DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.704

REQUERENTE: MERCK & CO., INC., norte-americana, industrial, com sede em Rahway, New Jersey 07065-0906, Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 17β-ACIL-4-AZA-5α-ANDROST-1-EN-3-ONAS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE 5α-REDUCTASE"

INVENTORES: Gary H. Rasmusson e Glenn F. Reynolds

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

95.704

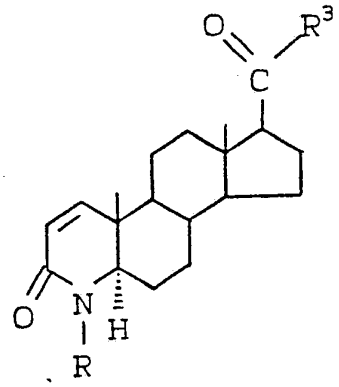
MERCK & CO., INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 17β-ACIL-4-AZA-5α-ANDROST-1-EN-3-ONAS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE 5α-REDUCTASE"

MEMÓRIA DESCRITIVA

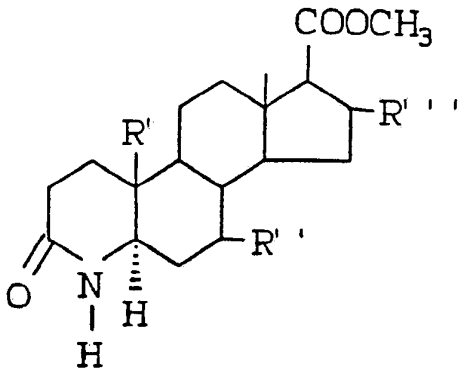
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de 17β-Acil-4-aza-5α-androst-1-en-3-onas de fórmula:



em que R é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo e etilo e R^3 é cicloalquilo de desde 4 até 8 átomos de carbono.

O referido processo consiste em se partir do éster esteroide de fórmula:



17β-(carbometoxi)-4-aza-5α-androstan-3-ona, em que R', R'' e R''' são hidrogénio, e se proceder aos seguintes passos: (1) desidrogenação do referido material de partida para produzir o correspondente composto contendo uma dupla ligação na posição 1,2 do anel A; (2) conversão do substituinte 17-carbometoxi no substituinte 17β-acilo; e se desejado, (3) alquilação do anel A de azoto para introduzir os substituintes 4-metilo e 4-etilo no anel A.

As formulações farmacêuticas dos compostos anteriores, são activas como inibidores da testerona 5α-reductase e são assim úteis para o tratamento do acne, seborreia, hirsutismo da fêmea, alopecia androgénica, carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

Este pedido de patente é uma continuação em parte do No. de Série dos E.U.A. 363 567, apresentado em 8 de JUnho de 1989, pendente, o qual por sua vez é uma continuação em parte do No. de Série dos E.U.A. No. 129 335, apresentado em 3 de Dezembro de 1987, pendente, o qual é por sua vez uma continuação em parte do No. de Série dos E.U.A. No. 800 624, apresentado em 21 de Novembro de 1985, agora abandonado, o qual é por sua vez uma continuação em parte do No. de Série dos E.U.A. No. 584 061, apresentado em 27 de Fevereiro de 1984, agora abamdonado.

ANTECEDENTES DO INVENTO

O presente invento diz respeito a novos compostos 17ß-acil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona e à utilização de tais compostos como inibidores de testosterona-5α-reductase.

Descrição da Técnica Anterior

É bem conhecido na arte que certas manifestações fisiológicas indesejáveis, tal como acne vulgaris, seborreia, hirsutismo da fêmea, e a calvície masculina e a hipertrofia prostática benigna, são o resultado da estimulação hiperandrogénica causada por uma acumulação excessiva de testosterone ou hormonas androgénicas análogas no sistema metabólico. As tentativas iniciais para fornecer um agente quimioterapêutico para atacar os efeitos indesejáveis da hiperandrogenicidade ocasionaram a descoberta de vários antiandrogénios esteroidais tendo eles próprios actividades hormonais indesejáveis. Os estrogénios, por exemplo, não só contra atacam o efeito dos androgénios mas tem também um efeito feminizante. Também se desenvolveram antiandrogénios não esteroidais, tal como por exemplo, a

4'-nitro-3'-trifluorometilisobutiranilida. Ver Neri et al., Endo., Vol. 91, Vol 2 (1972). No entanto, estes produtos, embora sem efeitos hormonais, são perifericamente activos, competinAo com os androgénios naturais para os locais receptores, e tem assim uma tendência para feminizar um macho hospedeiro ou o feto macho de uma fêmea hospedeira.

Mais recentemente tornou-se conhecido na técnica que o mediador principal da actividade androgénica nalguns órgãos alvo é a 5α-di-hidrotestosterona, e que se forma localmente no órgão alvo pela acção da testosterona-5α-reductase. Tem portanto sido postulado e demonstrado que os inibidores de testerona-5α-reductase servirão para evitar ou diminuir os sintomas da estimulação hiperandrogénica. Nayfeh et al., Steroids, 14, 269 (1969) demonstraram in vitro que o 4-androsten-3-ona-17β-carboxilato de metilo era um inibidor de testosterona-5α-reductase. A seguir Voigt and Hsia, Endocrinology, 92, 1216 (1973), Canadian Pat. No. 970.692, demonstraram que o éster anterior e o ácido livre progenitor, ácido 4-androsten-3-ona-17β-carboxílico são ambos inibidores activos de testosterona-5α-reductase in vitro. Eles demonstraram ainda que a aplicação tópica quer da testosterona quer da 5α-di-hidrotestosterone causou o alargamento do órgão de flanco do "hamster" fêmea, ou do androgénio dependente da estrutura sebácea. No entanto, a admnistração concomitante de ácido 4-androsten-3-ona-17β-carboxílico ou do seu ester metílico inibe a resposta provocada pela testosterona mas não inibe a resposta provocada pela 5α-di-hidrotestosterona. Estes resultados foram interpretados como indicando que os compostos eram antiandrogénicos em virtude da sua capacidade para inibir a testosterona-5α-reductase.

São conhecidos um número de compostos 4-aza esteróides. Ver, por exemplo, as Patentes dos E.U.A. Nos. 2 227 876;

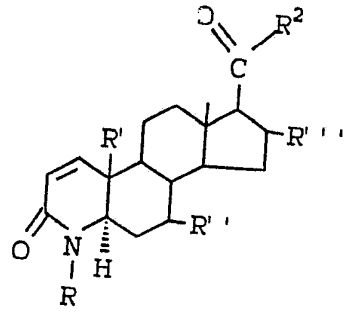
3 239 417; 3 264 301; e 3 285 918; a Pat. Francesa No. 1 465 544; Doorenbos and Solomons, J. Pharm. Sci. 62, 4, pp. 638-640 (1973); Doorenbos and Brown, J. Pharm. Sci. 60, 8, pp. 1234-1235 (1971); and Doorenbos and Kim, J. Pharm. Sci. 63, 4, pp. 620-622 (1974).

Além disso as Patentes dos E.U.A. 4 377 584 e 4 220 775 de Rasmusson et al. descreve um grupo de 4-aza-5α-17β-substituidas-5α-androsten-3-onas as quais são úteis no tratamento de condições hiperandrogénicas. No entanto, nenhuma das referências mencionadas sugere que qualquer das novas 17β-acil-4-aza-5α-androst-1-en-3-onas do presente invento terão utilidade como inibidores altamente potentes de testosterona-5α-reductase.

Descrição do Invento

O presente invento diz respeito a novos compostos 17β-acil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona, processos para a sua preparação, formulações farmacêuticas compreendendo os novos compostos como ingredientes activos e métodos de inibição de testosterona-5α-reductase e o tratamento de condições hiperandrogénicas com os novos compostos ou suas formulações farmacêuticas.

O presente invento diz respeito a novos compostos 17β-acil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona de fórmula:

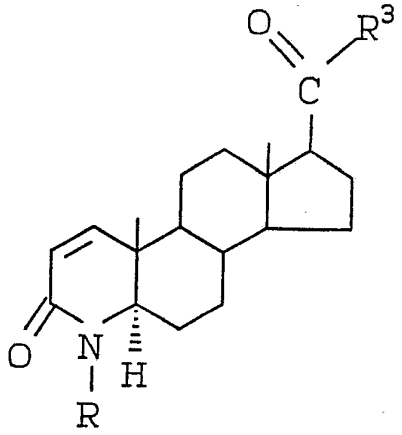


em que

R é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo e etilo; e

R^2 é um radical monovalente seleccionado a partir de alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-12 átomos de carbono, ou arilo monociclico contendo facultativamente um ou mais substituintes alquilo inferior de 1-2 átmos de carbono e/ou 1 ou mais substituintes halo (Cl ou Br), aralquilo seleccionado a partir de benzilo e fenetilo e heterociclilo seleccionado a partir de 2- ou 4-piridilo, 2-pirrolilo, 2-furilo ou tiofenilo e R', R" e R"'são cada um seleccionados a partir de hidrogénio e metilo.

Um modelo de realização preferido dos novos compostos do nosso invento é representada pela fórmula:



em que

R é hidrogénio, metilo ou etilo, e

R^3 é alquilo de cadeia ramificada, ou cicloalquilo de 4-8 átomos de carbono.

Compostos representativos do presente invento incluem os seguintes:

17ß-(t-butilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

17ß-(isobutilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

17ß-(iso-octilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

17ß-(n-octilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

17ß-(1,1-dietilbutilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

17ß-(neopentilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(terc-amilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(terc-hexilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-ene-3-ona;

17β-(5-butilcarbonil)-4-aza-4-metil-5α-androst-1-en-3-ona;

e os compostos correspondentes em que o substituinte 4-metilo está substituído em cada um dos compostos anteriormente designados por um radical hidrogénio ou por um radical etilo.

Também incluídos como compostos representativos estão quaisquer dos compostos anterormente indicados tendo o alquilo do substituinte alquil-carbonilo substituído por um substituinte metil-, etil-, propil-, i-propil-, butil-, fenil-, 2-, 3- ou 4-tolil-, xilil-, 2-bromo- ou 2-clorofenil-, 2,6-dicloro- ou um substituinte 2,6-dibromofenil-carbonilo ou um substituinte heterocíclico seleccionado a partir de 2 ou 4-piridilo, 2-pirrolilo, 2-furilo ou 2-tiofenilo.

Compostos representativos adicionais são:

17β-(ciclobutilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(ciclopentilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

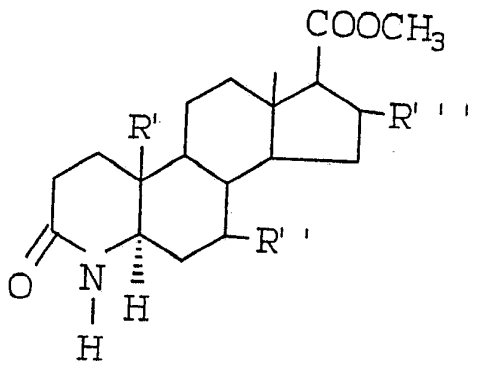
17β-(ciclo-hexilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(ciclo-heptilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(ciclo-octilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

e os compostos anteriores em que o substituinte 4-hidrogénio está substituído por um substituinte 4-metilo.

Os novos compostos de fórmula I ou II do presente invento são preparados por um método partindo de um éster esteroide conhecido de fórmula:



17ß-(carbometoxi)-4-aza-5α-androstan-3-ona

o qual inclui as etapas (1) de desidrogenação do referido material de partida para produzir o composto correspondente contendo uma dupla ligação na posição do anel A, (2) conversão do substituinte 17-carbometoxi no substituinte 17ß-acilo e, se for desejado (3) alquilação do azoto do anel A para introduzir os substituintes 4-metilo ou 4-etilo no anel A. Ao levar a cabo o processo do presente invento, é essencial que a etapa (1) de desidrogenação da posição 1,2 do esteróide do anel A seja levada a cabo utilizando um composto 4-aza-5α-androsten-3-ona não tendo quaisquer substituintes além do hidrogénio ligado ao azoto do anel A. A etapa (2) pode consistir de uma ou mais passos químicos e se for desejado pode tomar lugar antes da etapa (1) ou após a etapa (1) ou etapa (3).

De acordo com o processo do presente invento, os produtos do nosso invento são formados por (1) aquecimento do composto III 17ß-alcoxicarbónil-4-aza-5α-androstan-3-ona com um

agente de desidrogenação tal como anidrido benzeno-selenínico em clorobenzeno ao refluxo para formar um 17β-alcoxicarbonil-4-aza--5α-androst-1-en-3-ona (IV), (2) se fazer reagir o composto 5α-androst-1-en-3-ona formado na etapa (1) com hidreto de sódio e sob condições anidras num solvente natural tal como dimetilformamida, (2) se pôr em contacto a mistura reagente resultante com um iodeto de alquilo (metilo ou etilo) para formar o correspondente 17β-alcoxicarbonil-4-alquil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona com uma base forte tal como hidróxido de potássio metanólico aquoso à temperatura de refluxo, seguida por acidificação e isolamento do ácido esteroidal resultante, 17β-carboxi-4-alquil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona (VI), (4) se converter, em seguida, referido ácido esteroidal no seu éster de 2-tiopiridilo correspondente por refluxo com trifenilfosfina e dissulfureto de 2,2'-dipiridilo num solvente inerte e se isolar a 17β-(2-piridiltiocarbonil)-4-alquil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona (VII) por cromatografia sobre sílica, (5) se fazer reagir, em seguida, o éster de piridiltio com um composto R^2-Li ou R^2MgX (X=Cl, Br) tal como cloreto de sec-butilmagnésio em tetra-hidrofurano para formar o produto desejado 17β-(sec-butilcarbonil)-4-alquil-4-aza-5α-androst-1-en--3-ona (VIII) o qual é isolado por cromatografia sobre gel de sílica. Quando a reacção anterior é levada a cabo utilizando um composto R^2MgX ou, um R^2-Li em vez de cloreto de sec-butil-magnésio, é preparada a correspondente 17β-(acil)-4-alquil-4-aza-5α--androst-1-en-3-ona em que o acilo é o R^2 carbonilo.

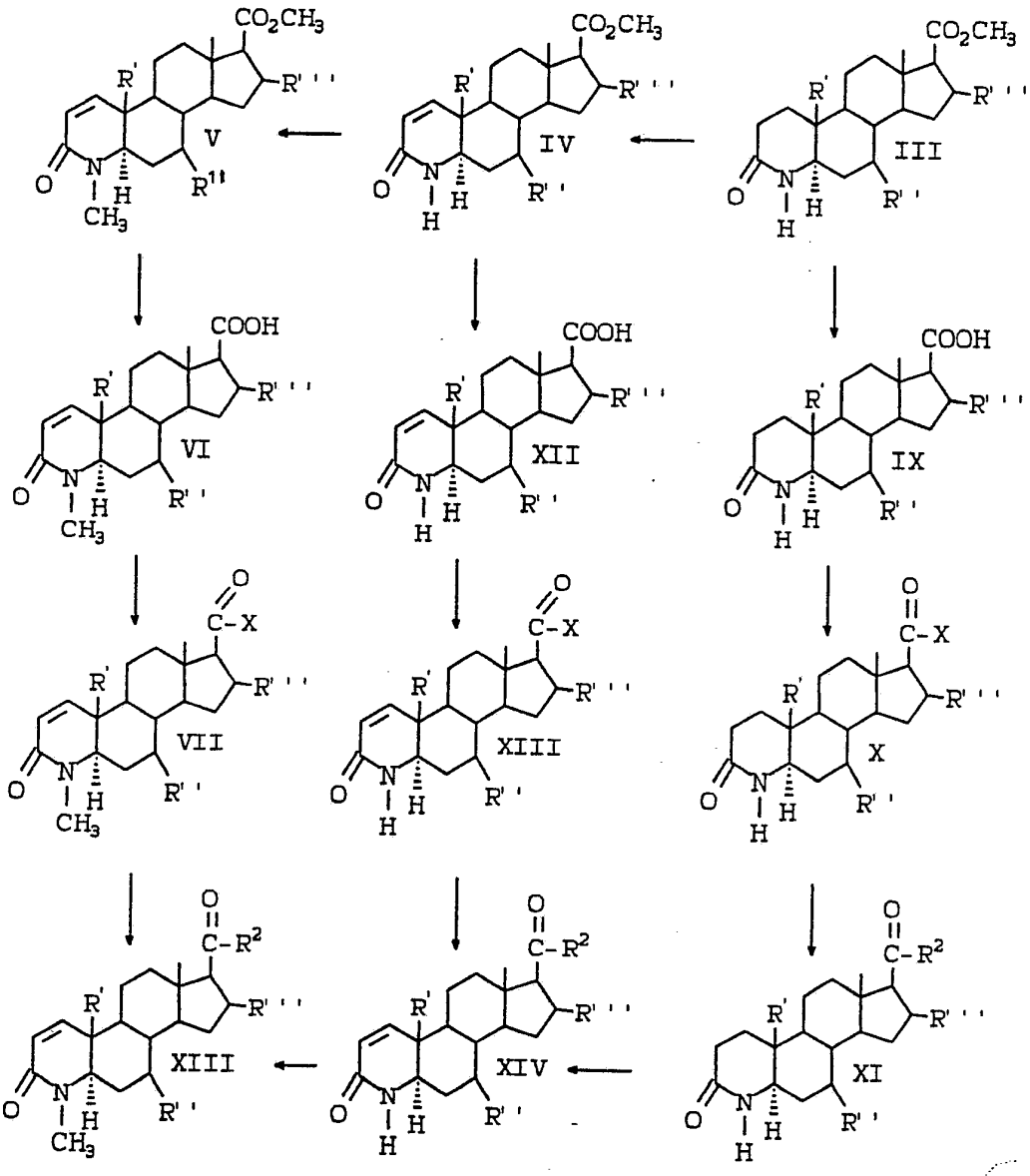
De acordo com o processo do nosso invento, a correspondente 17β-acil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona XV é prontamente preparado a partir de 17β-(alcoxicarbonil)-4-aza-5α-androsten-3--ona (IV) por meio de repetição da série de etapas de reacção anteriores mas omitindo o passo 2 anterior, i.e., o tratamento da 4-aza-5α-androst-1-en-3-ona com ameto de sódio seguido por iodeto de metilo ou de etilo.

De acordo com um processo adicional alternativo de preparação dos compostos do nosso invento, tendo só hidrogénio como substituinte único sobre o azoto do anel A, a dupla ligação Δ^1 no anel A é introduzida no último passo do processo. Assim, uma 17β-alcoxicarbonil-4-aza-5α-androstan-3-ona (III) é hidrolisada no ácido esteróide correspondente, 17β-carboxi-4-aza-5α-androstan-3-ona, (IX) o qual, por sua vez, é convertido no ester de piridilo correspondente, 17β-(2-piridiltiocarbonil)-4-aza-5α-androstan-1-ona (X) seguido por tratamento do éster com um composto R^2MgX ou R^2Li em que R^2 é como anteriormente definido para formar uma 17β-(acil)-4-aza-5α-androstan-3-ona (XI) a qual é desidrogenada como previamente descrito para produzir o composto XIV, 17β-(acil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona.

Num processo alternativo adicional para o fabrico de compostos de fórmula I e II, quando o material de partida é um éster, em particular o éster de metilo como se mostra na fórmula III-V do esquema, a reacção com um reagente de Grignard origina a cetona correspondente associada com o reagente de Grignard.

O derivado 16 metilo em que R"' é metilo é preparado a partir de 16-metil-17-acil-4-metil-4-aza-5α-androstan-3-onas conhecidas, e.g. 4,16β-dimetil-17β-acetil-4-aza-5α-androstan-3-ona por processos de desidrogenação conhecidos para os compostos 4-metil-4-aza para produzir a 4,16β-dimetil-17β-acetil-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona correspondente.

As reacções anteriores são esquematicamente representadas no esquema estrutural seguinte:



X é 2-piridiltio

em que X é um substituinte 2-piridiltio e R é como anteriormente definido.

Os compostos do presente invento, preparados de acordo com o método anteriormente descrito, são, como já descrito, anti-androgénios potentes, em virtude da sua capacidade para inibir especificamente a testosterona-5α-reductase.

Por consequência, o presente invento diz particularmente respeito ao fornecimento de um método de tratamento de condições hiperandrogénicas do acne vulgaris, seborreia, e hirsutismo da fêmea por admistração tópica, e um método de tratamento de todas as condições anteriores bem como hipertrofia prostática benigna, por admnistração parentérica, dos novos compostos do presente invento.

O presente invento diz assim também respeito ao fornecimento de formulações farmacêuticas apropriadas tópicas e parentéricas para a utilização em novos métodos de tratamento do presente invento.

As composições contendo os compostos do presente invento como o ingrediente activo para uso no tratamento de hipertrofia prostática benigna, podem ser admnistradas num ampla variedade de formas de dosagem terapêutica em veículos convencionais para administração sistémica, como, por exemplo, por admnistração oral na forma comprimidos, cápsulas, soluções, ou suspensões, ou por injecção intravenosa. A dosagem diária dos produtos pode variar ao longo de uma ampla gama de 50 a 2 000 mg. As composições são de preferência fornecidas na forma de comprimidos xanfradas contendo 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250, e 500 miligramas do ingrediente activo para o ajuste sintomático da dosagem ao doente a ser tratado. É fornecida normalmente uma quantidade

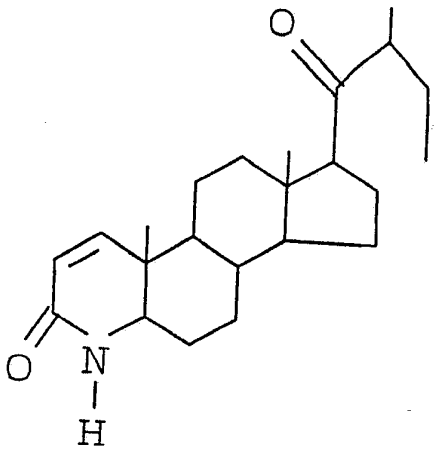
eficaz da droga com uma nível de dosagem de desde cerca de 0,005 mg a cerca de 50 mg/kg de peso do corpo por dia. De preferência a gama é de cerca de 0,01 mg a 5 mg/kg de peso do corpo por dia. Estas dosagens estão bem abaixo da dose tóxica do produto. As cápsulas contendo o produto deste invento podem ser preparadas por mistura de um composto activo do presente invento com lactose e estearato de magnésio, estearato de cálcio, amido, talco, ou outros suportes, e colocação da mistura em cápsulas de gelatina. Os comprimidos podem ser preparadas por mistura do ingrediente activo com ingredientes convencionais para comprimidos tais como fosfato de cálcio, lactose, amido de milho ou estearato de magnésio. As formas líquidas utilizam-se em agentes de suspensão ou de dispersão adequadamente aromatizados, tais como gomas naturais e sintéticas, por exemplo., tragacanto, acácia, metil-celulose e outro análogos. Outros agentes dispersantes que se podem empregar incluem glicerina e análogos. Para administração parentérica são desejáveis suspensões ou soluções estéreis. São empregadas preparações isotónicas que contêm em geral conservantes apropriados quando é desejada a admnistração intravenosa.

Para o tratamento de acne vulgaris, seborreia, hirsutismo da fêmea, os compostos do presente invento são admnistrados na fórmula de composição farmacêutica compreendendo o composto activo em combinação com um suporte farmacologicamente aceitável adaptado para administração tópica. Estas composições farmacêuticas tópicas podem estar na forma de um creme, pomada, gel ou formulação de aerossol adaptada para aplicação sobre a pele. Estas composições farmacêuticas tópicas contendo os compostos do presente invento incluem normalmente cerca de 0,1% a 15%, de preferência cerca de 5%, do composto activo, em mistura com cerca de 95% do veículo.

O método de preparação dos novos compostos do presente invento, já anteriormente descrito em termos gerais, pode ainda ser ilustrado através dos exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

22-Metil-4-aza-21-nor-5α-chol-1-eno-3,20-diona



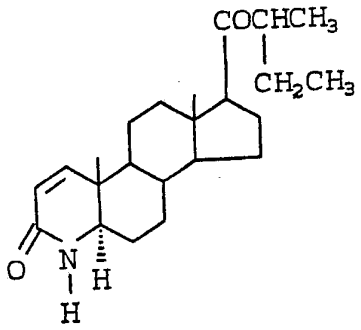
A uma solução de 7,2 g de S-(2-piridil)-3-oxo-4-aza-5α--androst-1-eno-17β-tiocarboxilato em 288 ml de tetra-hidrofurano são adicionados, a -78°C, 33,6 ml de cloreto de S-butilmagnésio 1,3 M. Após 30 minutos a -78°C a solução voltou à temperatura ambiente e foi tratada com solução aquosa saturada de NaCl. O produto foi extraido em diclorometano e foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl e solução aquosa de NaOH a 10%, em seguida seco e concentrado. O resíduo foi eluído através de 430 g de gel de sílica diclorometano:acetona 9:1 de modo a obterem-se 4,5 g do produto, p.f. 246-249°C.

Quando o procedimento é repetido utilizando os reagentes seguintes, obteve-se o produto indicado.

Material de Partida	Reagente	Produto
S-(2-piridil)-3-oxo--4-aza-5α-androst-1--eno-17β-tiocarboxilato	cloreto de 2-pirrolil-magnésio	17β-(2-pirrolilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona p.f. 294-296°C
S-(2-piridil)-3-oxo--4-metil-5α-androst-1--eno-17β-tiocarboxilato	cloreto de sec-butil-magnésio	4,22-dimetil-4-aza--21-nor-5α-chol-1--eno-3,20-diona p.f. 134-136°C
S-(2-piridil)-3-oxo-4-metil-4-aza-5α-an--drost-1-eno-17β--tiocarboxilato	cloreto de 2-pirrolil magnésio	4-metil-17β-(2-pirrolilcarbonil)-4--aza-5α-androst-1--en-3-ona p.f. 234-238°C
S-(2-piridil)-3-oxo-4-metil-4-aza-5α-an--aza-5α-androst-17β--tiocarboxilato	cloreto de isobutil-magnésio	23-metil-4-aza-21--nor-5α-cholano--3,20-diona p.f. 220-222°C

EXEMPLO 2

22-Metil-4-aza-21-nor-5α-col-1-eno-3,20-diona



via alternativa

Uma solução de 21 g de 22-metil-4-aza-21-nor-5α-colano-3,20-diona (Passo 1) e 29,49 g de anidrido benzeno-selenínico em 552 ml de clorobenzeno, foi submetida a refluxo com separação de água durante 4 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi redissolvido em diclorometano. Após lavagem com hidróxido de sódio aquoso a 10%, e a seguir ácido cloridrico a 10% e cloreto de sódio aquoso saturado, a solução foi seca e concentrada até 45 g de resíduo amarelo. Este foi cromatografado sobre 1,5 kg de gel de sílica embalado em diclorometano e eluído com acetato de etilo para obtermos 10,6 g do produto, p.f. 248-251°C.

Quando o processo é repetido utilizando 23-metil-4--aza-21-nor-5α-colano-3,20-diona como material de partida é obtido o produto 23-metil-4-aza-21-nor-5α-col-1-eno-3,20-diona, p.f. 283-286°C.

EXEMPLO 3

17β-(Ciclo-hexilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona

A uma suspensão de 34,8 g do éster de tiopiridilo em 500 ml THF anidro adicionou-se, a -65°C, 130 ml de um solução 2 M em éter de cloreto de ciclo-hexil-magnésio durante um período de 20 minutos. Após agitação a -70°C durante 60 minutos, a solução foi aquecida e agitada a -10°C durante 60 minutos. A mistura foi diluída com 500 ml de diclorometano e, em seguida, gota a gota, com 250 ml de HCl 2 N. Depois de diluição com 1000 ml de diclorometano, as fases foram separadas e a camada orgânica foi tratada sequencialmente com água, hidróxido de sódio 1 N, água e solução saturada de cloreto de sódio. A solução orgânica foi descorada com carvão vegetal, filtrada e concentrada até se obter um resíduo, o qual foi cristalizado a partir de acetato de etilo de modo a obter-se 28,2 g do composto em epígrafe, p.f. 271,5--277°C.

EXEMPLO 3a

O composto em epígrafe do Exemplo 3, foi também preparado pelo procedimento que se segue.

A uma mistura de 150 g de 3-oxo-4-aza-5α-androst-1--eno-17β-carboxilato de metilo em 2800 ml de THF, foram adicionados, com agitação, a menos do que 0°C de temperatura interna, 678 ml de uma solução 2 N em éter de cloreto de ciclo-hexil-magnésio. A solução foi em seguida submetida a refluxo durante 6 horas. A mistura reaccional arrefecida (menos do que 10°C) foi acidificada com solução de HCl a 10% e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água,

solução saturada de $NaHCO_3$ e solução saturada de NaCl. A secagem ($MgSO_4$) e evaporação deixaram 163 g de ciclo-hexil-cetona bruta. A recristalização a partie de diclorometano/acetato de etilo deu origem a 131 g do material puro.

p.f. 269-270°C

	Calc (%)	Encontrado (%)
N	3,61	3,61
C	77,37	77,37
H	9,74	10,13

EXEMPLO 4

17β-4-(Ciclopentilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona

Quando se repetiu o procedimento do Exemplo 3 com reagentes apropriados, foi obtido o composto em epígrafe.

p.f. 315-315,5°C.

	Calc (%)	Encontrado (%)
N	3,66	3,78
C	75,25	74,89
H	9,60	9,54

EXEMPLO 5

17β-4-(Ciclobutilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona

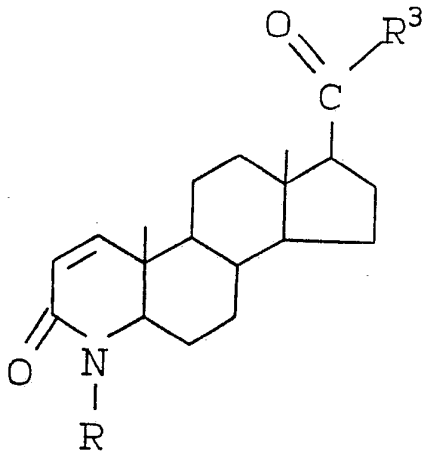
Quando se repetiu o procedimento do Exemplo 3 com reagentes apropriados, foi obtido o composto em epígrafe.

p.f. 288-289°C.

	Calc (%)	Encontrado (%)
N	3,94	3,87
C	77,71	78,06
H	9,36	9,61

Reivindicações

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula:

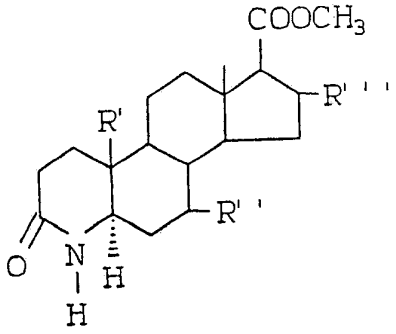


em que

R é seleccionado entre hidrogénio, metilo e etilo; e

R^3 é cicloalquilo de desde 4 até 8 átomos de carbono;

caracterizado por se partir do éster esteroide de fórmula:



17β-(carbometoxi)-4-aza-5α-androstan-3-ona, em que R', R'' e R''' são hidrogénio, o qual é submetido aos seguintes passos:

(1) desidrogenação do referido material de partida para produzir o correspondente composto contendo uma dupla ligação na posição 1,2 do anel A;

(2) conversão do substituinte 17-carbometoxi no substituinte 17β-acilo; e se desejado,

(3) alquilação do anel A de azoto para introduzir os substituintes 4-metilo e 4-etilo no anel A.

2ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por se preparar:

17β-(ciclobutilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(ciclopentilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(ciclo-hexilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(ciclo-heptilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona;

17β-(ciclo-octilcarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona.

3ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por o substituinte 4-hidrogénio ser substituído por um substituinte 4-metilo.

4ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por se preparar a 17β-(ciclo-hexilcarbonil)-4-aza-5α--androst-1-en-3-ona.

5ª. - Método para o tratamento de situações hiperandrogénicas de acne vulgaris, seborreia, hirsutismo da fêmea, alopecia androgénica, carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna, caracterizado por compreender a administração a um doente com necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto preparado de acordo com a Reivindicação 1, variando a gama de dosagem de desde 0,005 mg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia.

6ª. - Método para a inibição de testosterona 5α-reductase num doente com necessidade de tal tratamento de inibição, caracterizado por compreender a admnistração a tal doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto preparado de acordo com a Reivindicação 1, variando a gama de dosagem de desde 0,005 mg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia.

9ª. - Processo para a preparação uma composição farmaceutica para a inibição da testosterona 5α-reductase, caracterizado por se misturar um suporte farmaceuticamente aceitável e uma

quantidade terapeuticamente eficaz de preferência, de 5 a 500 mg de um composto preparado de acordo com a Reivindicação 1.

Lisboa, 26 de Outubro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA