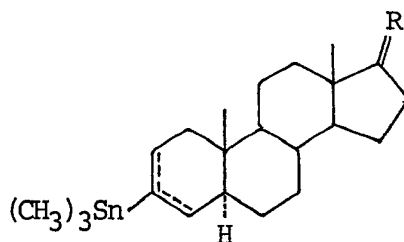
4. - Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o composto preparado ser o 17β -N,N-di-isopropilcarboxamida-3-nitro-5- α -androst-3-eno.

5. - Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o composto preparado ser o 17β -N-t-butilcarboxamida-3-nitro-5- α -androst-3-eno.

6. - Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o composto preparado ser o 17β -N,N-di-isopropilcarboxamida-3-nitro-5- α -androst-2-eno.

7. - Processo de preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por compreender a associação de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, definido como na reivindicação 1, com um transportador farmaceuticamente aceitável.

8. - Processo de preparação de um composto de fórmula (II)

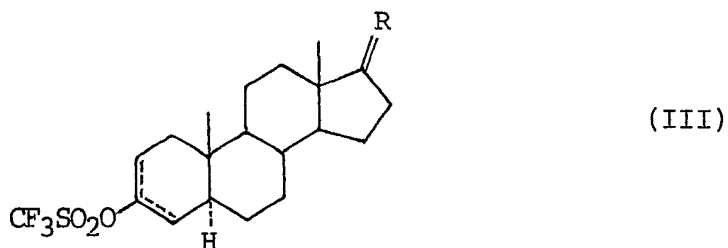


(II)

na qual:

o anel A tem uma ligação dupla, onde se indica pelas linhas a tracejado, e R é definido como na reivindicação 1, caracterizado por compreender:

a reacção de um composto de fórmula (III):



na qual o anel A tem uma ligação dupla, onde se indica pelas linhas a tracejado, e R é definido como anteriormente, com uma base, um derivado de trimetilestanho, um sal de metal alcalino e um catalisador de paládio, num solvente orgânico não reactivo.

Lisboa, 23. ago. 1996

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -