

申請日期	84.02.20
案 號	84101545
類 別	C07J 1/00 A61K 31/12

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

413682

一、發明 名稱	中 文	16-經取代-4-氮雜-雄固烷-5- α -還原酶同功酶1 之抑制劑
	英 文	"16-SUBSTITUTED-4-AZA-ANDROSTANE 5-ALPHA-REDUCTASE ISOZYME 1 INHIBITORS"
二、發明 人	姓 名	1.菲力派·L·都瑞特 2.威廉·K·海曼 3.湯瑪士·J·蘭沙二世 4.桑雅·P·沙何 5.蓋瑞·H·瑞司慕森 6.理查·L·托曼 7.得瑞克·馮·蘭更
	國 籍	1-3.美國 4.印度 5-7.美國
	住、居所	1.美國紐澤西州新普洛登司市派路187號 2.美國紐澤西州西菲市沙坎馬克松路871號 3.美國紐澤西州艾迪生市答那路16號 4.美國紐澤西州舊橋市伊格路5號 5.美國紐澤西州瓦鍾市巴克路155號 6.美國紐澤西州瓦那市尤普瓦那路29號 7.美國紐澤西州凡伍市第二街114號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國默克大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
	代 表 人 姓 名	約瑟·夫·迪普瑞瑪

裝

訂

線

413682

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

B6

大類：

I P C分類：

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美 1993.10.21 141,153

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

修正
補充 本 89 年 4 月 15 日

X 選自下列之基：

-O-； -S(O)_n-； -C(O)-； -CH(R_e)-； -C(O)-O-*；
-C(O)N(R_e)-*； -N(R_e)-C(O)-O-*； -O-C(O)-N(R_e)-*；
-N(R_e)C(O)-N(R_e)-； -O-CH-(R_e)-*； -N(R_e)-； 其中
R_e為 H、C₁₋₃烷基、芳基、芳基-C₁₋₃烷基或未取代或
經取代雜芳基如上(j)中所定義；

其中星號(*)表連接於結構 I 中 16- 位之鍵；及 n 為 0
、 1 或 2。

取代基及 / 或變數之組合只有在此種組合造成穩定化合物時方可允許。

於本發明之一具體實施例中為式 I 中 R¹為氫或甲基及
R²為氫或甲基之化合物：

本發明之另外具體實施例為式 I 化合物其中：R³與 R⁴之一
選自氫及甲基，而另一者選自下列之基：

(b) 氫基；

(c) 氟基；

(e) OH；

(g) C₁₋₁₀烷基-X-，其中烷基可以芳基取代，且其中芳
基依次可以 1-2 個鹵基或 C₁₋₆烷基取代；

(h) C₂₋₁₀烯基-X-；

(i) 芳基-X-；

(j) 雜芳基-X-，其中雜芳基為 5 或 6 員雜芳環含 1-2
個環氮原子；其中(i)中之芳基及(j)中之雜芳基

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明提供新穎化合物、新穎組合物、彼等之用法及彼等之製法，而此等化合物一般在藥理上可用為作用機制依賴選擇性抑制同功酶 5α -還原酶1之治療劑。

發明背景

某些討厭之生理之顯示如尋常痤瘡、皮脂漏、婦女多毛症及雄激素發生之禿髮包括婦女與男人型禿髮及良性前列腺增殖，為由於代謝系統中之睪酮("T")或類似之雄激素過度積聚所引起之雄激素過多刺激之結果。早期為提供化學治療劑來對抗雄激素過多症之討厭結果之嘗試，造成發現具有激素本身討厭之活性之數種類固醇之抗雄激素。雌激素例如不只對抗雄激素之作用而且亦具女性化作用。已開發非類固醇之抗雄激素，例如4'-硝基-3'-三氟甲基異丁醯胺基苯。參見Neri等，Endocrinol. 1972, 91 (2)。然而，此等產物雖然毫無激素作用，但與所有天然雄激素競爭受體部位，因此具有使男性寄主或女性寄主之胎兒女性化之傾向及/或引發反飼作用，其將引起睪丸之過度刺激。

雄激素之活性於一些標的器官例如前列腺中之主要介質為 5α -二氫睪酮("DHT")，於標的器官藉由睪酮- 5α -還原酶(或簡言之， 5α -還原酶)之作用而局部地形成。 5α -還原酶之抑制劑可供防止或減輕此等器官中雄激素過度刺激之症候群。尤其是參見美國專利案第4,377,584號(1983, 3, 22公告)及4,760,071(1988, 7, 26公告)，二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (76)

修正
補充 89年4月15日

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-(5-噁唑基)苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 463 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 4.76 (m, 1H); 6.86 (d, 2H); 7.21 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.84 (s, 1H)。

實例 50

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 21 之方式製備，但以 1-氟-4-硝基代替 4-氟苯腈；400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 4.81 (q, 1H); 6.87 (d, 2H); 8.17 (d, 2H)。

實例 51

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基苯氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-胺基苯氧基)-5 α -雄固烷 (163 毫克，0.36 毫莫耳) 於乙酸乙酯 (8 毫升) 及甲醇 (8 毫升) 中之溶液添加 10% Pd/C (25 毫克，0.23 毫莫耳)。再於室溫氫大氣下攪拌 4 小時。再將其經由質式鹽 (celite) 過濾並蒸發得 148 毫克標題化合物。無須純化。
質譜：m/z 411 (M+1)。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ

五、發明說明(2)

者皆領予 Merck & Co. 公司。現已知第二種 5α -還原酶同功酶存在，其與皮膚組織尤其於頭皮組織中相互作用。參見例如 G. Harris 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 89, pp. 10787-10791 (1992年11月)。主要地於皮膚組織中相互作用之同功酶依慣例定名為 5α -還原酶1 (或 5α -還原酶1型)，而主要於前列腺組織中相互作用之同功酶定名為 5α -還原酶2 (或 5α -還原酶2型)。

於雄激素敏感之疾病情況例如良性前列腺增生(BPH)之治療，及/或前列腺癌之預防及治療中，一個可在前列腺中活性地對抗兩者之同功酶以顯著地抑制所有二氫睪酮產生之藥物存在為所須的。另外對與頭皮有關之同功酶 5α -還原酶1 具高度選擇性抑制作用，供用於治療皮膚與頭皮之情況例如尋常痤瘡、男人型禿髮及婦女多毛症之藥物之存在亦為所須。此外，選擇性 5α -還原酶1 抑制劑可與 5α -還原酶2 抑制劑如菲那斯來(finasteride)

(PROSCAR[®]) 併用，供治療雄激素過多之情況如 BPH 及/或預防及治療前列腺癌，及治療有關皮膚與頭皮之疾病如尋常痤瘡、皮脂漏、婦女多毛症及雄激素性禿髮。再者，本發明之 5α -還原酶1 抑制劑可與鉀道打開劑如米諾西滴(minoxidil) 併用供治療與此等皮膚及頭皮有關之疾患。因此，本發明之目的為提供於 5α -還原酶同功酶1 之抑制上具充分活性之化合物。

發明概要

本發明之新穎化合物具下式

五、發明說明 (83)

修正
補充 4.89.4.15 日

6.71 (d, 2H); 7.03 (d, 2H)。

實例 66

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固-1-烯

此化合物以類似實例 59 之方式製備，但以 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.92 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.25 (s, 3H); 3.34 (dd, 1H); 4.68 (q, 1H); 5.35 (s, 1H); 5.81 (d, 1H); 6.71 (d, 2H); 6.79 (d, 1H); 7.03 (d, 2H)。

實例 67

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷

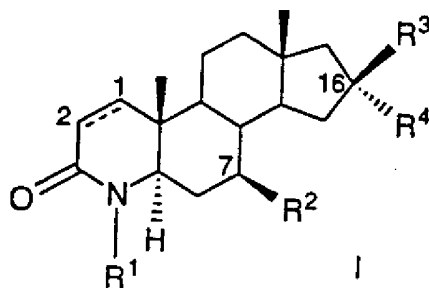
此化合物以類似實例 61 之方式製備，但以 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.25 (s, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 4.69 (q, 1H); 6.71 (d, 2H); 7.04 (d, 2H)。

實例 68

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氟-5 α -雄固烷

此化合物之製備藉由三氟化二乙胺基硫酸於二氯甲烷中於室溫下處理中間物 (12) (圖示 5)，接著於矽膠上層析；

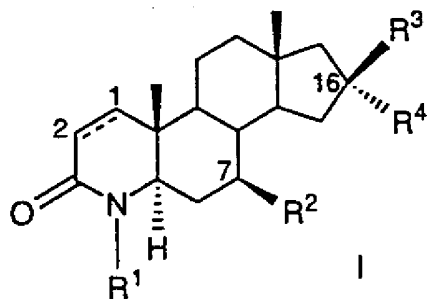
五、發明說明(3)



且為選擇性 5α -還原酶 1 抑制劑。本發明之目的為提供單用或與 5α -還原酶 2 抑制劑併用可用於治療良性前列腺增生、前列腺炎、及 / 或預防及治療前列腺癌之化合物。本發明之另外目的為提供單用或與 5α -還原酶 2 抑制劑併用可用於治療尋常痤瘡、婦女多毛症、雄激素性禿髮（亦稱為雄激素發生之禿髮及人類型禿髮），及高密度脂蛋白之血漿含量不足之化合物。本發明化合物於上述方面具一或多種用途。

發明之詳細說明

本發明之新穎化合物具一般結構式 I：



或其醫藥上可接受之鹽或酯，式中：

C1-C2 碳 - 碳鍵可為單鍵、或雙鍵（當由虛線指示時）；

R^1 選自氫及 C_1-C_{10} 烷基；

五、發明說明 (84)

修正
補充 89年4月15日

64% 產率 ; m/z 321 (M); 400 MHz ^1H NMR 光譜
(CDCl_3): 0.87 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.04 (d, 3H);
2.90 (s, 3H); 5.12 (m, H)。

實例 69

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氨基-5 α -雄固烷

此化合物之製得係藉由將中間物 (25) (圖示 7) 以甲磺醯
氯或甲磺酸酐於二氯甲烷中、於有機碱如吡啶及三乙胺與
4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 存在下處理而轉化成其甲磺酸酯衍
生物。甲磺酸酯基之置換藉由於適當溶媒如 N,N-二甲基甲
醯胺或二甲亞碸中於氯化鎂或鉀存在下加熱而進行。

實例 70

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(1-己基)-5 α -雄固烷步驟 1: 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(1-己烯基)-5 α -雄固烷

於 50 毫升圓底瓶中、於氮下加溴化 1-己基 - 三苯基鏷
(141 毫克, 0.33 毫莫耳) 接著加新蒸餾之四氫呋喃 (1 毫升)
。混合物冷卻至 0°C 及丁基鋰 (於己烷中之 2.5M 溶液,
0.132 毫升, 0.33 毫莫耳) 提供亮橙色溶液。此溶液於 0°C
攪拌 10 分並加以 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮
(50 毫克, 0.165 毫莫耳) 於四氫呋喃 (0.5 毫升) 中之溶液
。令反應混合物達室溫並攪拌過夜。混合物再於水 (10 毫
升) 及乙酸乙酯 (20 毫升) 之間分配, 分離有機層, 以 0.5N
HCl (2 x 10 毫升)、飽和鹽水溶液洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 並蒸
發。標題化合物以快速矽膠層析法純化, 用 1% 甲醇 / 二
氯甲烷為溶離劑。用此物質 (29.6 毫克) 於步驟 2 中而無進一步

五、發明說明 (4)

R^2 選自氫及 C_1-C_{10} 烷基；

R^3 與 R^4 中之一選自氫及甲基，另一者選自：

- (a) 胺基；
- (b) 氰基；
- (c) 羧基；
- (d) 甲基；
- (e) OH；
- (f) $-C(O)NR_bR_c$ ，其中 R_b 與 R_c 分別為 H、 C_1-6 烷基、芳基或芳基- C_1-6 烷基；其中烷基部分可以 1-3 個鹵基； C_1-4 烷氧基；或三氟甲基取代；及芳基部分可以 1-3 個鹵基； C_1-4 烷基； C_1-4 烷氧基取代；或
- (g) C_{1-10} 烷基-X-；
- (h) C_{2-10} 烯基-X-；

其中於 (g) 中之 C_{1-10} 烷基及於 (h) 中之 C_{2-10} 烯基可為未取代或以 1 至 3 個下列之基取代：

- i) 鹵基；羥基；氰基；硝基；一、二或三鹵甲基；氧基；羧基；羧基；羧基；
- ii) 羥基 C_1-6 烷基； C_1-6 烷氧基； C_1-6 烷硫基； C_1-6 烷磺基； C_1-6 烷氧羰基；其中 C_1-6 烷基部分可另以 1-3 個鹵基； C_1-4 烷氧基；或三氟甲基取代；
- iii) 芳硫基；芳基；芳氧基；芳磺基；芳氧羰基；其中芳基部分可另以 1-3 個鹵基； C_1-4 烷基； C_1-4 烷氧基；或三氟甲基取代；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

iv) $-C(O)NR_bR_c$; $-N(R_b)-C(O)-R_c$; $-NR_bR_c$; 其中 R_b 與 R_c 如上所定義;

(i) 芳基-X-;

(j) 雜芳基-X-，其中雜芳基為5、6或7員雜芳環含至少一員選自：一環氧原子、一環硫原子、1-4環氮原子，或其組合；其中雜芳環亦可與一苯並或雜芳環稠合；

其中於(i)中之芳基及於(j)中之雜芳基可未取代或以1至3個下列之基取代：

v) 鹵基；羥基；氨基；硝基；一、二或三鹵甲基；一、二、或三鹵甲氧基； C_{2-6} 烯基； C_{3-6} 環烷基；甲酯基；氫磷酯基；羧基；脲基；

vi) C_{1-6} 烷基；羥基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷羧基； C_{1-6} 烷磺基； C_{1-6} 烷硫基； C_{1-6} 烷亞磺基； C_{1-6} 烷磺基胺基； C_{1-6} 烷芳磺基胺基； C_{1-6} 烷氧羧基； C_{1-6} 烷氧羧基- C_{1-6} 烷基； $R_bR_cN-C(O)-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-6} 烷酯基- C_{1-6} 烷基；芳酯基- C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基部分可以1-3個鹵基； C_{1-4} 烷氧基；或三氟甲基取代；

vii) 芳基；芳氧基；芳羧基；芳硫基；芳磺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

；芳亞磺醯基；芳磺醯胺基；芳氧羰基；其中芳基部分可以1-3個鹵基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基；或三氟甲基取代；

viii) $-C(O)NR_bR_c$ ； $-O-C(O)-NR_bR_c$ ；
 $-N(R_b)-C(O)-R_c$ ； $-NR_bR_c$ ；
 $R_b-C(O)-N(R_c)-$ ；其中 R_b 與 R_c 如上面(f)中所定義；及 $-N(R_b)-C(O)-OR_d$ ，其中 R_d 為 C_{1-6} 烷基或芳基，其中烷基部分可以1-3個鹵基； C_{1-4} 烷氧基；或三氟甲基取代，及芳基部分可以1-3個鹵基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基取代； $-N(R_b)-C(O)NR_cR_d$ ，其中 R_d 選自H、 C_{1-6} 烷基及芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及芳基可如上面(f)中對 R_b 及 R_c 所述加以取代；

ix) 雜環基，其為5，6或7員環，含至少1員選自：一環氧原子、一環硫原子、1-4環氮原子或其組合；其中雜環可為芳族、不飽和或飽和，其中雜環可與苯並環稠合，及其中該雜環可以1至3個取代基如上面對v)、vi)、vii)及viii)所述者(ix)之雜環基除外)取代；及

(k) R^3 及 R^4 在一起可為羰基氧；

(l) R^3 及 R^4 在一起可為 $=CH-R_d$ ，其中 R_d 於viii)中定義；

及其中：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (7)

修正
補充 本 89 年 4 月 15 日

X 選自下列之基：

-O-； -S(O)_n-； -C(O)-； -CH(R_e)-； -C(O)-O-*；
-C(O)N(R_e)-*； -N(R_e)-C(O)-O-*； -O-C(O)-N(R_e)-*；
-N(R_e)C(O)-N(R_e)-； -O-CH-(R_e)-*； -N(R_e)-； 其中

R_e 為 H、C₁₋₃ 烷基、芳基、芳基-C₁₋₃ 烷基或未取代或
經取代雜芳基如上 (j) 中所定義；

其中星號 (*) 表連接於結構 I 中 16- 位之鍵；及 n 為 0
、 1 或 2。

取代基及 / 或變數之組合只有在此種組合造成穩定化合物時方可允許。

於本發明之一具體實施例中為式 I 中 R¹ 為氫或甲基及
R² 為氫或甲基之化合物：

本發明之另外具體實施例為式 I 化合物其中：R³ 與 R⁴ 之
一選自氫及甲基，而另一者選自下列之基：

(b) 氫基；

(c) 氟基；

(e) OH；

(g) C₁₋₁₀ 烷基-X-，其中烷基可以芳基取代，且其中芳
基依次可以 1-2 個鹵基或 C₁₋₆ 烷基取代；

(h) C₂₋₁₀ 烯基-X-；

(i) 芳基-X-；

(j) 雜芳基-X-，其中雜芳基為 5 或 6 員雜芳環含 1-2
個環氮原子；其中 (i) 中之芳基及 (j) 中之雜芳基

五、發明說明 (8)

可為未取代或以 1 至 2 個下列之基取代：

x) 鹵素；氫基；硝基；三鹵甲基；三鹵甲氧基； C_{1-6} 烷基；芳基； C_{1-6} 烷磺醯基； C_{1-6} 烷芳磺醯胺基；

xi) $-NR_bR_c$ ； $R_b-C(O)-N-(R_c)-$ ；其中 R_b 與 R_c 分別為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基；其中烷基部分可以 1-3 個鹵基； C_{1-4} 烷氧基；或三氟甲基取代；及芳基部分可以 1-3 個鹵基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基；或三氟甲基取代；

xii) 雜環基，其為 5 員芳環，含一環氮原子或一環氧及一環氮原子；及

(k) 其中 R^3 及 R^4 在一起可為巰基氧；及其中

X 選自下列之基：

$-O-$ ； $-S(O)_n-$ ； $-CH(R_c)-$ ； $-C(O)N(R_c)-*$ ；

$-O-C(O)-N(R_c)-*$ ；其中 R_c 為 H、 C_{1-3} 烷基、芳基、芳基 $-C_{1-3}$ 烷基；

其中星號 (*) 表連接於結構 I 中 16- 位之鍵；及 n 為 0 或 2。

由此具體實施例所例示之本發明新穎化合物包括但並非限於下列化合物：

4-氮雜-4,7- β -二甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮；

4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮；

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷；

五、發明說明(9)

- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(苄胺羧氧基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(苯醯胺基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -烯丙氧基-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(正丙氧基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -甲氧基-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(3-氯-4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -[4-(1-吡咯基)苯氧基]-5 α -雄固-1-烯；
3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷；
3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷；

五、發明說明 (10)

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -烯丙氧基-5 α -雄固烷
;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3,3-二甲基烯丙氧基)-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(正丙氧基)-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(異戊氧基)-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -羟基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙氧基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苄氧基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羟基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -甲硫基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(正丙硫基)-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氟基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(1-己基)-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(正丙基)-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苄基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苄基)-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷 ;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苄氧基)-5 α -雄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氟苯氧基)-5 α -雄

固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基氧基)-5 α -雄

固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(1-萘氧基)-5 α -雄固

烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氧-4-甲氧基)-

5 α -雄固烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲氧基)-5 α -雄

固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(第三丁氧基)-5 α -雄

固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-甲基-1-丁氧基)-

5 α -雄固烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -(正丙氧基)-5 α -雄固

烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲氧基)-5 α -

-雄固烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲氧基)-

5 α -雄固烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙硫基-5 α -雄固烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙硫基-5 α -雄固烷

；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲磺醯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(4-甲磺醯胺基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-吡啶氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[(4-苯基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-吡啶氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(5-噁唑基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-噻啶氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(1-吡啶基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-乙醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-苯醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(13)

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氯亞苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-亞苄基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-甲基亞苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氯苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-甲苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(3-吡啶甲基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -甲磺醯基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯硫苯氧基)-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟硫苯氧基)-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲硫苯氧基)-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲氧硫苯氧基)-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯亞磺酰基-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯磺酰基-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -(4-三氟甲苯氧基)-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷;

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷;

其醫藥上可接受之鹽及上述化合物類似物，其中C1-C2碳-碳鍵為雙鍵，及/或R¹為-H，及/或R²為-H或甲基（若適當時）。

於本發明之另外具體實施例中為另外限於那些其中C1-C2碳-碳鍵為單鍵，R¹為甲基，R²為甲基，R³為選自未取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (15)

代或經取代之芳氧基及 R^4 為氫之式 I 化合物。

於本具體實施例中，一些非限制之化合物實例為：

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氟苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(1-萘氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯-4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲磺醯基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(4-甲苯磺醯胺基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[(4-苯基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(16)

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(5-噁唑基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(1-吡咯基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-乙醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-苯醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

及其醫藥上可接受之鹽。

本發明有用之化合物為3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷或其醫藥上可接受之鹽。

當本文使用"烷基"表示包括具特定碳原子數之分支及直

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(17)

鏈飽和脂烴基，例如甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、異丙基(i-Pr)、異丁基(i-Bu)、第三丁基(t-Bu)、第二丁基(s-Bu)、異戊基之類。"烷氧基"(或"烷氧基")表具所指示之碳原子數而經由氧橋連接之烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基之類。"烯基"表示包括直鏈或分支之具一或多個碳-碳雙鍵(可沿著鏈發生於任何穩定之點)之組態之烴基，如乙烯基、丙烯基或烯丙基、丁烯基、戊烯基之類。包括於本發明者為所有E,Z非對映異構物。

烷基及烯基可為未取代或以一或多個(較好為1-3個)下列之基取代：

i) 鹵基；羥基；氰基；硝基；一、二或三鹵甲基；氧基；羧基；羧基；

ii) 羥基-C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基；C₁₋₆烷硫基；C₁₋₆烷磺基；C₁₋₆烷氧羰基；其中C₁₋₆烷基部分可另以1-3個鹵基；C₁₋₄烷氧基；或三氟甲基取代；

iii) 芳硫基；芳基；芳氧基；芳磺基；芳氧羰基；其中芳基部分可另以1-3個鹵基；C₁₋₄烷基；C₁₋₄烷氧基；或三氟甲基取代；

iv) -C(O)NR_bR_c；-N(R_b)-C(O)-R_c；-NR_bR_c；其中R_b與R_c如上所定義；及鹵基為F、Cl、Br或I。

用詞"氧基"，當本文使用時，指氧基可沿碳鏈於任何穩定之點發生，若於鏈之終端則造成甲酯基，或沿碳鏈之其他點則為酯基或芳酯基。

五、發明說明(18)

當本文使用用詞"芳基"亦即 C_6-10 芳基，意即苯基或萘基，包括 1-萘基或 2-萘基，未取代或如下述經取代。

當本文使用，用詞"雜芳基"意表包括 5、6 或 7 員雜芳基含至少一員選自：一環氧原子、一環硫原子、1-4 環氮原子或其組合；其中雜芳環可與一苯並或雜芳環稠合。此種類包括下列未取代或經取代之雜芳環(如下述)：吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、異噻唑基、咪唑基、苯並咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、噻啉基、噻唑啉基、異噻啉基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、吡唑基、吡啶基、異吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、異吡嗪基、噻唑基、異噻唑基、噻吩基、苯並噻吩基及苯並噻吩基。雜芳環可藉由環上之雜原子例如 N 或 O 原子而連接於結構式 I 內，其造成穩定之結構。雜芳環亦可稠合於苯並環。

可在 C_6-10 芳基及上面列名之雜芳基上之一至三，且更有一至二個取代基分別選自：

v) 鹵基；經基；氬基；硝基；一、二或三鹵甲基；一、二或三鹵甲氧基； C_2-6 烯基； C_3-6 環烷基；甲醯基；氬醯基；羧基；脲基；

vi) C_1-6 烷基；經基 C_1-6 烷基； C_1-6 烷氧基； C_1-6 烷氧基 C_1-6 烷基； C_1-6 烷羧基； C_1-6 烷磺醯基； C_1-6 烷硫基； C_1-6 烷亞磺醯基； C_1-6 烷磺醯胺基； C_1-6 烷芳磺醯胺基； C_1-6 烷氧基 - 羧基； C_1-6 烷氧羧 C_1-6 烷基；

$R_1R_2N-C(O)-C_1-6$ 烷基； C_1-6 烷醯胺基 C_1-6 烷基；芳醯胺基 C_1-6 烷基；其中 C_1-6 烷基部分可以 1-3 個鹵基； C_1-4 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

氧基；或三氟甲基取代；

vii) 芳基；芳氧基；芳羰基；芳硫基；芳磺醯基；芳亞磺醯基；芳磺醯胺基；芳氧羰基；其中芳基部分可以1-3個鹵基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基；或三氟甲基取代；

viii) $-C(O)NR_bR_c$ ； $-O-C(O)-NR_bR_c$ ； $-N(R_b)-C(O)-R_c$ ； $-NR_bR_c$ ； $R_b-C(O)-N(R_c)-$ ；其中 R_b 與 R_c 於上面(e)中所定義；及 $-N(R_b)-C(O)-OR_c$ ，其中此例 R_c 為 C_{1-6} 烷基或芳基； $-N(R_b)-C(O)NR_cR_d$ ，其中 R_d 選自H、 C_{1-6} 烷基及芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及芳基可如上面(e)中對 R_b 與 R_c 所述般取代；

ix) 雜環基，其為5、6或7員環，含至少一員選自下列之基：一環氧原子、一環硫原子、1-4個環氮原子、或其組合；其中雜環可為芳族、不飽和或飽和，且其中雜環可與苯並環稠合，及其中該雜環可以一至三個取代基，如上面對v)、vi)、vii)及viii)(ix)之雜環基除外)所定義者取代。

稠合雜芳環系包括：嘌呤、咪唑並咪唑、咪唑並噻唑、吡啶並嘧啶、吡啶並吡嗪、嘧啶並嘧啶、咪唑並吡嗪、吡咯並吡啶、咪唑並吡啶之類。

"雜環系"基包括上述完全不飽和雜芳環及其個別之二氫、四氫、及六氫衍生物(造成此環系之部分不飽和及完全飽和之物)。此等實例包括：二氫咪唑基、二氫嘧啶基、二氫吡啶基、四氫呋喃基、二氫吡咯基、四氫噻吩基、二氫異噻唑基、1,2-二氫苯並咪唑基、1,2-二氫四唑基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

1,2-二氫吡啶基、1,2-二氫嘧啶基、1,2-二氫噻啉基、
 1,2,3,4-四氫異噻啉基、1,2,3,4-四氫苯並呋喃基、
 1,2,3,4-四氫異苯並呋喃基、1,2,3,4-四氫苯並噻吩基、
 1,2,3,4-四氫吡嗪基、1,2,3,4-四氫咪唑基、1,2,3,4-四
 氫異咪唑基、1,2,3,4-四氫嘌呤基、1,2,3,4-四氫吡嗪基
 1,2,3,4-四氫異噻唑基、1,2,3,4-四氫噻唑基、1,2,3,
 4-四氫噁唑基、1,2,3,4-四氫苯並噻唑基及1,2,3,4-四氫
 苯並噁唑基之類。

雜環基可以如同上面對雜芳基所述方式取代。

常用詞"烷基"、"烯基"、"烷基氧基(或烷氧基)"、"芳
 基"或"雜芳基"，或彼等放在詞頭之字根之一，出現於式
 I 中之取代基之名稱(例如芳烷氧芳氧基)時，彼等具有如
 同分別對"烷基"、"烯基"、"烷基氧基(或烷氧基)"、"芳
 基"及"雜芳基"等所述之定義。指定之碳原子數(例如
 C_{1-10})分別指烷基或烯基部分中碳原子之數目，或指較大
 取代基之烷基或烯基部分(於其中烷基或烯基以其詞頭字
 根出現)。

亦包括於本發明範圍內者為式 I 化合物之醫藥上可接受
 之鹽，其式 I 中鹼性或酸性基存在於結構上。當酸性基例
 如 $-COOH$ 存在時，可形成銨、鈉、鉀、鈣鹽之類，供用為
 劑型。當鹼性基存在時，亦即胺基或鹼性雜芳基例如 4-吡
 啶基存在時，鹽性鹽亦即鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乙酸鹽、巴
 莫酸鹽(pamoate)之類可用為劑型。

於 $-COOH$ 基存在之情形，亦可用醫藥上可接受之酯，例

五、發明說明 (21)

如 C₁₋₅ 烷基酯、三甲基乙醯氧甲基酯之類，及那些技藝中已知用來修飾溶解度或水解特性之酯，供用為持續釋放或前體藥物調配物。

代表性鹽包括下列之鹽：乙酸鹽、乳糖醛酸鹽、苯磺酸鹽、十二酸鹽、苯甲酸鹽、蘋果酸鹽、碳酸氫鹽、馬來酸鹽、硫酸氫鹽、扁桃酸鹽、酒石酸氫鹽、甲磺酸鹽、硼酸鹽、甲基溴化物、溴化物、甲基硝酸鹽、乙二胺四乙酸鈣鹽、甲硫酸鹽、樟腦磺酸鹽 (camsylate)、黏酸鹽、碳酸鹽、苯磺酸鹽、氯化物、硝酸鹽、梓曲酸鹽 (clavulanate)、N-甲基葡糖胺、檸檬酸鹽、銨鹽、二鹽酸鹽、油酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、草酸鹽、衛帝磺酸鹽 (edisylate)、巴莫酸鹽、衛斯托酸鹽 (estolate)、棕櫚酸鹽、乙磺酸鹽、泛酸鹽、富馬酸鹽、磷酸鹽 / 二磷酸鹽、穀西普酸鹽 (gluceptate)、聚半乳糖醛酸鹽、葡糖酸鹽、水楊酸鹽、麩胺酸鹽、硬脂酸鹽、乙醇醯阿散酸鹽、硫酸鹽、己基間苯二酸鹽、鹼式醋酸鹽、氫阿巴胺 (hydrabamine)、琥珀酸鹽、氫溴酸鹽、單寧酸鹽、鹽酸鹽、酒石酸鹽、羥基苯酸鹽、帝歐酸鹽 (teoclolate)、碘化物、甲苯磺酸鹽、異連多硫酸鹽、三乙硫碘鹽 (triethiodide)、乳酸鹽及戊酸鹽。

此外，本發明之一些化合物可與水或一般有機溶媒形成媒合物。此等媒合物包含於本發明範圍內。

用詞 "治療上有效量" 意即可引出組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應而由研究者、獸醫、內科醫師或其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(22)

他臨床醫所追求之藥或藥劑之量。

本發明化合物具對掌性中心且可以外消旋物、外消旋混合物及以個別之對掌異構物或非對掌異構物發生，所有異構形式以及其混合物包含於本發明。再者，本發明化合物之一些結晶形式可存在為多晶形物且此亦包含於本發明內。

於是，本發明具有提供治療雄激素性禿髮包括男人型禿髮、尋常痤瘡、皮脂漏及婦女多毛症之雄激素過多之情況之目的，藉由口、系統性、腸外或局部投予新穎式 I 化合物單獨使用或與 5α -還原酶 2 抑制劑併用，及 / 或另外與鉀道打開劑例如米諾西滴；抗雄激素例如氟祿醯胺 (flutamide)；類維生素 A (retinoid) 例如翠提諾因 (tretinoin) 或異翠提諾因； α -1 受體拮抗劑例如四唑辛 (tetrazocin) 併用。

用詞“治療雄激素性禿髮”意即包括停止及 / 或逆轉雄激素性禿髮並促進頭髮生長。本發明具另外之目的，提供治療良性前列腺增殖、前列腺炎及治療及 / 或預防前列腺癌，藉由口或系統性或腸外投予式 I 新穎化合物，單獨或與 5α -還原酶 2 抑制劑併用。

本發明亦具提供適宜之局部、口、系統性及腸外醫藥調配物，供用於本發明之新穎治療法之目的。含本發明之組合物為活性成分供用於治療上述之雄激素發生過多之情況，可以各種於習用媒劑中供系統性投藥之治療劑形。例如，本發明可以此種口服劑形如錠劑、膠囊（各包含經時釋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

放及持續釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒劑、醃劑、酏劑、溶液、懸浮液、糖漿及乳液或藉注射投予。同樣地，彼等亦可以靜脈內(快速濃注及輸注)、腹膜內、皮下、局部(有或無閉合)或肌肉內之形式投藥，所有使用形式皆為精於此道者所熟知。

包含於本文之醫藥組合物包含那些會醫藥上可接受之載體及治療上有效量之本發明之式 I 化合物，其可另含：

(1) 治療上有效量之 5α -還原酶 2 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，例如非那斯特來(finasteride)、衛普利斯特來(epristeride)或吐羅斯特來(turosteride)；

(2) 鉀道打開劑，或其醫藥上可接受之鹽，例如米諾西滴；

(3) 治療上有效量之類維生素 A 或其醫藥上可接受之鹽，例如翠提諾因、異翠提諾因，

(4) 治療上有效量之抗雄激素，或其醫藥上可接受之鹽，例如氟祿醯胺、螺並內酯或卡梭德斯(casodex)。

此產物之每日劑量可在一範圍內變化，由每個大人每天 0.1 至 1,000 毫克。供口服，組合物較好以含 0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0 及 50.0 毫克活性成分之有刻痕或無刻痕之錠劑形式提供，供對待治療之患者作症狀之劑量調整。有效量之藥物一般以每日約 0.002 毫克 / 公斤至 50 毫克 / 公斤體重之劑量程度提供。此範圍更特定言之，每天約 0.01 毫克 / 公斤至 7 毫克 / 公斤體重。

有利地，將本發明化合物以單一每日劑量投藥，或每日

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

總劑量可分成每日 2、3 或 4 次投藥。另外，本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適宜之鼻內媒劑，或經由經皮途徑，使用為精於此道者所熟知之經皮皮膚貼布之形式投藥。以經由輸送系統之形式投藥，當然在整個劑量療法中連續的而非間斷的。

供治療雄激素性禿髮包括男人型禿髮、尋常痤瘡、皮脂漏、及婦女多毛症，本發明化合物可以含活性化合物與適宜局部給藥之醫藥上可接受之載劑混合之醫藥組合物投藥。局部之醫藥組合物可以例如適宜應用於皮膚之溶液、霜劑、軟膏劑、凝膠、洗劑、洗髮粉或氣溶膠調配物之形式。含本發明化合物之此等局部用醫藥組合物一般包含約 0.001 % 至 15 % 重量比之活性化合物與醫藥上可接受之媒劑混合。

供尋常痤瘡、雄激素性禿髮、包括男人型禿髮、皮脂漏、婦女多毛症、良性前列腺增殖、前列腺炎之治療及預防及 / 或治療前列腺癌，可單獨使用本發明化合物或可與治療上有效量之 5α -還原酶 2 抑制劑如非那斯特來混合於單一之經口、系統性或腸外醫藥劑量調配物中。又，供皮膚及頭皮有關之尋常痤瘡、雄激素性禿髮包括男人型禿髮、皮脂漏、及婦女多毛症之疾患，可將本發明化合物及 5α -還原酶 2 抑制劑調配供局部投藥用。替代地，可使用合併療法，其中將式 I 化合物及 5α -還原酶 2 抑制劑以分開之經口、系統性、腸外或局部之劑量調配物投藥。例如，式 I 化合物及例如非那斯特來可以單一之經口或局部劑量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

調配物投藥，或各活性劑可以分開之劑量調配物例如以分開之口服劑量調配物，或非那斯特來之口服劑量調配物與式 I 化合物之局部劑量調配物混合投藥。參見美國專利第 4,377,584 及 4,760,071，其記述 5α -還原酶抑制劑之劑量及調配物。當活性劑以分開之劑量調配物時，彼等可以伴隨投藥，或彼等可各於分開交錯之時間投藥。

用於上述方法之其他 5α -還原酶 2 型抑制劑亦包括於本發明範圍內。非限制之實例為： 17β -(N-第三丁基胺甲醯基)雄固 3,5-二烯-3-羧酸(衛普利斯特來，Smith Kline & Beecham, SKF 105657)，記述於世界專利 WO 9113550 及 WO 9319758；及 17β -[N-異丙基-N-(異丙基胺甲醯基)胺甲醯基]-4-甲基-4-氮雜- 5α -雄固-3-酮，(吐羅斯特，來，Farmitalia, FCE 26073)，記述於美國專利 USP 5,155,107 及其衍生物。

另外，本發明化合物與治療上有效量之鉀道打開劑如米諾西滴、克羅馬開啉(cromakalin)，皮那西滴(pinacidil)，選自 S-三吡、硫烷-1-化氧，苯並吡喃及吡啶並吡喃衍生物類之化合物或其醫藥上可接受之鹽混合投藥。可用於治療雄激素性禿髮包括男人型禿髮，活性劑可以單一局部劑量調配物投藥，或各活性劑可以分開之劑量調配物，例如以分開之局部劑量調配物，或式 I 化合物與例如米諾西滴之局部劑量調配物混合投藥。參見，例如美國專利第 4,596,812，4,139,619 及 W092/02225 (1992、2、20 公布) 對於鈣道打開劑之劑量及調配物。當活性劑以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

分開之劑量調配物時，彼等可伴隨投藥，或彼等可各於分開錯開之時間投藥。

另外，供尋常痤瘡及／或雄激素性禿髮之治療，可使用合併療法藉由投予治療上有效量之式 I 化合物，單獨或與 5α -還原酶 2 抑制劑併用，或另外與治療上有效量之類維生素 A 例如維生素 A 酸或其酯或醯胺衍生物如翠提諾因 (RETINA) 或異翠提諾因 (AC CUTANE, Roche, 參見 USP 3,006,939; USP 3,746,730; USP 4,556,518) 併用。

供治療尋常痤瘡、雄激素性禿髮、皮脂漏、婦女多毛症、良性前列腺增殖、前列腺炎及預防及／或治療前列腺癌，亦可用合併療法，藉由投予治療上有效量之式 I 化合物與治療上有效量之抗雄激素如氟祿醯胺、螺並內酯或卡梭德斯。

於本發明亦涵蓋治療良性前列腺增殖之方法包括投予須此種治療之哺乳類治療上有效量之式 I 化合物，或治療上有效量之式 I 化合物與 5α -還原酶 2 併用之步驟。此方法亦包括使用 A-1 受體拮抗劑例如四唑辛 (tetrazosin) (Abbott, 參見 USP 4,026,894; 4,251,532)。

亦涵蓋者為於須此種治療之哺乳類中抑制睪酮之生合成轉化成二氫睪酮之方法，包括投予該哺乳類治療上有效量之式 I 化合物或治療上有效量之式 I 化合物與 5α -還原酶 2 抑制劑併用之步驟。

亦涵蓋者為於須此種治療之哺乳類中，抑制 5α -還原酶或其同功酶之方法，包括投予該哺乳類治療上有效量之式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

I 化合物，或治療上有效量之式 I 化合物與 5α -還原酶 2 抑制劑併用之步驟。

使用本發明化合物之劑量療法係根據各種因素包括患者之類型、物種年齡、重量、性別及醫學情況；待治療之情況之嚴重性；投藥途徑；患者之腎及肝功能；及其使用之特別化合物而定。精於此道者之醫師或獸醫可容易地決定及處方有效量之預防、對抗或停止情況之進行所須之藥。達到產生效力而無毒性之範圍內之藥物濃度之最佳準確性預要基於藥物對標的部位之可用性之動力學之療法。此包括藥物之分佈、平衡及消除之考慮。

於本發明之方法中，詳述於本文之化合物可形成活性成分，且典型地與有關所要之投藥形式亦即口服錠劑、膠囊、醃劑、糖漿劑之類而適宜選擇之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑（於本文集合地稱為“載劑”物質）混合投藥，且與習用之醫藥實務一致。

例如，供口服以錠劑或膠囊形式，可將活性藥物組份與口服無毒性之醫藥上可接受之情性載劑如乙醇、甘油、水之類混合。而且，當須要時，亦可將適宜之黏合劑、潤滑劑、崩散劑及著色劑併入混合物中。適宜黏合劑包括而非限於澱粉、明膠、天然糖類如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甘味劑、天然及合成之膠如金合歡膠、黃耆膠或藻朮酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟之類。用於此無劑形中之潤滑劑包括而非限制於油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉之類。崩散劑包括而非限於澱粉、甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

基纖維素、瓊脂、皂土、咕噸膠之類。

於適宜加矯味劑之懸浮或分散劑中之液體形式如合成及天然膠，例如黃耆膠、金合歡膠、甲基纖維素之類。可使用之其他分散劑包括甘油之類。供腸外給藥，滅菌懸浮液及溶液為所須。當靜脈給藥為所須時，使用一般含適宜防腐劑之等張製劑。

含活性藥組份之典型之製劑可與各種熟知於技藝之載劑物質如醇、蘆薈膠、尿囊素、甘油、維生素A及E油、礦油、PPG2丙酸豆蔻酯之類形成例如醇溶液、局部清潔劑、清潔霜、皮膚凝膠、皮膚洗劑及霜劑或凝膠形式之洗髮精。參見例如歐洲專利EP 0 285 382。

本發明化合物亦可以脂質體輸送系統形式，如小的單薄層囊、大的單薄層囊及多薄層囊投藥。脂質體可自各種磷脂如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼形成。

本發明化合物亦可藉使用單源抗體為化合物分子所偶聯之個別載劑輸送。本發明化合物亦可與可溶性聚合物偶聯為可標的之藥物載劑。此等聚合物可包括聚乙炔基吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥基聚甲基丙烯醯胺-酚、聚羥乙基天門冬醯胺酚、或以棕櫚醯基殘基取代之聚氧乙炔聚離胺酸。另外，本發明化合物可偶聯於用於達到控制釋放藥物之一類生物可降解之聚合物，例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氨基丙烯酸酯及水凝膠之交聯塊共聚物。

本發明化合物可容易地根據下列反應圖示及其實例或修

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(29)

飾方法，用易購得之起始物質、試劑及習用之合成方法製備。於此等反應中，亦可能利用其本身為精於此道者所知之變化法，於此不加以詳述。於圖示中之變數之特定定義（例如 $R=CH_3$ ）只作舉例說明並非表限制所述之方法。本文所用之一些縮寫如下：Ph為苯基；Ac為醃基；t-Bu為第三丁基；Et為乙基；Me為甲基；i-Am為異戊基；EtOAc為乙酸乙酯。

圖示1中所述之抑制劑可如下製備。首先藉下面反應順序將4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮(A)轉化成異構之3,16-二酮1：(1)對A以亞硝酸異戊酯於第三丁醇中於第三丁醇鉀存在下處理產生中間物16-羥亞胺基-17-酮；(2)17-酮基以水合肼及KOH於乙二醇中於提高溫度下還原得16-肟B；及(3)B中之16-羥亞胺基以乙酸水溶液於提高溫度下或以亞硫酸氫鈉接著以HCl水溶液處理裂解得1。16-酮1之還原成16 β -醇2係以適宜之基於氫化物之還原劑如硼氫化鈉於甲醇中或三第二丁基硼氫化鋰於四氫呋喃(THF)中進行。醇2之轉化成其烷基醚衍生物3及4，係藉由首先以氫化鉀於N,N-二甲基甲醃胺(DMF)或KOH於二甲亞砜(DMSO)中產生醇鹽陰離子接著加適當之烷基溴或碘。自前驅體16 β -(烯丙氧基)衍生物4藉催化性氫化作用得16 β -(正丙氧基)衍生物5。

於圖示2中所述之抑制劑可如下製備。16-肟B於非均相觸媒如氧化鉑存在下，於乙酸水溶液存在下催化性氫化，轉化成16 β -肟C，C之醃化作用以適當之酸酐或醃氣，

五、發明說明 (30)

於鹼受體如吡啶、三乙胺及4-二甲胺基吡啶(DMAP)之存在下進行。以此方式得實例6及7。如圖示3中所描述之8，胺基甲酸酯係藉由以適當之異氰酸酯於有機鹼如三乙胺、吡啶及4-二甲胺基吡啶存在下處理醇2而製備。

圖示4中所述之抑制劑可如下製備。將 16β -醇2藉以4-硝基-苯酸於氮雜二羧酸二乙酯(DEAD)及三苯基磷存在下處理產生中間物 16α -(對硝基苯酸酯)D接著於鹼水溶液中於適宜醇溶媒中水解而轉化成 16α -醇。9之烷基化反應以類似上述之方式以醇2進行，得所須之 16α -烷基醚如圖示4中所示之 16α -甲氧基衍生物(實例10)。

圖示5中所述之 7β -甲基抑制劑以類似上面對圖示1中之實例所述製備，但用4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮(E)代替為起始物質。

圖示6中所述之 7β -甲基抑制劑如下製備。化合物20之製備係藉由將醇12以三氯乙醯亞胺酸第三丁酯於有機磷酸如三氟甲磺酸存在下處理。 16β -芳氧基衍生物如實例21-24之製得，係藉由首先自醇12以氫化鉀或鈉於四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺或KOH於二甲亞砷中處理產生醇鹽，隨後加經適當取代之氟苯。

圖示7中所述之 7β -甲基抑制劑以類似於上面對圖示4中實例所述之方式製備，但用 7β -甲基- 16β -醇中間物12代替為起始物質。於16-位之組態之轉化成(F)形式係用圖示7中所示之基於密治諾布(Mitsunobu)轉化反應進行。O-烷基化產生 16α -醚如26，如上所述為之。

五、發明說明 (31)

圖示 8 中所述之抑制劑製備如下。加溴化甲基鎂 (於四氫呋喃中) 至酮 1 或 11 得對應之 16α -甲基- 16β -醇 27 或 28。0-烷基化或 0-芳基化則如前面圖示中所述進行，得 16α -甲基- 16β -醚衍生物，如實例 29 與 30。

圖示 9 中所述之抑制劑藉下面反應途徑製備。 7β -甲基- 16α -醇 25 以硫醇乙酸於偶氮基二羧酸二異丙酯 (DIAD) 及三苯基膦存在下處理得中間物， 16β -硫乙酸酯 G，其再於鹼性條件下水解轉化得 16β -硫醇 H。烷基化反應藉由以氫化鈉或氫化鉀於四氫呋喃或 N,N-二甲基甲醯胺中產生硫醇鹽陰離子，接著加適當之烷基鹵而進行。以此方式製得實例 31-33。對應之磺如實例 34 之製得，係藉由將前驅體硫醚 31-33 以氧化劑如有機過酸或過氧一硫酸鉀 (OXONE) (後者於甲醇水溶液中) 處理。

圖示 10 中所述之抑制劑之製備藉由下面之合成途徑。對硝基苯氧基衍生物 50 以 Pd/C 於室溫下、 H_2 大氣中還原得對胺基苯氧基衍生物 51。此胺再於二氯甲烷中，於吡啶存在下以乙醯氯醯基化得對乙醯胺基苯氧基衍生物 52，或同樣地以苯醯氯處理得對應之對苯醯胺基類似物 53。替代地，將胺基化合物 51 以甲苯磺醯氯處理得對甲苯磺醯胺基類似物 54。

圖示 11 中所述之抑制劑如下製備。N-2,4-二甲氧苄基保護之 16β -醇 55 以對氟氮苯及氫化鉀於二甲基甲醯胺中處理得對氮苯氧基衍生物 56，其再以三氟乙酸於二氯甲烷中處理除去 N-2,4-二甲氧基苄基保護基得 57。此以氫氣及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

Pd/C觸媒於甲醇中處理，將苯基環去氫得苯氧基衍生物 58。此化合物以甲基碘及氫化鈉於二甲基甲醯胺處理，將環氮去甲基得 61。替代地，58以 DDQ 及 BSTFA 於甲苯中處理，於 1 位導入雙鍵得 59。用同樣之還原圖示，1,2-二氫雄固烷 57 得對氫雄固-1-烯 60。此再於 1-位上以甲基碘、氫化鈉於二甲基甲醯胺中處理使甲基化得 62。

圖示 12 中所述之抑制劑經由類似圖示 11 中所述之反應途徑製備。N-2,4-二甲氧苄基保護之 16-醇 55 以 4-甲基-3-氯-氯苯及氫化鉀於二甲基甲醯胺中處理得 4-甲基-3-氯苯氧基衍生物 63，其再以三氟乙酸於二氯甲烷中處理，除去 N-2,4-二甲氧基苄基保護基得 64。此以氫氣及 Pd/C 觸媒於甲醇中處理，將苯基環去氫得對-甲苯氧基衍生物 65。此化合物以甲基碘及氫化鈉於二甲基甲醯胺中處理，將環氮甲基化得 67。替代地，65 以 DDQ 及 BSTFA 於甲苯中處理，引入雙鍵於 1-位上得 66。

圖示 13 中之抑制劑如下製備。起始之 16-醇 25 以甲磺酸於含 DMAP 之吡啶中處理得甲磺酸酯 77。此依次以適當之硫酚於無水 THF (含 NaH) 中處理得硫苯氧基 78，4-氯硫苯氧基 79，4-氯硫苯氧基 80，4-甲硫苯氧基 81) 及 4-甲氧硫苯氧基 82 衍生物。硫苯氧基 78 衍生物以間氯過苯酸於二氯甲烷中，於 0 °C 下處理 1 小時得苯亞磺醯基衍生物 83。苯亞磺醯基化合物 83 於相同反應條件下處理，然而延長 3 小時得苯磺醯基衍生物 84。

圖示 14 之抑制劑如下製備。16-酮 (11) 以適當之二乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

膾酸芳甲酯於衛替 (Wittig) 條件下，用 NaH 於 DMF 中 80-100℃ 下處理，得對應之 4-氯亞苳基 71，亞苳基 72 及 4-甲基亞苳基 73 類似物。這些於乙醇中，於氫大氣下用 5 % Rh/C 觸媒還原得對應之 4-氯苳基 74 及 4-甲苳基 75 衍生物。3-吡啶基 - 甲基 76 類似物以同樣之兩步驟方式製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

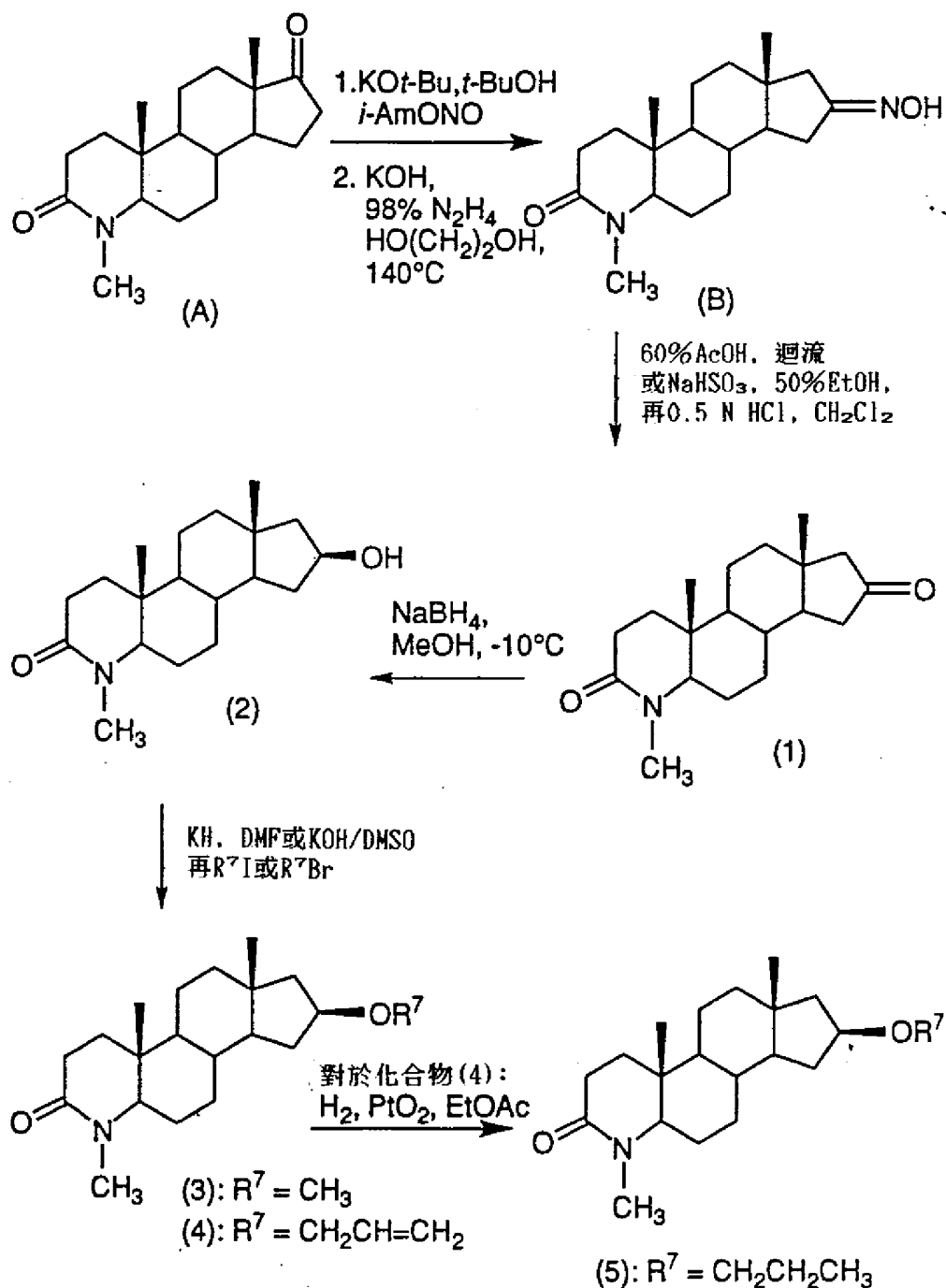
裝

訂

線

五、發明說明 (34)

圖示 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

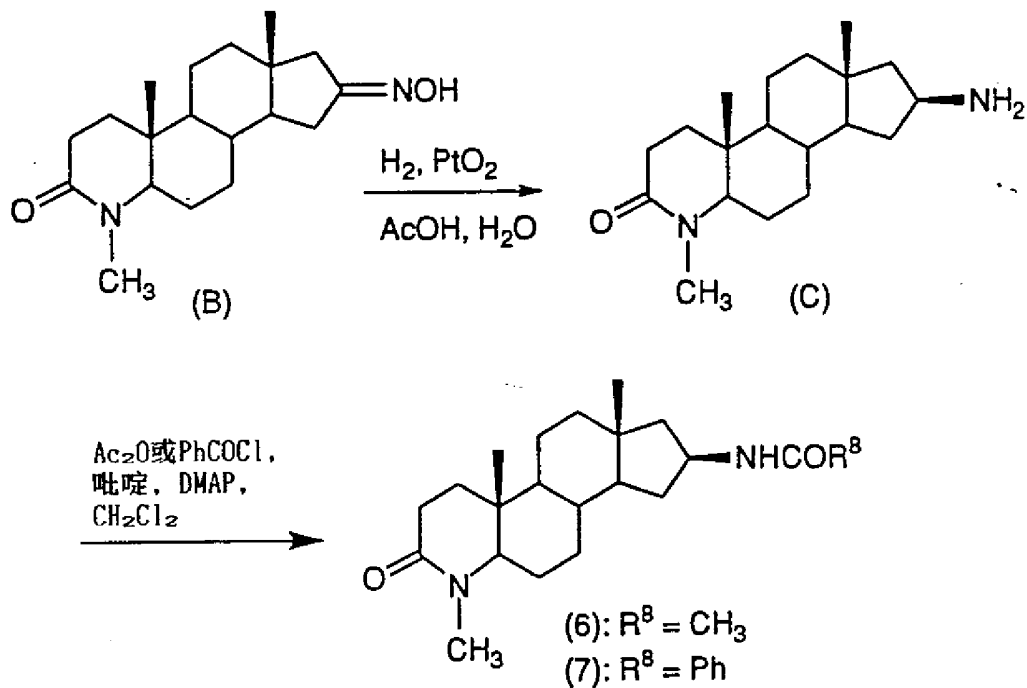
裝

訂

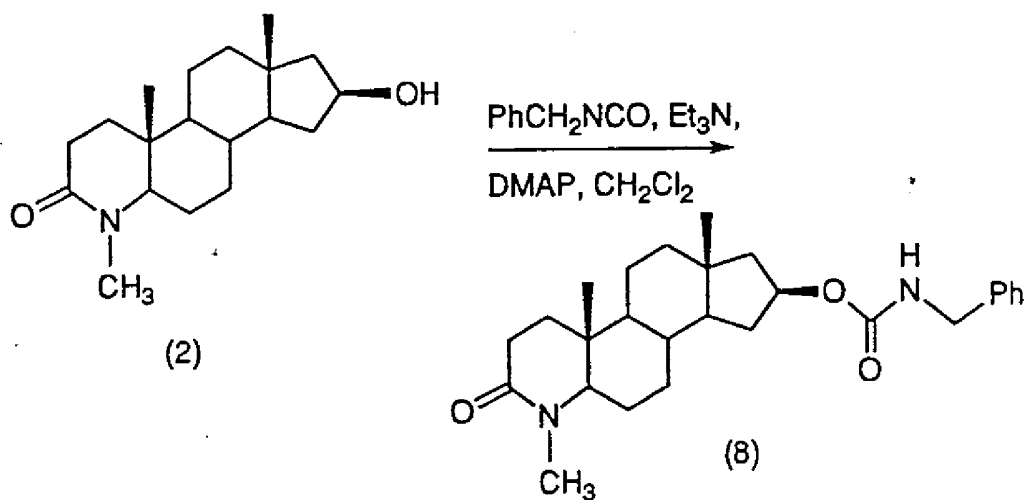
線

五、發明說明 (35)

圖示 2

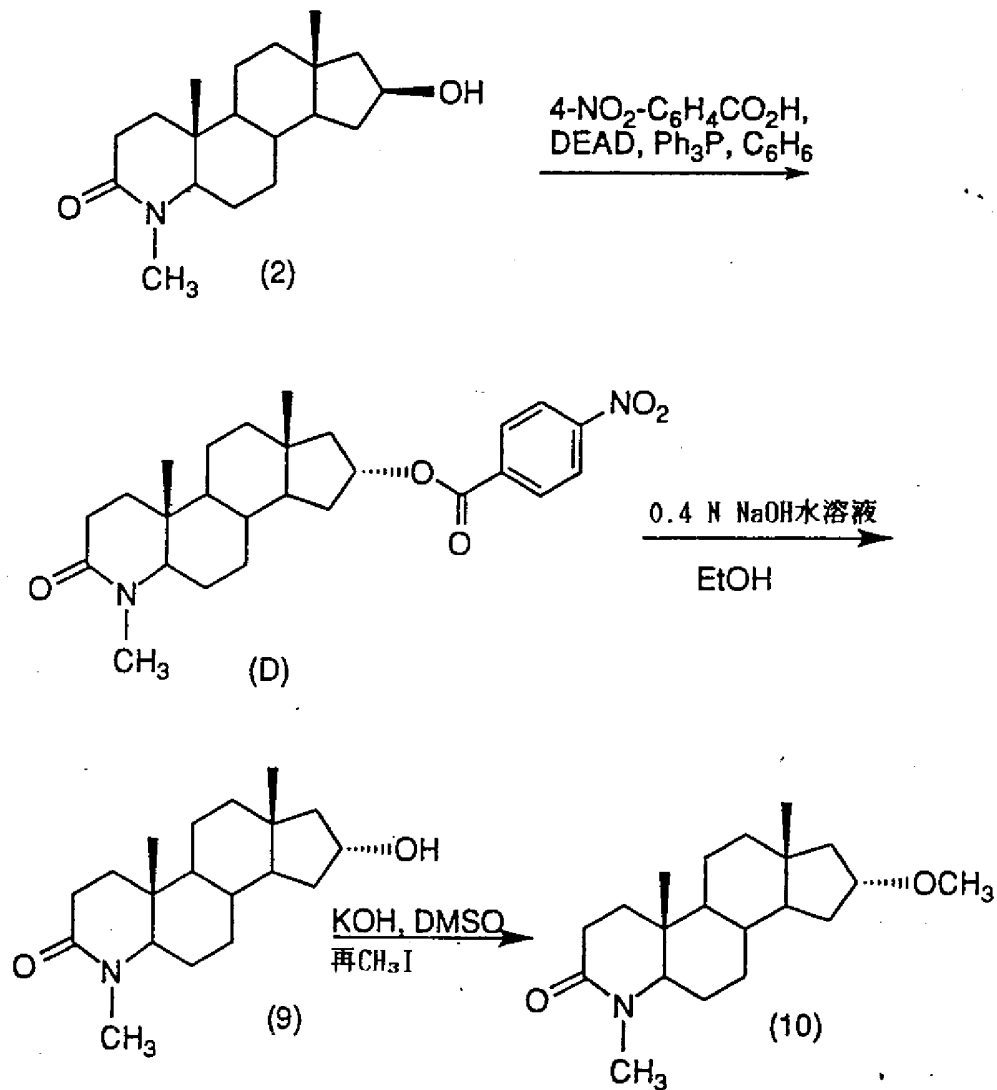


圖示 3



五、發明說明 (36)

圖示 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

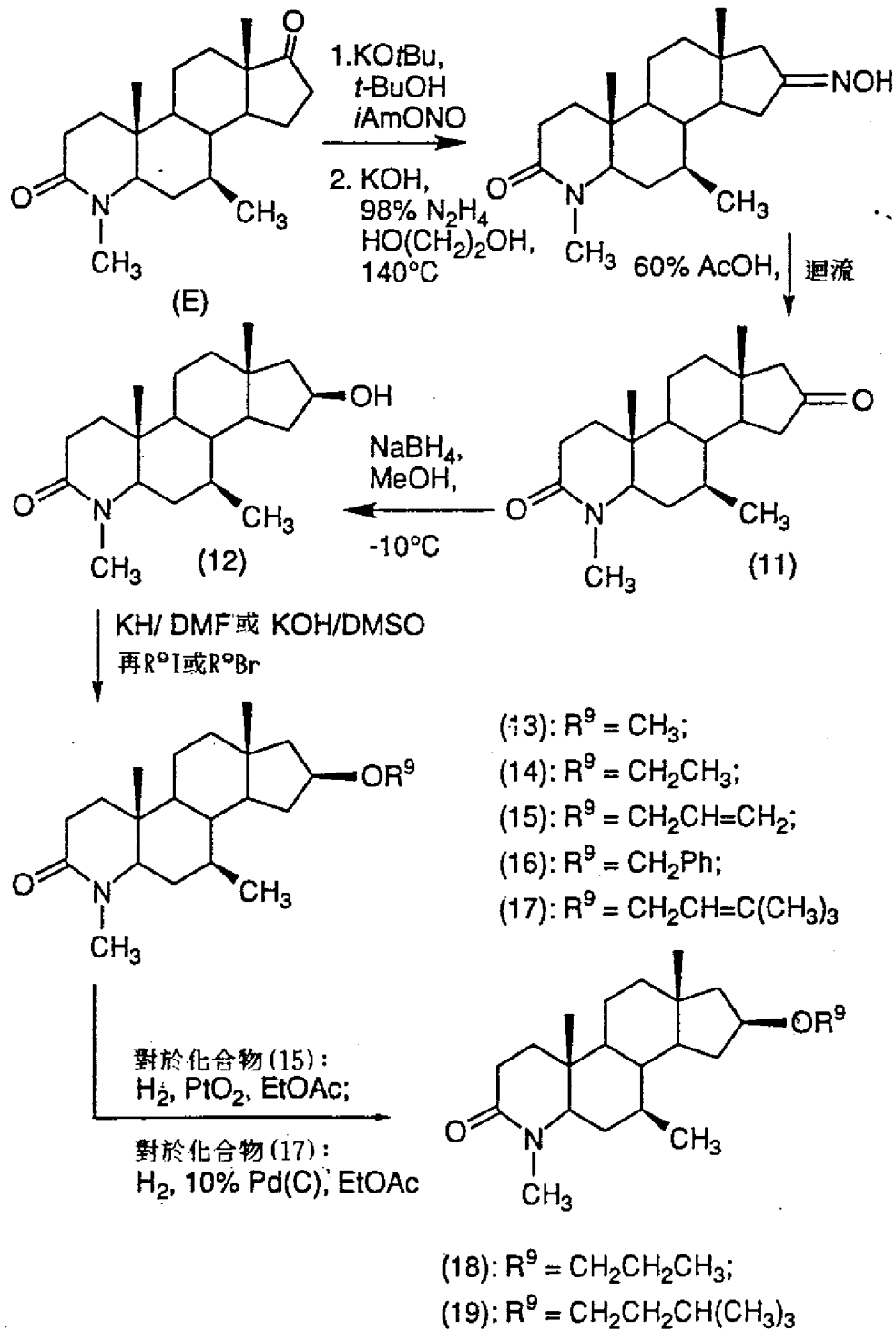
裝

訂

線

五、發明說明 (37)

圖示 5



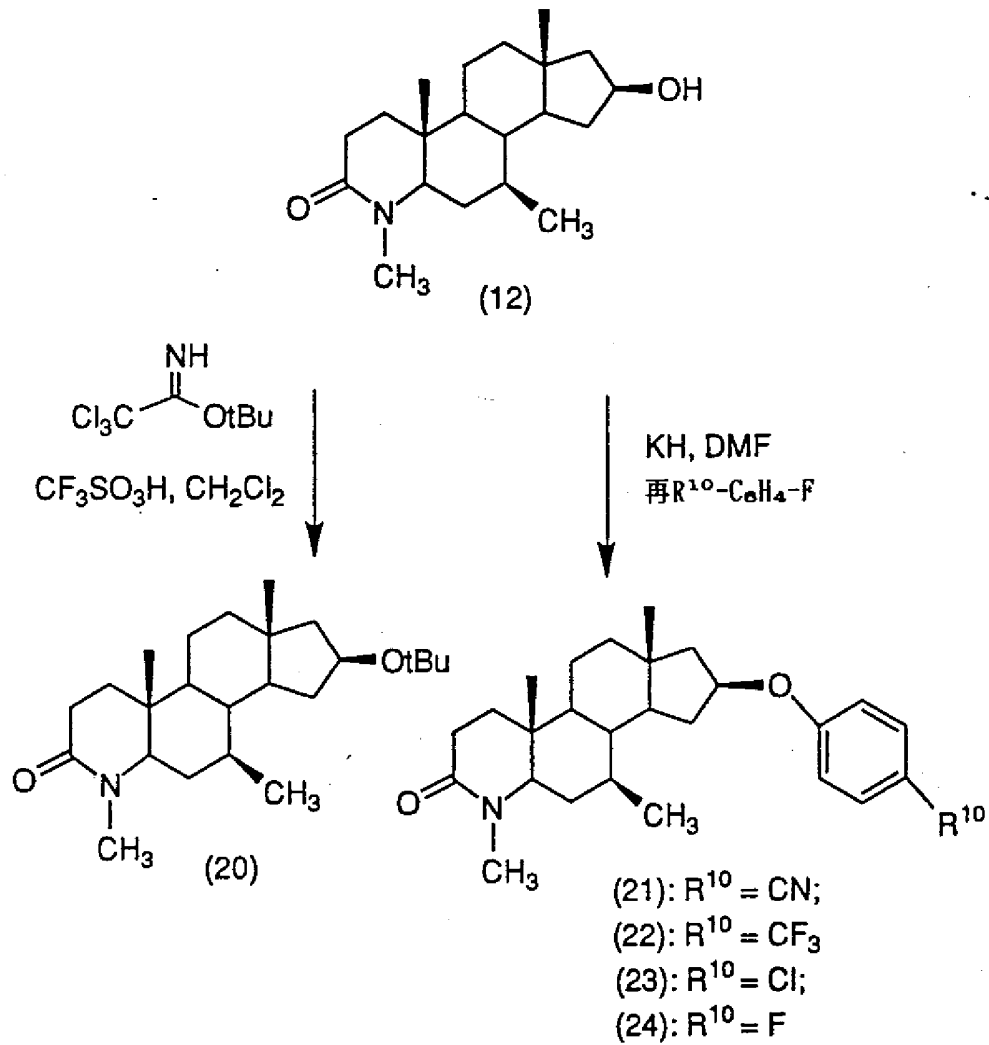
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

圖示 6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

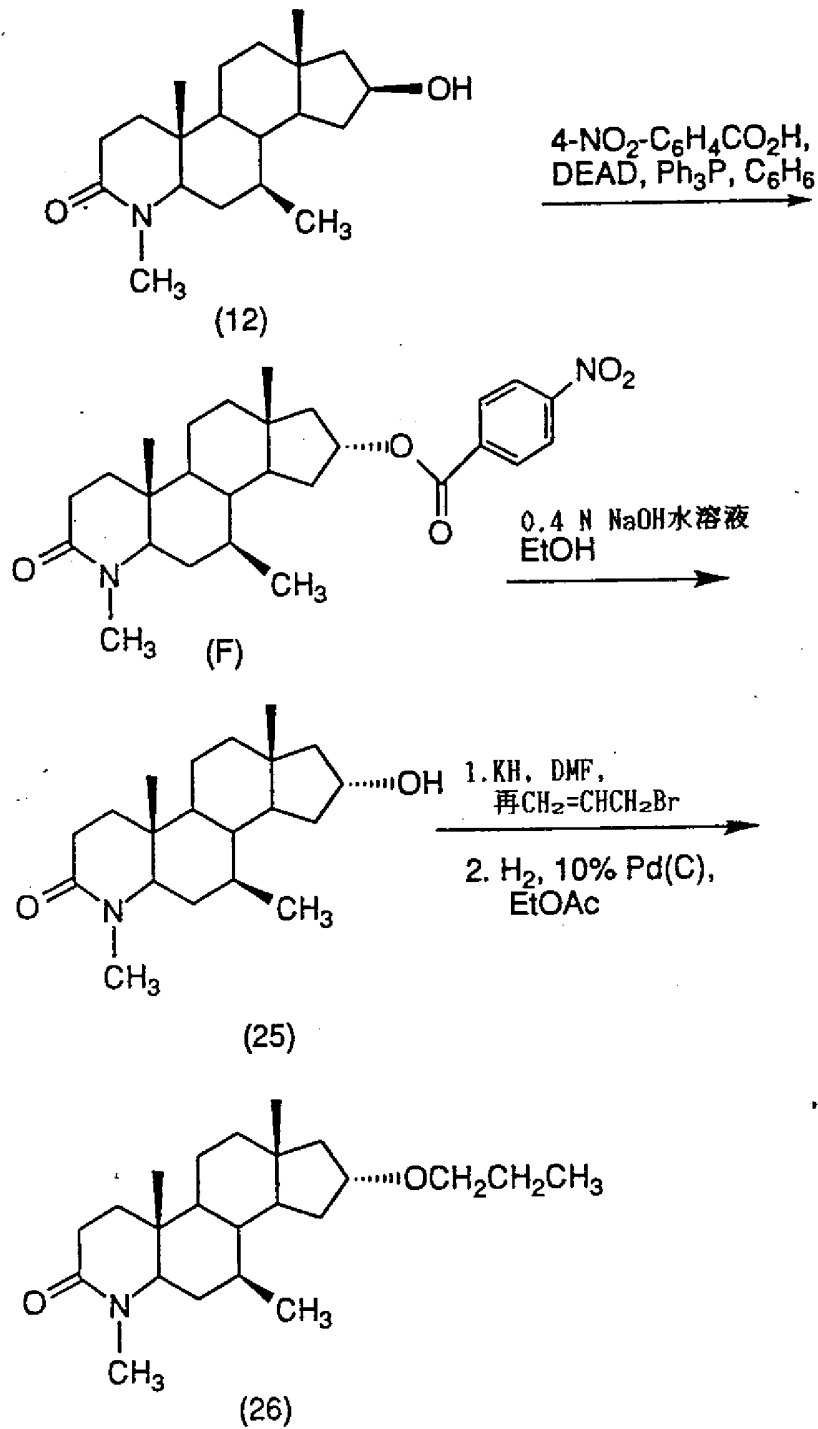
裝

訂

線

五、發明說明 (39)

圖示 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

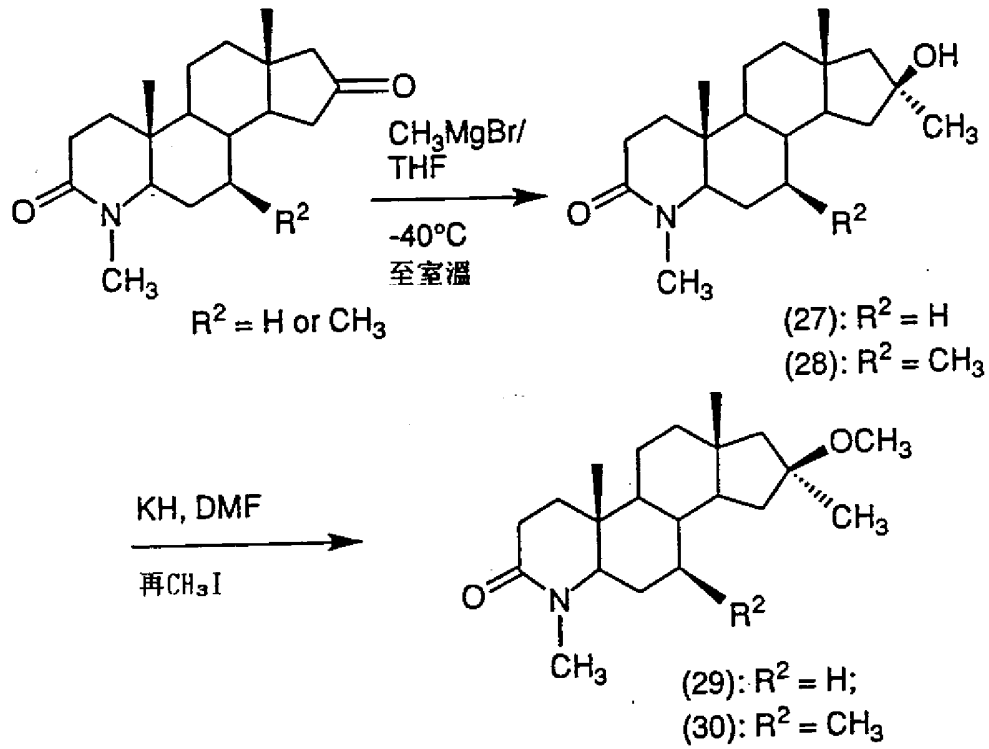
表

訂

原

五、發明說明 (40)

圖示 8



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

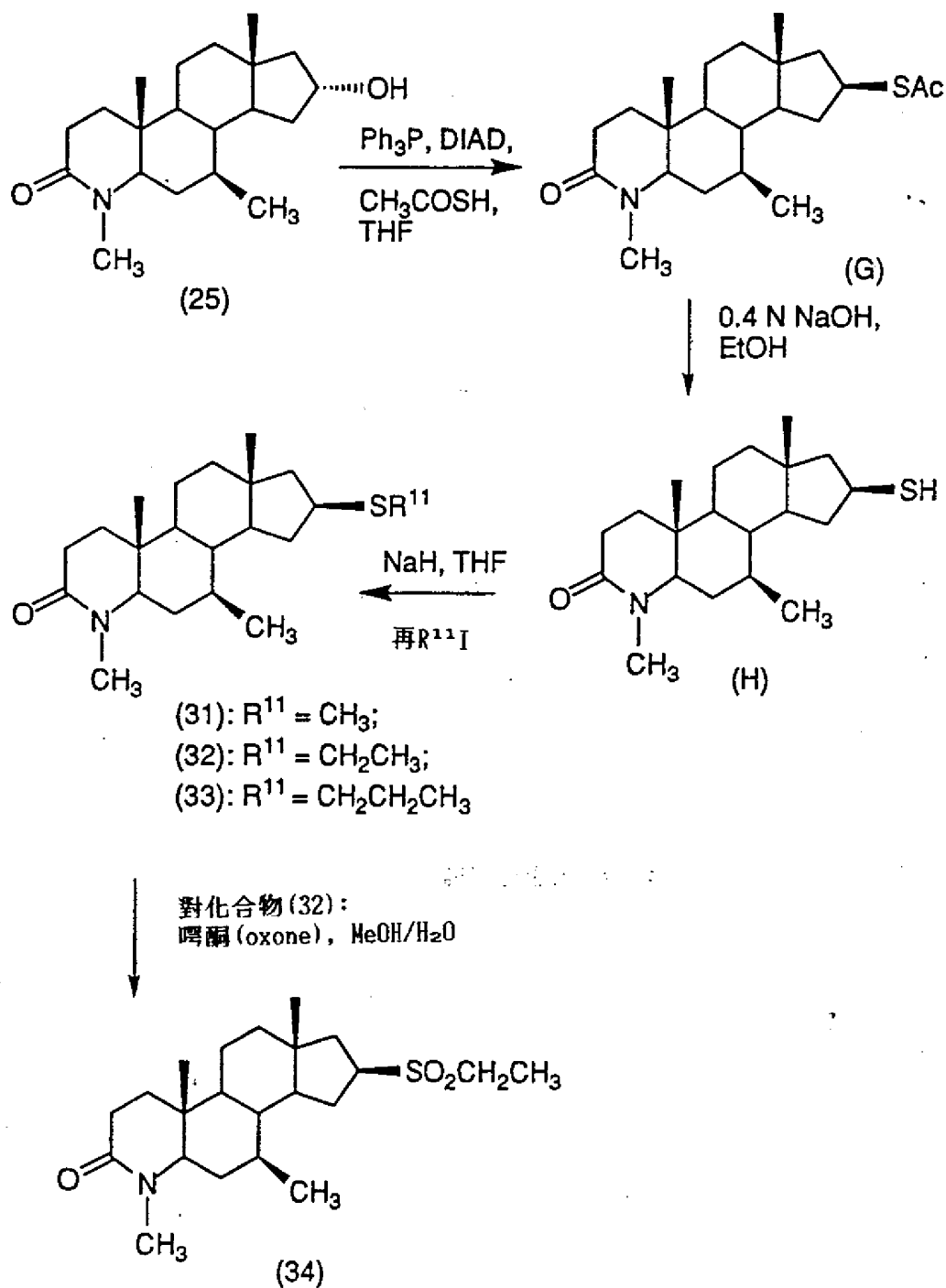
裝

訂

線

五、發明說明 (41)

圖示 9



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

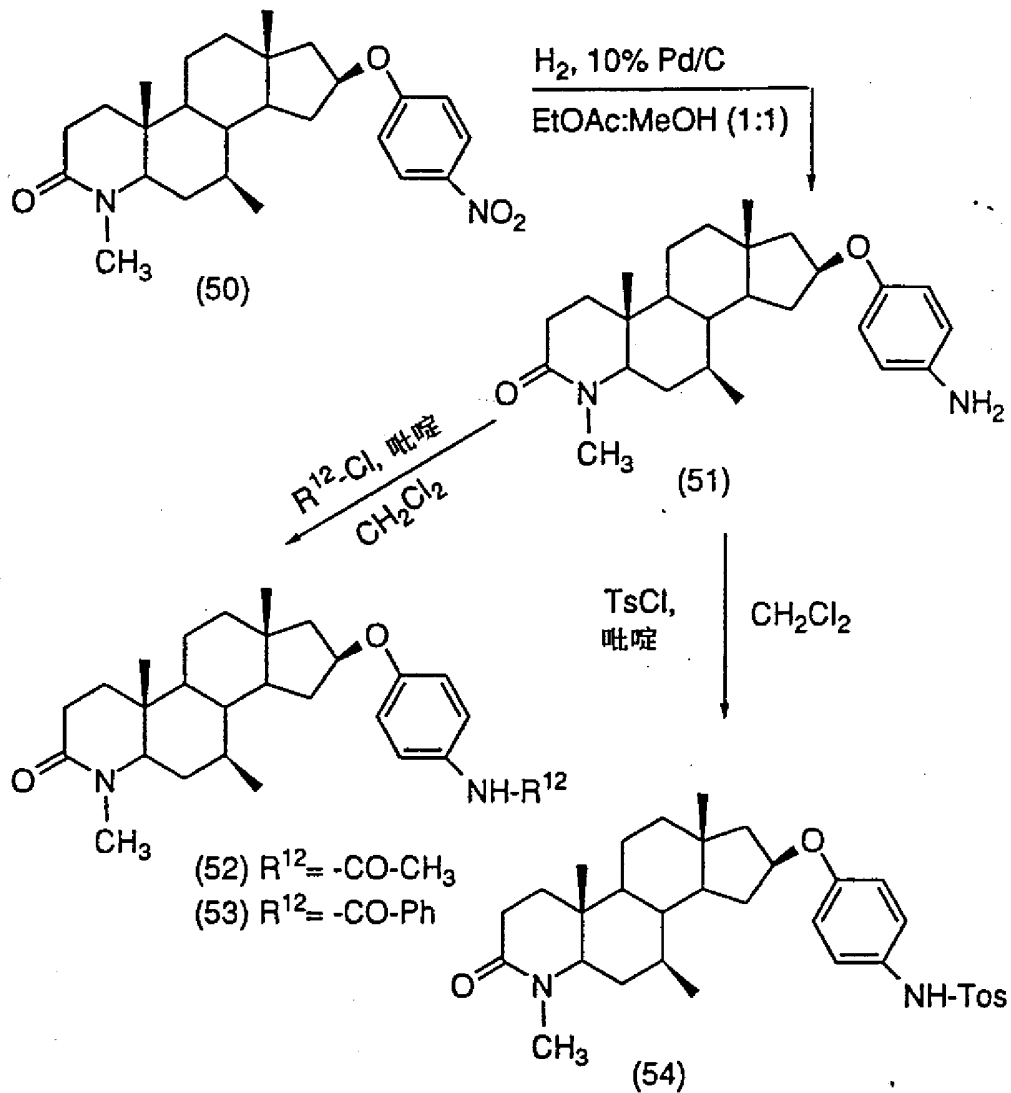
裝

訂

線

五、發明說明 (42)

圖示 10



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

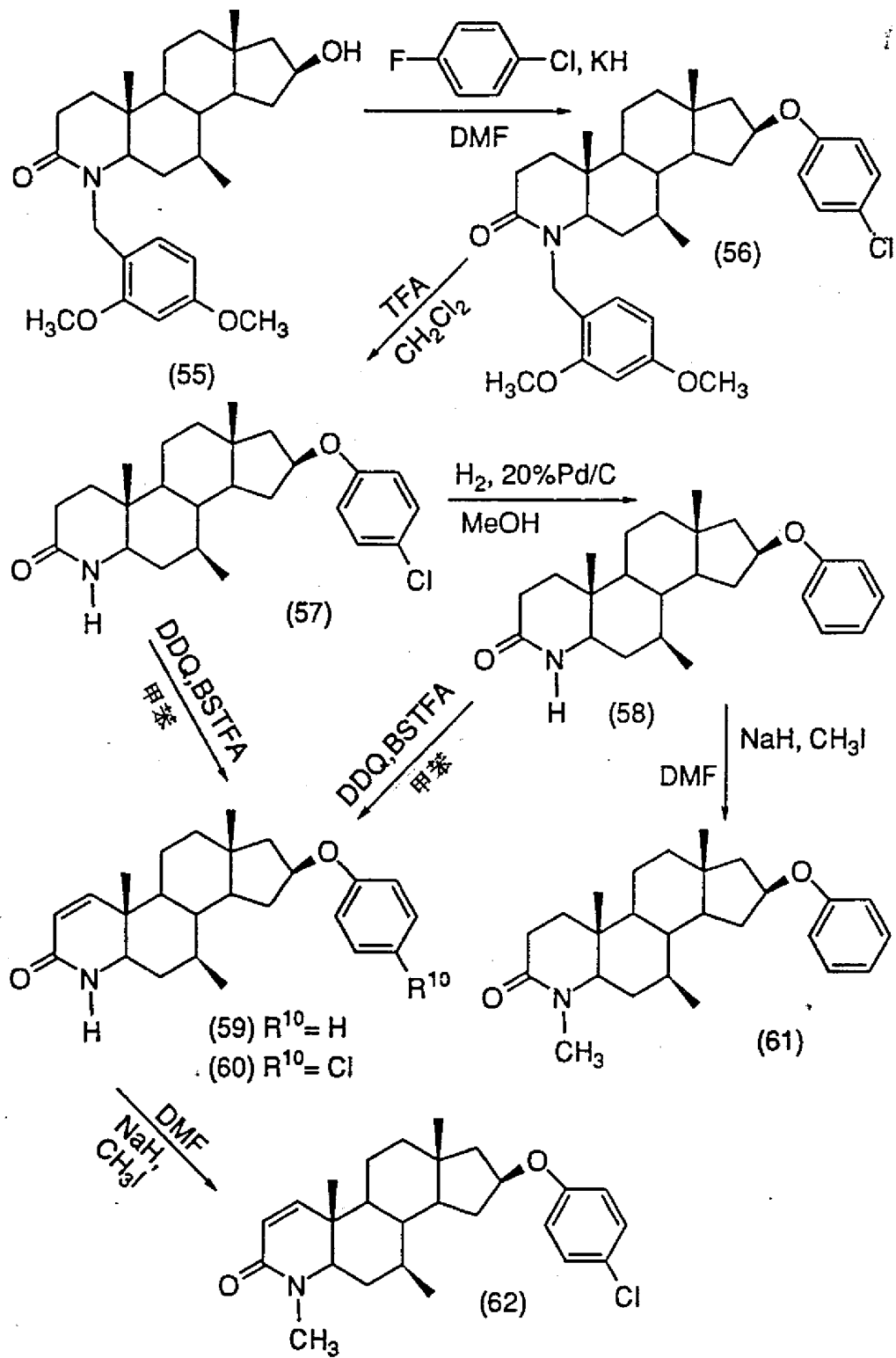
裝

訂

泉

五、發明說明(43)

圖示 11



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

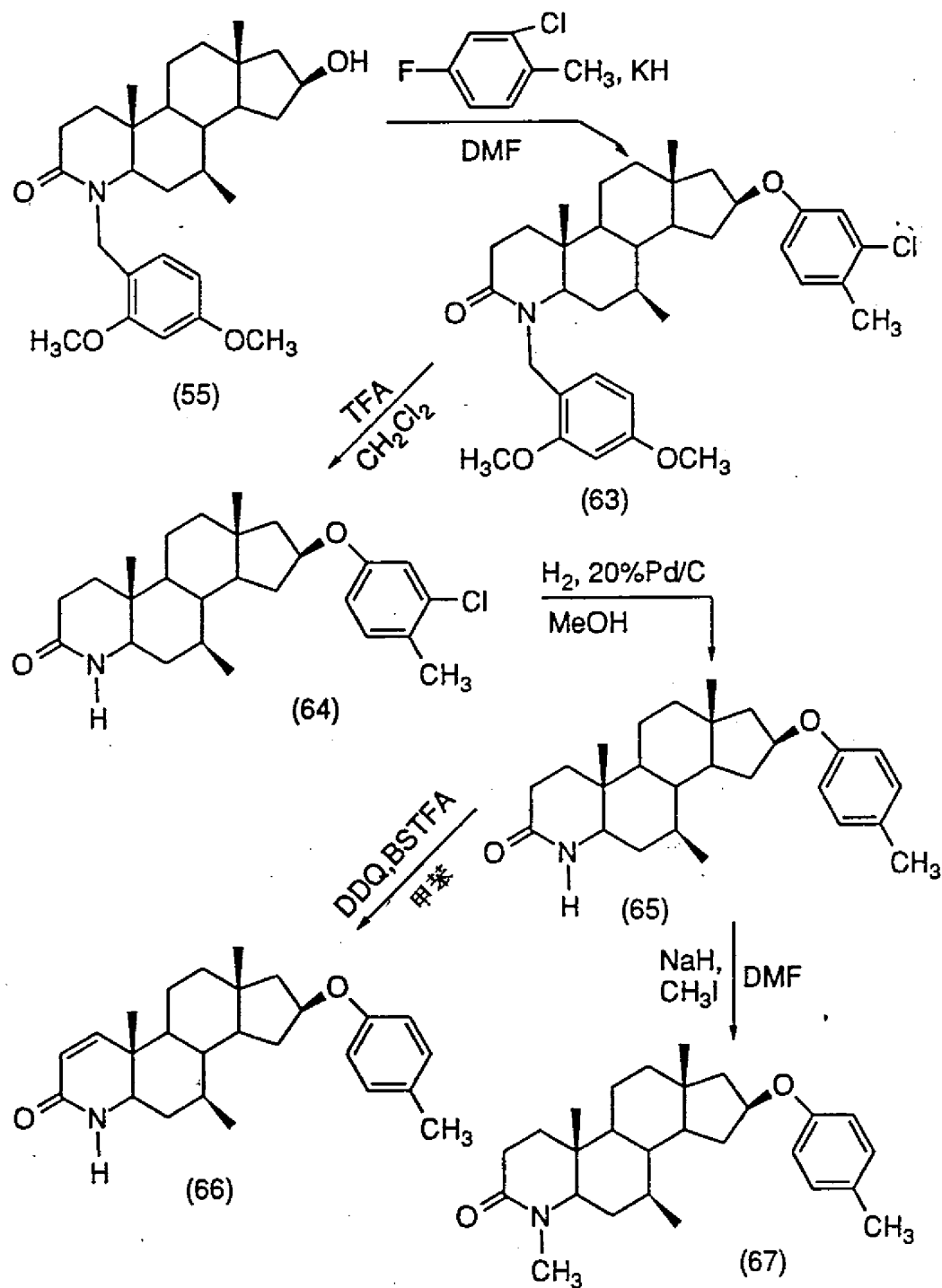
裝

訂

線

五、發明說明 (44)

圖示 12



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

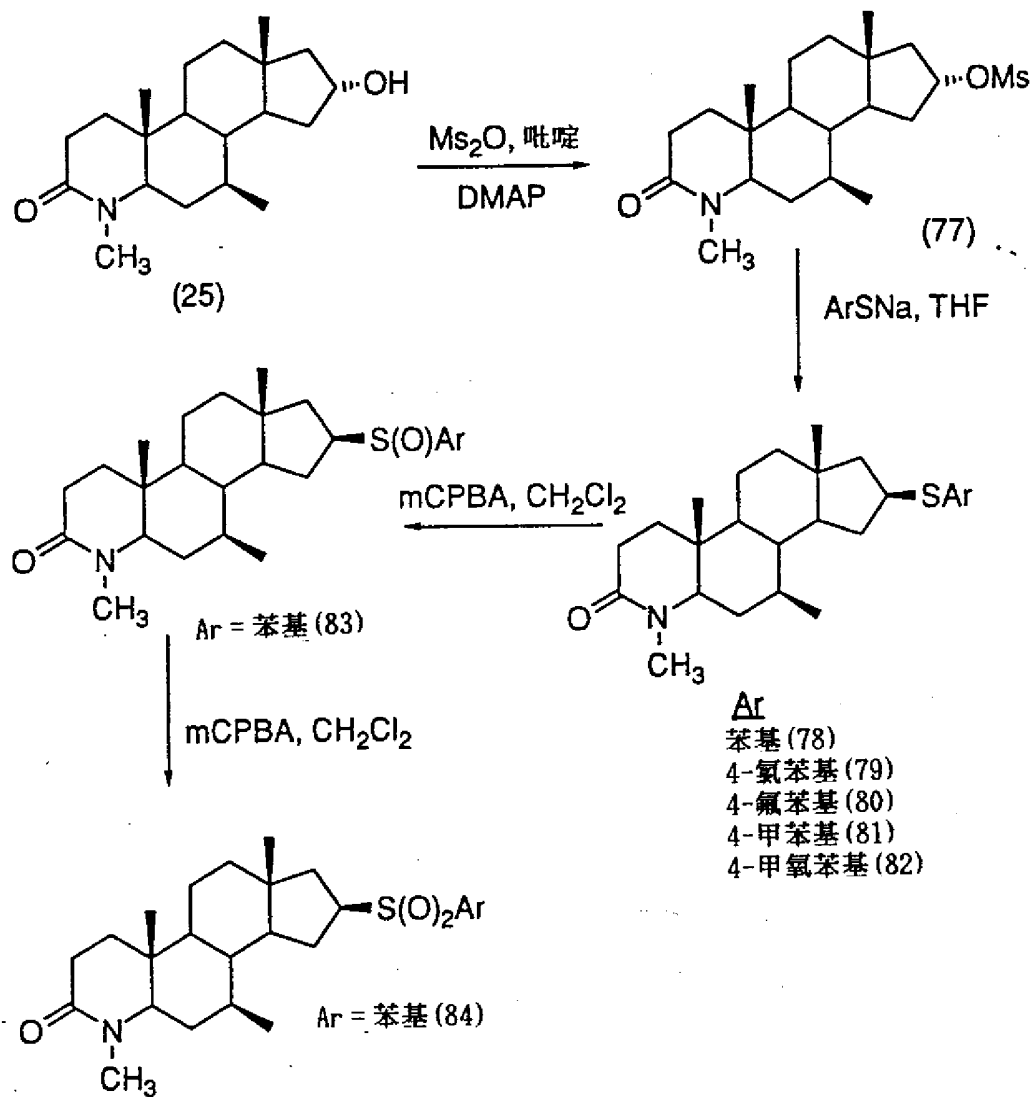
裝

訂

線

五、發明說明 (45)

圖示 13



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

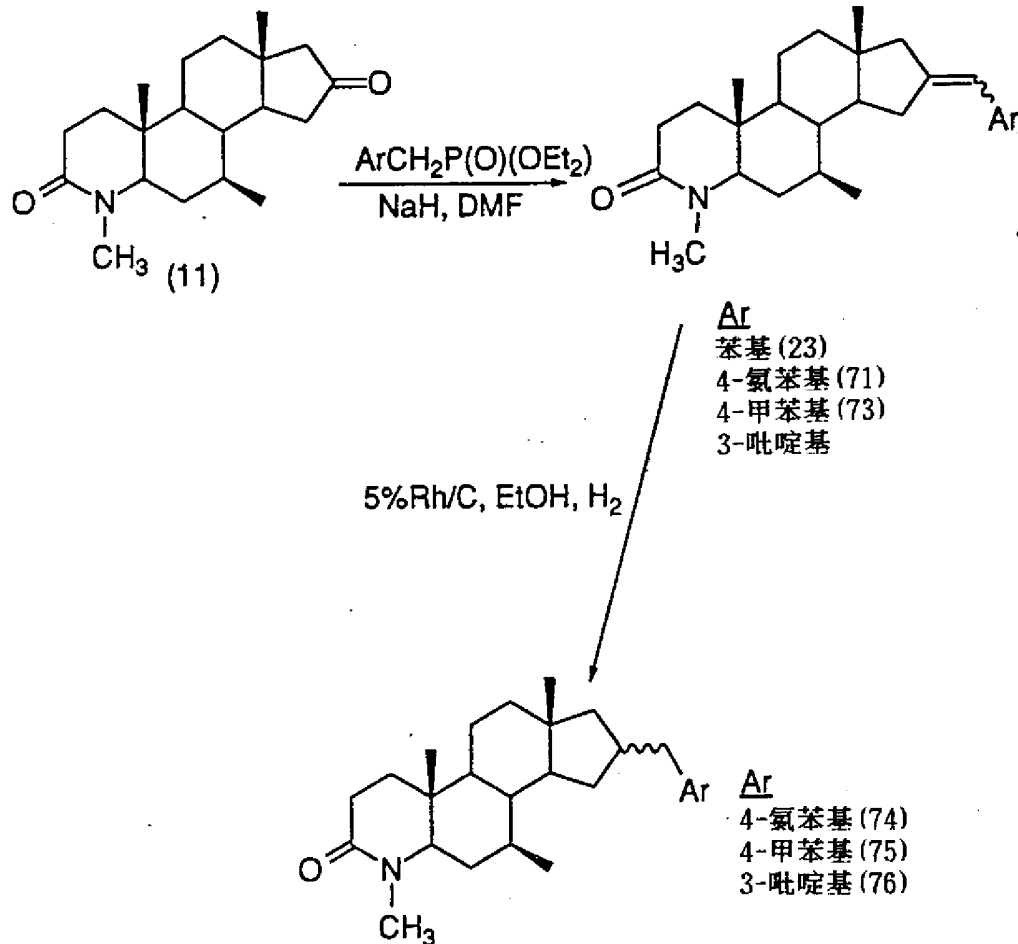
裝

訂

線

五、發明說明(46)

圖示 14



下面實例提供作進一步舉例說明製備本發明化合物之細節。此等實例無論如何並非限制本發明範圍，且彼等不應被如此解釋。另外，於下面實例中所述化合物不解釋為構成唯一被認為本發明之種類，且此等化合物或彼等之部分之任何組合本身可構成一種類。精於此道者將容易地了解下面之製備方法之條件及製程之已知變化法可用來製備此等化合物。所有溫度除非另有提示，否則以攝氏度數表示。

五、發明說明(47)

起始物質 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮 (上面圖示 1 中之化合物 A) 可根據 Rasmussen 等, J. Med. Chem., 27, p. 1690-1701 (1984) 中所述之方法製造。起始物質 4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固-3,17-二酮可依下面實例 36 中所述方法合成。

實例 1

4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,6-二酮步驟 1: 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮-16-肟

2-甲基-2-丙醇(14毫升)於圓底燒瓶中於氮氣流下加第三丁醇鉀(740毫克, 6.59毫莫耳)。達完全溶液後, 加 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮(1.0克, 3.30毫莫耳)並繼續攪拌1小時得金色溶液。於反應混合物中滴加亞硝酸異戊酯(0.884毫升, 6.58毫莫耳)並攪拌, 於室溫下繼續攪拌過夜, 得深橙色溶液。混合物再以等體積水稀釋並以 2N HCl 酸化至 pH~2。加乙醚, 過濾形成之固體, 以醚洗並真空乾燥得標題化合物。

步驟 2: 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3-酮-16-肟

於 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮-16-肟(596毫克, 1.79毫莫耳)於乙二醇(5毫升)中之混合物, 加 98% 肟(57微升, 1.74毫莫耳)及粉末之 KOH (568毫克, 10.12毫莫耳)。混合物於 140° 加熱、冷卻並以 2N HCl 中和, 過濾所得固體, 以水洗並真空乾燥得標題化合物; 質譜: m/z 318 (M)。

步驟 3: 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮

五、發明說明(48)

4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3-酮-16-肟(218毫克，0.684毫莫耳)及亞硫酸氫鈉(249毫克，23.9毫莫耳)於50%乙醇水溶液(10毫升)中之混合物於迴流溫度加熱3小時。加稀HCl(0.5N，33毫升)及二氯甲烷(50毫升)，混合物劇烈攪拌數分鐘。分離有機層並以NaHCO₃溶液、飽和鹽水溶液洗，乾燥(Na₂SO₄)及蒸發。所須產物藉快速矽膠層析法純化，用15%丙酮/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物；FAB質譜： m/z 304 (M+1)。
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.89 (s, 3H); 0.91 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); 及 3.05 (dd, 1H)。

實例2

3-氯-4-氮雜-4-甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷

4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮(100毫克，0.330毫莫耳)於甲醇(2毫升)中之溶液於冰浴中冷卻並以硼氫化鈉(38毫克，0.989毫莫耳)處理1小時。反應混合物以水稀釋，以二氯甲烷(2 x 20毫升)抽。合併之有機抽提物以飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。所須產物以快速矽膠層析法純化，用10%丙酮/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物；FAB質譜： m/z 306 (M+1)。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.88 (s, 3H); 0.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 及 4.39 (m, 1H)。

實例3

3-氯-4-氮雜-4-甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷

3-氯-4-氮雜-4-甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷(35毫克，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(49)

0.115毫莫耳)於二甲亞砜(1.0毫升)中之溶液加粉末之KOH(32毫克, 0.575毫莫耳)。於室溫氮大氣下攪拌15分後, 加碘甲烷(36微升, 0.575毫莫耳)並繼續攪拌另4小時。混合物以乙醚(30毫升)稀釋, 以水、飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。所須之產物以快速矽膠層析法純化, 用10%丙酮/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物; 質譜: m/z 391 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (s, 6H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.21 (s, 3H); 及 3.38 (m, 1H)。

實例 4

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -烯丙基-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例3之方式製備, 但以烯丙基溴代替碘甲烷得標題化合物; 質譜: m/z 345 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 5.11-5.27 (m, 2H); 及 5.83-5.93 (m, 1H)。

實例 5

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(正丙氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -烯丙氧基-5 α -雄固烷於乙酸乙酯(0.85毫升)之溶液於大氣壓下、於氧化鉑(4毫克)存在下, 於室溫下氫化30分。經由Millex-HV 0.45微米過濾單元過濾除去觸媒。藉快速矽膠層析法達到純化以10%丙酮/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物; 質譜: m/z 348

五、發明說明(50)

(M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (s, 3H); 0.89 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.28 (t, 2H); 及 3.92 (m, 1H)。

實例 6

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(乙醯胺基)-5 α -雄固烷

步驟 1: 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(胺基)-5 α -雄固烷

4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3-酮-16-肟(150毫克, 0.471毫莫耳)於乙醇(15毫升)-乙酸(7毫升)中之溶液, 於大氣壓、氧化鉑(50毫克)存在下, 於室溫氫化過夜。經由 Millex-HV 0.45微米過濾單元過濾除去觸媒。濾液蒸發。殘留物溶於二氯甲烷(50毫升), 溶液以飽和 NaHCO_3 溶液、飽和鹽水溶液洗, 乾燥(Na_2SO_4)及蒸發得所須之胺。

步驟 2: 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(乙醯胺基)-5 α -雄固烷

將得自步驟 1 之胺(56毫克, 0.184毫莫耳)溶於二氯甲烷(1.0毫升)並以吡啶(0.6毫升)、4-二甲胺基吡啶(5毫克)及乙酸酐(0.3毫升)於室溫處理 2 小時。混合物以二氯甲烷(50毫升)稀釋, 溶液以水、1M HCl 、飽和 NaHCO_3 溶液、飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。產物以快速矽膠層析法純化, 用 2% 甲醇/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物; 質譜: m/z 346 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.87 (s, 3H); 1.93 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

4.28 (m, 1H); 及 5.54 (d, 1H)。

實例 7

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(苯並醯胺基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 6 之方法製備，但以苯醯氨代替乙酸酐得標題化合物；質譜： m/z 408 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.89 (s, 3H); 0.90 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); 3.01 (dd, 1H); 4.48 (m, 1H); 及 6.12 (d, 1H)。

實例 8

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(苯胺羧氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷 (40 毫克，0.131 毫莫耳) 於二氯甲烷 (2 毫升) 中之溶液加三乙胺 (67 微升，0.481 毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶 (2 毫克) 及異氰酸苄酯 (50 微升，0.405 毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌 48 小時、蒸發再使受快速矽膠層析法處理，用 15% 丙酮 / 二氯甲烷溶離劑得標題化合物。FAB 質譜： m/z 439 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.87 (s, 6H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.90 (m, 1H); 及 5.11 (m, 1H)。

實例 9

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷

步驟 1: 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -(4-硝基醯氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷 (34 毫克，

五、發明說明 (52)

0.111毫莫耳)於無水苯(1.5毫升)中之溶液加三苯基膦(35毫克, 0.134毫莫耳)、4-硝基苯酸(22毫克, 0.134毫莫耳)及偶氮基二羧酸二乙酯(21微升, 0.134毫莫耳)。反應混合物於80℃(油浴溫度)氮大氣下加熱1小時。於減壓下蒸發除去苯後, 粗產物混合物受快速矽膠層析法處理, 用2%甲醇/二氯甲烷為溶離劑得所須產物, 受一些三苯基膦(97毫克)污染, 其如步驟2所述皂化。

步驟2: 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷

得自步驟1之粗產物(97毫克)懸浮於乙醚(0.5毫升)並以0.1N NaOH(0.36毫升, 0.144毫莫耳)處理。於室溫攪拌90分後, 反應混合物以數滴冰醋酸中和, 以乙酸乙酯(2x20毫升)抽, 以水(20毫升)、飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。所得產物藉快速矽膠層析法純化, 用20%丙酮/二氯甲烷為溶離劑; 質譜: m/z 305 M。
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.70 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 及 4.47 (m, 1H)。

實例 103-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -甲氧基-5 α -雄固烷

於3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷(20毫克, 0.065毫莫耳)於二甲亞砜(0.6毫升)中之溶液加粉末之KOH(18毫克, 0.325毫莫耳)。於室溫於氮大氣下攪拌15分後, 加碘甲烷(20微升, 0.325毫莫耳), 於室溫繼續攪拌過夜。混合物以乙醚(25毫升)稀釋, 以水(2x10毫升)洗、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。所須產物以快速矽膠層析法

五、發明說明 (53)

純化：用10%丙酮/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物；質譜： m/z 319 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.70 (s, 3H); 0.87 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.01 (dd, 1H); 3.22 (s, 3H); 及 3.92 (m, 1H)。

實例 11

4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮

步驟 1: 4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮-16-肟

2-甲基-2-丙醇(28毫升)於圓底燒瓶中於氮氣流下加第三丁醇鉀(1.35克, 12.1毫莫耳), 達完全溶液後, 加4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮(1.92克, 6.0毫莫耳)並繼續攪拌1小時得金色溶液。於反應混合物中滴加異戊腓(1.63毫升, 12.1毫莫耳)並攪拌, 於室溫繼續攪拌得深橙色溶液。混合物再以等體積水稀釋, 以2N HCl酸化至pH $\sim$ 2, 以乙醚(3 $\times$ 50毫升)抽。合併之醚抽提物以飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。粗產物使受快速矽膠層析法處理, 用5%甲醇/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物。

步驟 2: 4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3-酮-16-肟

於4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮-16-肟(2.7克, 7.79毫莫耳)於乙二醇(30毫升)中之混合物加98%肟(0.27毫升, 8.57毫莫耳)及粉末之KOH(2.62克, 46.8毫莫耳), 混合物於140 $^\circ$ 加熱3小時, 冷卻、以水

五、發明說明 (54)

(100毫升)稀釋，以濃HCl中和得黃褐色沈澱，將其過濾、乾燥(1.7克)。此物質之快速矽膠層析法最初用2%甲醇/二氯甲烷及隨後5%甲醇/二氯甲烷為溶離劑得純產物。

步驟3: 4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮

4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3-酮-16-肟(0.55克, 1.65毫莫耳)於60%乙酸(20毫升)中之混合物於迴流溫度加熱48小時。冷卻之混合物以水(25毫升)稀釋，以二氯甲烷(3x50毫升)抽。合併之抽提物以飽和NaHCO₃溶液洗、乾燥(Na₂SO₄)及蒸發。快速矽膠層析法用2%甲醇/二氯甲烷得純產物；質譜： m/z 317 (M)。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.88 (s, 3H); 0.89 (s, 3H); 1.00 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 及 3.07 (dd, 1H)。

實例 12

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷

4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮(390毫克, 1.23毫莫耳)於甲醇(8毫升)中之溶液於冰浴中冷卻並以硼氫化鈉(140毫克, 3.68毫莫耳)處理30分。反應混合物以水稀釋，以二氯甲烷(3x50毫升)抽。合併之有機抽提物以飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na₂SO₄)及蒸發。所須之產物以快速矽膠層析法純化，最初10%丙酮/二氯甲烷及隨後20%丙酮/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物；質譜： m/z 391 (M)。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.83 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 及

五、發明說明(55)

4.36 (m, 1H)。

實例 13

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羟基-5 α -雄固烷 (20毫克, 0.063毫莫耳) 於二甲亞礬 (0.5毫升) 中之溶液, 加粉末之 KOH (18毫克, 0.313毫莫耳)。於室溫攪拌 (於氮大氣下) 15分後, 加碘甲烷 (20微升, 0.313毫莫耳) 並於室溫繼續攪拌過夜。混合物以乙醚 (25毫升) 稀釋, 以水、飽和鹽水溶液洗、乾燥 (Na₂SO₄) 並蒸發。所須產物以快速矽膠層析法純化, 用 1.5 % 甲醇 / 二氯甲烷為溶離劑得標題化合物; 質譜: m/z 334 (M+1)。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.83 (s, 3H); 0.89 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.24 (s, 3H); 及 3.80 (m, 1H)。

實例 14

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙氧基-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 13 之方式製備, 但以碘乙烷代替碘甲烷及以氫化鉀於 N,N-二甲基甲醯胺中代替氫氧化鉀於二甲亞礬中; 質譜: m/z 347 (M)。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.83 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 1.18 (t, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.39 (m, 2H); 及 4.40 (m, 1H)。

實例 15

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -烯丙氧基-5 α -雄固烷

五、發明說明 (56)

此化合物以類似實例13之方式製備，但以烯丙基溴代替碘甲烷；質譜： m/z 359 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.83 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.96 (m, 1H); 5.11-5.29 (m, 2H); 及 5.85-5.93 (m, 1H)。

實例 16

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苄氧基-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例14之方式製備，但以苄基溴代替碘乙烷；質譜： m/z 409 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.43 (q, 2H); 及 7.31 (m, 5H)。

實例 17

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3,3-二甲基烯丙氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例13之方式製備，但以3,3-二甲基烯丙基溴代替碘甲烷；

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 1.67 (s, 3H); 1.71 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.93 (m, 1H); 及 5.31 (m, 1H)。

實例 18

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(正丙氧基)-5 α -雄固烷

五、發明說明(57)

烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -烯丙氧基-5 α -雄固烷(13.0毫克, 0.036毫莫耳)於乙酸乙酯(0.5毫升)中之溶液於大氣壓下、氯化鉑(4毫克)存在下, 於室溫氫化30分。經由Millex-HV 0.45微米過濾單元過濾除去觸媒。藉快速矽膠層析法達到純化, 以1%甲醇/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物; 質譜: m/z 361 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.89 (s, 3H); 0.89 (t, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.29 (t, 2H); 及 3.89 (m, 1H)。

實例 19

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-甲基-1-丁氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3,3-二甲基烯丙氧基)-5 α -雄固烷(12毫克)於乙酸乙酯(0.5毫升)中之溶液, 於大氣壓下, 於10% Pd/C (3毫克)存在下於室溫氫化30分, 經由Millex-HV 0.45微米過濾單元過濾除去觸媒。藉快速矽膠層析法達純化, 以2%甲醇/二氯甲烷為溶離劑, 得標題化合物; 質譜: m/z 389 M。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.88 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 3.33 (m, 2H); 及 3.88 (m, 1H)。

實例 20

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(第三丁氧基)-5 α -雄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

康

五、發明說明(58)

固 烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷 (20毫克, 0.063毫莫耳) 於二氯甲烷(0.5毫升)中之冰浴冷卻之溶液, 加三氯乙醯亞胺酸第三丁酯(23微升, 0.126毫莫耳) 及三氟甲磺酸(0.56微升, 0.0063毫莫耳)。令反應混合物達室溫並於1小時後, 加另外量之三氯乙醯亞胺酸第三丁酯(23微升)及三氟甲磺酸(0.56微升)。1小時後, 各試劑作第3次添加, 反應混合物於室溫攪拌5小時。混合物以乙醚(50毫升)稀釋, 以1N NaOH水溶液(10毫升)、1N HCl(10毫升)、飽和NaHCO₃溶液洗, 乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。粗產物藉快速矽膠層析法純化用10%丙酮/二氯甲烷為溶離劑得標題化合物; 質譜: m/z 375 (M)。400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.82 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 1.11 (s, 9H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 及 4.00 (m, 1H)。

實例21

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷 (20毫克, 0.063毫莫耳) 於N,N-二甲基甲醯胺(0.5毫升)中之溶液中加粉末之氫化鉀(35重量%)(15毫克, 0.126毫莫耳)。於室溫氮大氣下攪拌15分後, 加4-氟苯腈(38毫克, 0.315毫莫耳)並繼續於室溫攪拌2小時。混合物以二氯甲烷(25毫升)稀釋並於冰水中中止反應。水層以二氯甲烷

五、發明說明 (59)

(3 x 25 毫升) 抽，合併之有機層以飽和鹽水溶液洗、乾燥 (Na_2SO_4) 並蒸發。所須產物以快速矽膠層析法純化，最初用 1.5% 甲醇 / 二氯甲烷，隨後用 2% 甲醇 / 二氯甲烷為溶離劑得標題化合物；質譜： m/z 420 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.86 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.76 (m, 1H); 6.87 (m, 2H); 及 7.53 (m, 2H)。

實例 22

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 21 之方式製備，但以 4-氟苯並三氟代替 4-氟苄腈；質譜： m/z 463 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.76 (m, 1H); 6.88 (d, 2H); 及 7.50 (d, 2H)。

實例 23

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 21 之方式製備，但以 1-氯-4-氟苯代替 4-氟苄腈；質譜： m/z 430 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 5.28 (m, 1H); 6.74 (d, 2H); 及 7.19 (d, 2H)。

實例 24

五、發明說明(60)

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例21之方式製備，但以1,4-二氟苯代替4-氟苄醇；質譜： m/z 414 ($M+1$)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.65 (m, 1H); 6.75 (m, 2H); 及 6.92 (m, 2H)。

實例25

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷

步驟1: 3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -(4-硝基羥氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷 (178毫克, 0.560毫莫耳) 於無水苯 (10毫升) 中之溶液，加三苯基膦 (294毫克, 1.12毫莫耳)、4-硝基苯酸 (187毫克, 1.12毫莫耳) 及偶氮基二羧酸二乙酯 (176微升, 1.12毫莫耳)。反應混合物於80° (油浴溫度) 氮大氣下加熱1小時。減壓下蒸發除去苯後，粗產物混合物受快速矽膠層析法純化，用2% 甲酮/二氯甲烷為溶離劑得所須產物，其受一些三苯基膦污染 (404毫克)，將其如步驟2所述皂化。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.80 (s, 3H); 0.88 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 及 5.48 (m, 1H)。

步驟2: 3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

得自步驟1之粗產物(404毫克)懸浮於乙醇(5毫升)並以0.4N NaOH (1.82毫升, 0.728毫莫耳)處理。於室溫攪拌90分後, 反應混合物以數滴冰乙酸中和, 以乙酸乙酯(100毫升)抽, 以水(2x 25毫升)、飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。產物以快速矽膠層析法純化, 用20%丙酮/二氯甲烷為溶離劑; 質譜: m/z 319 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.71 (s, 3H); 0.82 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 及 4.42 (m, 1H)。

實例 26

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -(正丙氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷(20毫克, 0.063毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(0.65毫升)中之溶液, 加氫化鉀(35重量%)(15毫克, 0.126毫莫耳)。室溫、氮大氣下攪拌15分後, 加烯丙基溴(27微升, 0.315毫莫耳)並繼續攪拌2小時。加另外量之氫化鉀(15毫克)及烯丙基溴(27微升), 繼續攪拌過夜。混合物以乙醚(50毫升)及水(10毫升)稀釋。有機層以1N HCl (10毫升)、水(10毫升)、飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。所須產物以快速矽膠層析法純化, 用2%甲醇/二氯甲烷為溶離劑。此物質於乙酸乙酯(0.5毫升)中, 於10% Pd/C存在下氫化2小時。經由Millex-HV 0.45微米過濾單元過濾除去觸媒。以快速矽膠層析法達成純化, 用10%異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(62)

丙醇 / 己烷為溶離劑，得標題化合物；質譜： m/z 361 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.76 (s, 3H); 0.82 (s, 3H); 0.90 (t, 3H); 1.02 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 3.29 (t, 2H); 及 3.98 (m, 1H)。

實例 27

3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷

4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮(50毫克，0.165毫莫耳)冷卻至 -40° 之溶液滴加溴化甲基鎂(3.0M溶液(於乙醚中))(275微升，0.825毫莫耳)並攪拌。令反應混合物達室溫並於氮大氣下攪拌2小時。反應以飽和 NH_4Cl 溶液(25毫升)中止，並以二氯甲烷(2x 50毫升)抽。合併之有機抽提物以飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。所須產物以快速矽膠層析法純化，用2%甲醇/二氯甲烷為溶離劑；質譜： m/z 319 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (s, 3H); 0.98 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 及 3.00 (dd, 1H)。

實例 28

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 27 之方式製備，但以 4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮代替 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮為起始物質；質譜： m/z 333 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.98 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

3H); 1.01 (d, 3H); 1.30 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 及 3.00 (dd, 1H)。

實例 29

3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷 (31毫克, 0.097毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5毫升) 中之溶液加氯化鉀 (35重量%) (23毫克, 0.194毫莫耳)。於室溫攪拌 15 分後, 加碘甲烷 (35微升, 0.485毫莫耳), 於室溫繼續攪拌過夜。反應混合物以乙醚稀釋, 以 2N HCl (10毫升)、水 (10毫升)、飽和鹽水溶液洗、乾燥 (Na₂SO₄) 及蒸發。所須產物以快速矽膠層析法純化, 用 2% 甲醇 / 二氯甲烷為溶離劑; 質譜: m/z 333 (M)。400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.88 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 1.21 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 及 3.17 (s, 3H)。

實例 30

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 29 之方式製備, 但以 3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷為起始物質; 質譜: m/z 347 (M)。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.82 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 1.22 (s, 3H); 2.90 (s, 3H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (64)

3.00 (dd, 1H); 及 3.18 (s, 3H)。

實例 31

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -甲硫基-5 α -雄固烷

步驟 1: 3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(乙醯硫基)-5 α -雄固烷

25 毫升圓底瓶中於氮大氣下充以無水四氫呋喃 (4 毫升) 及三苯基膦 (177 毫克, 0.676 毫莫耳)。圓底瓶於冰浴中冷卻並加偶氮基二羧酸二異丙酯 (133 微升, 0.676 毫莫耳), 混合物於 0℃ 攪拌 30 分。於反應混合物中加 3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷 (108 毫克, 0.338 毫莫耳) 及硫醇乙酸 (49 微升, 0.676 毫莫耳) (於四氫呋喃 (2.0 毫升) 中)。反應混合物於 0° 攪拌 1 小時再於室溫攪拌另 1 小時。混合物蒸發並受快速層析法於矽膠上純化, 用 10% 丙酮 / 二氯甲烷為溶離劑得所須產物 (受一些三苯基膦污染)。使用混合物於步驟 2 中而無進一步純化。
400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.80 (s, 3H); 0.82 (s, 3H); 1.00 (d, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 及 3.80 (m, 1H)。

步驟 2: 3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(硫基)-5 α -雄固烷

得自步驟 1 之產物混合物 (208 毫克) 於乙醇 (4.0 毫升) 中之溶液於氮大氣下加 0.4N NaOH (1.8 毫升, 0.716 毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時, 以數滴乙酸中和, 以乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋, 以水 (2 x 10 毫升)、飽和鹽水溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(65)

液洗、乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。以快速矽膠層析法得純16-硫醇，以20%丙酮/己烷為溶離劑。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 及 3.28 (m, 1H)。

步驟3: 3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(甲硫基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(巰基)-5 α -雄固烷(18毫克, 0.054毫莫耳)於無水四氫呋喃(0.5毫升)中之溶液中，於氮大氣下加氫化鈉(80%分散液，於礦油中)(3.2毫克, 0.108毫莫耳)。於室溫攪拌15分後，加碘甲烷(17微升, 0.270毫莫耳)並於室溫繼續攪拌3小時。反應混合物以二氯甲烷(50毫升)稀釋，以水(10毫升)、飽和鹽水溶液洗、乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。用10%異丙醇/己烷為溶離劑之快速矽膠層析法得純所須產物；質譜： m/z 349 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.01 (dd, 1H); 及 3.08 (m, 1H)。

實例 32

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙硫基-5 α -雄固烷

此化合物以類似於實例31之方式製備，但以碘乙烷代替步驟3中之碘甲烷；質譜： m/z 363 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.91 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

分

五、發明說明(66)

3H); 1.03 (d, 3H); 1.24 (t, 3H); 2.57 (q, 2H);
2.90 (s, 3H); 3.00 (dd, 1H); 及 3.18 (m, 1H)。

實例 33

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(1-丙硫基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似於實例 31 之方式製備，但以 1-碘丙烷代替步驟 3 中之碘甲烷；質譜：m/z 377 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.82 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 0.98 (t, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.51 (t, 2H); 2.90 (s, 3H); 3.01 (dd, 1H); 及 3.13 (m, 1H)。

實例 34

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙硫基-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙硫基-5 α -雄固烷 (17毫克, 0.047毫莫耳) 於甲醇 (1.0毫升) 中之溶液加噁烷，單過硫酸鹽化合物 (19毫克) 於水 (1毫升) 中之溶液。於室溫攪拌 2 小時後，加另外量之噁酮 (19毫克) (於 0.5 毫升水中)。繼續攪拌 10 分。反應混合物以水 (25 毫升) 稀釋並以二氯甲烷 (3 x 50 毫升) 抽。合併之有機抽提物以飽和鹽水溶液洗、乾燥 (Na_2SO_4) 再蒸發。快速矽膠層析法用 2 % 甲醇 / 二氯甲烷為溶離劑得純所須產物；質譜：m/z 395 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 1.39 (t, 3H); 2.91 (s, 3H); 2.99 (q, 2H); 3.00 (dd, 1H); 及 3.41 (m, 1H)。

五、發明說明 (67)

實例 353-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氟-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷 (18毫克, 0.056毫莫耳) 於二氯甲烷 (0.5毫升) 中之溶液, 於室溫下加三氟化二乙胺基硫 (19微升, 0.144毫莫耳)。於室溫下攪拌 1 小時後, 反應混合物以二氯甲烷 (25毫升) 稀釋, 以水 (25毫升)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (10毫升)、飽和鹽水溶液 (10毫升) 洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 並蒸發。產物以快速矽膠層析法純化, 用 10% 丙酮 / 二氯甲烷為溶離劑得標題化合物; 質譜: m/z 321 (M)。

400 MHz ¹H NMR 光譜 (CDCl₃): δ 0.87 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.01 (dd, 1H); 及 5.12 (dm, 1H)。

實例 364-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮 (於上面圖示 5 中之化合物 E) 之製備步驟 1: 3-乙酰氧基-雄固-5-烯-17-醇之合成

100毫克 (0.303毫莫耳)-乙酰氧基-雄固-5-烯-17-酮於 3 毫升 EtOH 中之溶液於 -10℃ 加 22.9毫克 (0.606毫莫耳) 硼氫化鈉並攪拌。反應混合物攪拌 1 又 1/2 小時後, 混合物以 10 毫升水稀釋, 真空除去乙醇溶劑, 殘留物以乙酸乙酯抽。有機層以 Na₂CO₃ 水溶液、鹽水洗, 於 Na₂SO₄ 上乾燥並濃縮留下粗標題化合物之殘留物。質子 NMR 證實所指定之結構。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(68)

步驟2: 3-乙醯氧基-雄固-5-烯-17-醇, 17-第三丁基二甲矽烷基醛之合成

得自前面合成之4.5克(13.55毫莫耳)於50毫升二甲基甲醯胺中之溶液, 於23℃下加2.76克(40-65毫莫耳)咪唑接著加3.063克(20.32毫莫耳)第三丁基二甲矽烷基氯。攪拌反應混合物且固體開始沈澱。再加另外20毫升DMF, 混合物再攪拌過夜。混合物倒入1升水中, 過濾固體並以水洗。固體溶於乙酸乙酯, 有機層以鹽水洗並於 Na_2SO_4 上乾燥, 濃縮得經矽烷基保護之17-醇標題化合物。質子NMR證實所指定之結構。

步驟3: 7-酮-17 β -醇, 17-第三丁基二甲矽烷基醚

得自前面合成之經TBMS保護之17-醇5.6克(12.55毫莫耳)於100毫升乙腈中之溶液, 於23℃下加90%第三丁基過氧化氫3.958克(43.92毫莫耳)及138毫克六羰基鉻。氮下迴流24小時後, 反應混合物倒入1升水中, 過濾固體, 殘留物以500毫升水洗, 殘留物溶於350毫升二氯甲烷。有機層以鹽水洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮得粗物質。薄層層析法(3:1己烷/乙酸乙酯, 於矽膠上)顯示起始物質之存在。固體以管柱層析法於矽膠上純化, 以7%乙酸乙酯/己烷溶離得標題化合物。質子NMR證實所指定之結構。

步驟4: 3,7-二羥基-7-甲基-雄固-5-烯-17 β -醇, 17-第三丁基二甲矽烷基醚之合成

得自前面合成之產物440毫克(0.956毫莫耳)於無水四氫呋喃中之溶液於0℃下於5-10分內滴加氯化甲基鎂。再令

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

反應混合物於室溫攪拌24小時，再倒入飽和 NH_4Cl 水溶液中。真空下除去THF溶媒，水相以乙酸乙酯抽。有機層以鹽水洗、乾燥、濃縮得粗產物。質子NMR證實所指定之標題化合物之結構，其用於下一步驟而無進一步純化。

步驟5: 7-甲基-雄固-4,6-二烯-3-酮-17 β -醇，17-第三丁基二甲矽烷基醚之合成

將上面之格利雅(Grignard)產物，3.5克(7.142毫莫耳)溶於50毫升甲苯/50毫升環己酮中，並於真空下餾除20毫升溶媒。於此加4.54克異丙醇鋁，反應混合物迴流過夜歷15小時。冷卻混合物，以乙酸乙酯稀釋，以酒石酸鉀鈉、鹽水洗，有機層真空濃縮，殘留物蒸氣蒸餾。殘留物以乙酸乙酯抽，以鹽水洗、乾燥並以管柱層析法於矽膠上純化，以5% EtOAc/己烷溶離得標題化合物。

步驟6: 7 β -甲基-雄固-5-烯-3-酮-17 β -醇，第三丁基二甲矽烷基醚之合成

370毫克之前面合成之產物於5.5毫升氨、1毫升THF、1毫升甲苯中之溶液，以小片加50毫克金屬鋰。攪拌藍色溶液2小時後，加1,2-二溴甲烷於2毫升THF中之溶液。於-78℃下攪拌溶液10分後，加250毫克氯化銨，混合物攪拌10分。過量之氨於氮蒸氣下蒸發除去。反應混合物以鹽水稀釋，以乙酸乙酯抽。有機層以鹽水洗，乾燥並濃縮得粗物質，其如此用於下一合成中。

步驟7: 7 β -甲基-雄固-4-烯-3-酮-17 β -醇，第三丁基二甲矽烷基醚之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(70)

前面合成之產物，432 毫克於 4 毫升 THF 中之溶液，於氮下加 150 微升 DBU (1,8-二氮雜二環[[5,4,0]十一-7-烯並攪拌。混合物迴流 1.5 小時，再冷卻並以 NH_4Cl 溶液稀釋。真空下除去溶媒 THF，殘留物以乙酸乙酯抽。有機層以鹽水洗、乾燥並減壓濃縮得粗物質。標題產物以層析法於矽膠上純化，用 10% EtOAc/己烷為溶離劑。

步驟 8: 17 β -(第三丁基二甲矽烷基)-7 β -甲基-5-氫-A-去甲-3,5-閉聯雄固烷-3-酸

884 毫克之前面合成產物於 15 毫升第三丁醇中之溶液於 80℃ 下加 248 毫克碳酸鈉(於 1.5 毫升水中)接著於 15-20 分內滴加 2.273 克過碘酸鈉與 16.8 毫克過錳酸鉀於 8 毫升水中之混合物。反應混合物於 80℃ 加熱 2 小時，冷卻、過濾，殘留物以水洗，再將抽提物 L-於真空下濃縮。抽提物以 HCl 水溶液酸化以乙酸乙酯抽，有機層以 NaHSO_3 水溶液、鹽水洗、乾燥並濃縮得粗 9。質子 NMR 證實所指定之結構。

步驟 9: 4,7 β -二甲基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮-17 β -醇，第三丁基二甲矽烷基醚之合成

前面合成產物 840 毫克於 5 毫升乙二醇中之溶液中加 1.5 克乙酸鈉及 737 毫克甲胺鹽酸鹽。反應混合物於 180℃ 攪拌 4 小時後，冷卻混合物，以水稀釋，以乙酸乙酯抽、乾燥及濃縮得粗標題化合物。質子 NMR 證實所指定之結構。

步驟 10: 4,7 β -二甲基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮-17 β -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (71)

醇之合成

700 毫克之前面實例產物於 20 毫升乙腈中之 0 °C 溶液，加 500 微升 HF 水溶液。反應混合物攪拌 1 小時後，以 Na_2CO_3 溶液中中和 HF，以水稀釋，真空下除去乙腈，殘留物以乙酸乙酯抽。乾燥有機層，濃縮得粗標題化合物，其再藉製備性層析法於矽膠上用 3:1 氯仿 / 丙酮純化。

步驟 11: 4,7 β -二甲基-4-氮雜-雄固烷-3-酮-17 β -醇之合成

前面合成產物 350 毫克於 10 毫升乙酸中之溶液，加 100 毫克二氧化鉑，所得混合物抽真空並以氫氣沖洗。反應物於室溫 40 Psig 氫壓下振搖過夜。溶液過濾濃縮。殘留物以乙酸乙酯處理，有機層再真空濃縮，以乙酸乙酯稀釋，以 NaHCO_3 水溶液、鹽水洗，乾燥、濃縮得標題化合物。

質譜：320 (M+1)。

步驟 12: 4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮之合成

前面合成產物 1.013 克 (3.176 毫莫耳) 與 6 毫升二氯甲烷置於乾瓶內。加粉末之分子篩 4A，1.6 克及 0.558 克 (4.76 毫莫耳) N-甲基-嗎啉-N-化氧 (NMO) 再加過鈎酸四丙基銨 (TPAP) 55 毫克 (0.159 毫莫耳)。反應物攪拌 2 小時，以 150 毫升乙酸乙酯稀釋並過濾。濾液蒸發至乾得粗產物，其自 EtOAc 中重結晶得純產物，mp 135-138 °C。

元素分析，對 $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ 之計算值，mw = 317.48

計算值：C, 75.67; H, 9.84; N, 4.41。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (72)

實測值：C, 75.16; H, 10.22; N, 4.13。

質譜：318 (M+1)。

下面實例 (37至49) 以類似實例 21 之方式製備，但以適當之 4-氟基衍生物代替 4-氟苯腈。

實例 37

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲磺醯苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 474 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 4.80 (m, 1H); 6.92 (d, 2H); 及 7.81 (d, 2H)。

實例 38

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-吡啶氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 397 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.75 (m, 1H); 7.21 (m, 2H); 8.22 (m, 2H)。

實例 39

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-苯基苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 472 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(73)

4.76 (m, 1H); 6.9 (d, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.43 (m, 2H); 7.52 (m, 4H)。

實例 40

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氧苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 431 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 4.68 (m, 1H); 6.71 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 7.13 (m, 1H)。

實例 41

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲氧基苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 480 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.69 (m, 1H); 6.78 (m, 2H); 7.09 (m, 2H)。

實例 42

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-氧苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 431 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.99 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 4.80 (m, 1H); 6.81 (m, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.32

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

封

五、發明說明 (74)

(m, 2H)。

實例 43

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-吡咩嗪基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 398 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 5.34 (m, 1H); 8.04 (d, 2H); 8.15 (1H)。

實例 44

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-吡啶基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 398 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 5.35 (m, 1H); 6.89 (m, 1H); 8.15 (d, 2H)。

實例 45

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(1-吡咯基)-苯氧基]-5 α -雄固烷

質譜：m/z 461 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 4.73 (m, 1H); 6.30 (m, 2H); 6.84 (m, 2H); 6.96 (m, 2H); 7.25 (m, 2H)。

實例 46

五、發明說明(75)

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜： m/z 420 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.71 (m, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.32 (m, 1H)。

實例 47

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(1-萘氧基)-5 α -雄固烷

質譜： m/z 445 (M)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.86 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 1.07 (d, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.32 (m, 2H); 7.44 (m, 2H); 7.78 (m, 1H); 8.24 (1H)。

實例 48

3-氯-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯-4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜： m/z 445 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.84 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.04 (d, 2H); 2.26 (s, 3H); 2.92 (s, 3H); 4.76 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 6.81 (m, 1H); 7.12 (d, 1H)。

實例 49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

封

五、發明說明 (76)

修正
補充 89年4月15日

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-(5-噁唑基)苯氧基)-5 α -雄固烷

質譜：m/z 463 (M+1)。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 4.76 (m, 1H); 6.86 (d, 2H); 7.21 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.84 (s, 1H)。

實例 50

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 21 之方式製備，但以 1-氟-4-硝基代替 4-氟苯腈；400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 4.81 (q, 1H); 6.87 (d, 2H); 8.17 (d, 2H)。

實例 51

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基苯氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-胺基苯氧基)-5 α -雄固烷 (163 毫克，0.36 毫莫耳) 於乙酸乙酯 (8 毫升) 及甲醇 (8 毫升) 中之溶液添加 10% Pd/C (25 毫克，0.23 毫莫耳)。再於室溫氫大氣下攪拌 4 小時。再將其經由質式鹽 (celite) 過濾並蒸發得 148 毫克標題化合物。無須純化。
質譜：m/z 411 (M+1)。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ

五、發明說明(77)

0.84 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.37 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 4.64 (q, 1H); 6.70 (d, 2H); 6.78 (d, 2H)。

實例 52

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-乙醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-胺苯氧基)-5 α -雄固烷(48毫克, 0.116毫莫耳)於二氯甲烷(1毫升)及吡啶(0.037毫升, 0.46毫莫耳)中之溶液加乙酸酐(0.022毫升, 0.23毫莫耳)及DMAP(5毫克, 0.04毫莫耳)。反應於室溫氮大氣下攪拌過夜。其再以二氯甲烷(50毫升)稀釋, 以水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗。有機相再於Na₂SO₄上乾燥並蒸發。粗產物以製備性TLC(矽膠, 1000微米)用5%甲醇/二氯甲烷純化得51毫克標題化合物。質譜: m/z 453 (M+1)。400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.84 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 4.68 (q, 1H); 6.76 (d, 2H); 7.11 (s, 1H); 7.33 (d, 2H)。

實例 53

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-苯醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例52之方式製備, 但以苯醯氯代替乙酸酐, 三乙胺代替吡啶及無使用DMAP; 質譜: m/z 515 (M+1)。400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.84 (s, 3H);

五、發明說明 (78)

0.94 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.04 (dd, 1H); 4.73 (q, 1H); 6.82 (d, 2H); 7.49 (m, 5H); 7.72 (s, 1H); 7.84 (d, 2H)。

實例 54

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲磺醯胺基苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 52 之方式製備，但以甲磺醯胺基代替乙酸酐；質譜： m/z 565 (M+1)。400 MHz ^1H NMR (CDCl₃): δ 0.84 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.63 (q, 1H); 6.34 (s, 1H); 6.67 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.56 (d, 2H)。

實例 55

3-氧-4-氮雜-4-(2,4-二甲氧苄基)-7 β -甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷

化合物 55 以類似圖示 5 中所述之化合物 12 製備，除了對應之圖示 5 中化合物 E 之苄基類似物係經由類似實例 36 之合成，其中用 2,4-二甲氧基-苄胺代替甲胺以外。

實例 56

3-氧-4-氮雜-4-(2,4-二甲氧苄基)-7 β -甲基-16 β -(4-氯苄氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 23 之方式製備，但以 3-氧-4-氮雜-4-(2,4-二甲氧苄基)-7 β -甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷

五、發明說明 (79)

。在下一反應前無做純化。

實例 57

3-氧-4-氮雜-7-甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-4-(2,4-二甲氧苄基)-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷 (130 毫克, 0.23 毫莫耳) 於二氯甲烷 (1 毫升) 中之溶液加三氟乙酸 (1 毫升)。反應物於室溫攪拌過夜。再蒸發溶媒, 殘留物溶於二氯甲烷。有機相以飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水洗, 再於 Na_2SO_4 上乾燥並蒸發。粗化合物以製備性 TLC (矽膠, 1000 微米) 用 20% 丙酮 / 二氯甲烷純化得標題化合物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.86 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.01 (d, 3H); 3.07 (dd, 1H); 4.67 (q, 1H); 5.49 (s, 1H); 6.73 (d, 2H); 7.18 (d, 2H)。

實例 58

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷於甲醇中之溶液加 20% Pd/C。此溶液於氬大氣下 48 psig 振搖 1 天。再經由寅式鹽過濾並蒸發。粗化合物再以快速矽膠層析法純化, 用 20% 丙酮 / 二氯甲烷溶離標題化合物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.86 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.01 (d, 2H); 3.08 (dd, 1H); 4.71 (q, 1H); 5.48 (s, 1H); 6.81 (d, 2H); 6.89 (t, 1H); 7.24 (t, 2H)。

實例 59

五、發明說明 (80)

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固-1-烯

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷 (145 毫克, 0.35 毫莫耳) 於甲苯 (3 毫升) 中之溶液加 DDQ (95 毫克, 0.42 毫莫耳)、BSTFA (360 毫克, 1.4 毫莫耳) 及三富利酸 (triflic acid) (4.04 毫克, 0.027 毫莫耳)。此溶液於室溫、氮大氣下攪拌過夜。再加乙醯基乙酸甲酯 (4.06 毫克, 0.035 毫莫耳) 並攪拌溶液。1 小時後, 反應物迴流過夜。再將其倒入含 160 毫克 Na_2CO_3 及 120 毫克 NaHSO_3 之水 (75 毫升) 中。水相再以二氯甲烷 (40 毫升) 抽 (3x), 合併有機相。有機相以水 (50 毫升) 及鹽水 (50 毫升) 洗。於 Na_2SO_4 上乾燥並蒸發。粗化合物以快速矽膠層析法純化, 用 15% 丙酮 / 二氯甲烷溶離標題化合物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.92 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 3.34 (dd, 1H); 4.72 (q, 1H); 5.31 (s, 1H); 5.80 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.82 (d, 2H); 6.89 (t, 1H); 7.24 (t, 2H)。

實例 603-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固-1-烯

此化合物以類似實例 59 之方式製備, 但以 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.92 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.02 (d, 2H); 3.34 (dd, 1H); 4.67 (q, 1H); 5.27 (s, 1H);

五、發明說明 (81)

5.80 (d, 1H); 6.73 (d, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.18 (d, 2H)。

實例 61

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷 (60 毫克, 0.16 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中之溶液加氫化鈉 (8 毫克, 0.21 毫莫耳) (60% 分散液, 於礦油中)。於室溫、氮大氣下攪拌 30 分後, 加甲基碘 (40 毫克, 0.28 毫莫耳)。反應攪拌過夜。其以乙酸乙酯 (50 毫升) 稀釋及以 1N HCl (50 毫升)、水 (50 毫升) 及鹽水 (50 毫升) 洗。有機相於 Na₂SO₄ 上乾燥並蒸發。粗產物以快速矽膠層析法純化用 10% 丙酮 / 二氯甲烷溶離標題化合物。400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.85 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 4.72 (q, 1H); 6.81 (d, 2H); 6.89 (t, 1H); 7.24 (t, 2H)。

實例 62

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氮苯氧基)-5 α -雄固-1-烯

此化合物以類似實例 61 之方式製備, 但以 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氮苯氧基)-5 α -雄固烷-1-烯代替 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷。400 MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.87 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.07 (d, 3H); 2.93 (s, 1H); 3.34 (dd, 1H); 4.68 (q, 1H); 5.84 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.73 (d,

五、發明說明 (82)

2H); 7.18 (d, 2H)。

實例 63

3-氧-4-氮雜-4-(2,4-二甲氧苄基)-7 β -甲基-16 β -(3-氧-4-甲苯氧基)-5 α -雄固烯

此化合物以類似實例 56 之方式製備，但以 2-氧-4-氟甲
苯代替 1-氧-4-氟苯。在下一反應前無做純化。

實 64

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(3-氧-4-甲苯氧基)-5 α -雄
固烷

此化合物以類似實例 57 之方式備，但以 3-氧-4-氮雜 -
(4-2,4-二甲氧苄基)-7 β -甲基-16 β -(3-氧-4-甲苯氧基)
)-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-4-(2,4-二甲氧苄基)-7 β -
-甲基-16 β -(4-氧苯氧基)-5 α -雄固烷。400 MHz ^1H
NMR (CDCl_3): δ 0.86 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.01 (d,
3H); 2.26 (s, 3H); 3.08 (dd, 1H); 4.66 (q, 1H);
5.59 (d, 1H); 6.62 (m, 1H); 6.81 (d, 1H); 7.06
(d, 1H)。

實例 65

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 58 之方式製備，但以 3-氧-4-氮雜
-7 β -甲基-16 β -(3-氧-4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷代替
3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氧苯氧基)-5 α -雄固烷
。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.86 (s, 3H); 0.94
(s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.25 (s, 3H); 4.69 (q, 1H);

五、發明說明 (83)

修正
補充 4. 89. 4. 15 日

6.71 (d, 2H); 7.03 (d, 2H)。

實例 663-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固-1-烯

此化合物以類似實例 59 之方式製備，但以 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.92 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.25 (s, 3H); 3.34 (dd, 1H); 4.68 (q, 1H); 5.35 (s, 1H); 5.81 (d, 1H); 6.71 (d, 2H); 6.79 (d, 1H); 7.03 (d, 2H)。

實例 673-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷

此化合物以類似實例 61 之方式製備，但以 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷代替 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -苯氧基-5 α -雄固烷。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.25 (s, 3H); 2.91 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 4.69 (q, 1H); 6.71 (d, 2H); 7.04 (d, 2H)。

實例 683-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氟-5 α -雄固烷

此化合物之製備藉由三氟化二乙胺基硫酸於二氯甲烷中於室溫下處理中間物 (12) (圖示 5)，接著於矽膠上層析；

五、發明說明 (84)

修正
補充 89年4月15日

64% 產率 ; m/z 321 (M); 400 MHz ^1H NMR 光譜
(CDCl_3): 0.87 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.04 (d, 3H);
2.90 (s, 3H); 5.12 (m, H)。

實例 69

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氨基-5 α -雄固烷

此化合物之製得係藉由將中間物 (25) (圖示 7) 以甲磺醯
氯或甲磺酸酐於二氯甲烷中、於有機碱如吡啶及三乙胺與
4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 存在下處理而轉化成其甲磺酸酯衍
生物。甲磺酸酯基之置換藉由於適當溶媒如 N,N-二甲基甲
醯胺或二甲亞碸中於氯化鎂或鉀存在下加熱而進行。

實例 70

3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(1-己基)-5 α -雄固烷步驟 1: 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(1-己烯基)-5 α -雄固烷

於 50 毫升圓底瓶中、於氮下加溴化 1-己基 - 三苯基鏷
(141 毫克, 0.33 毫莫耳) 接著加新蒸餾之四氫呋喃 (1 毫升)
。混合物冷卻至 0°C 及丁基鋰 (於己烷中之 2.5M 溶液,
0.132 毫升, 0.33 毫莫耳) 提供亮橙色溶液。此溶液於 0°C
攪拌 10 分並加以 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮
(50 毫克, 0.165 毫莫耳) 於四氫呋喃 (0.5 毫升) 中之溶液
。令反應混合物達室溫並攪拌過夜。混合物再於水 (10 毫
升) 及乙酸乙酯 (20 毫升) 之間分配, 分離有機層, 以 0.5N
HCl (2 x 10 毫升)、飽和鹽水溶液洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 並蒸
發。標題化合物以快速矽膠層析法純化, 用 1% 甲醇 / 二
氯甲烷為溶離劑。用此物質 (29.6 毫克) 於步驟 2 中而無進一步

五、發明說明 (85)

純化。

步驟2: 3-氯-4-氮雜-4-甲基-16 β -(1-己基)-5 α -雄固烷

步驟1中所得產物(22毫克)於乙酸乙酯(0.5毫升)中之溶液於氧化鉑(5毫克)存在下,於氫氣之球形瓶大氣下於室溫氫化1小時。經由Millex-HV用後可丟之濾器過濾除去觸媒,蒸發濾液。標題化合物以快速矽膠層析法純化,用20%丙酮/己烷為溶離劑;產量5.2毫克。質譜: m/z 374 ($M+1$)。400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.42 (d, 2H), 2.90 (s, 3H), 及 3.00 (dd, 1H)。

實例 71

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16b-(4-氯亞苄基)-5-雄固烷-3-酮

依反應圖示14,將4-氮雜-4,7 β -二甲基-5 α -雄固烷-3,17-二酮(11)(32毫克,0.1毫莫耳)、氫化鈉(5毫克,1.02當量)、4-氯苄基磷酸二乙酯(27毫克,1.02當量)及DMF(0.5毫升)之溶液加熱至80℃歷1小時。冷卻反應物,以二氯甲烷稀釋並以水(x2)、鹽水洗,於無水 $MgSO_4$ 上乾燥、過濾並濃縮。所須產物以矽膠層析法(己烷:異丙醇4:1)純化得5:1之E/Z異構物混合物: m/z 389
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.75 (s, 3H); 0.82 (s, 3H); 0.90 (d, 3H); 2.96 (s, 3H); 3.08 (dd, 1H); 6.34 (s, 0.4H); 6.41 (s, 0.6H); 7.18-7.38 (m, 5H)。

五、發明說明(86)

實例 724-氮雜-4,7 β -二甲基-16-亞苄基-5 α -雄固烷-3-酮

此實例以類似4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氮亞苄基)-5 α -雄固烷-3-酮(71)之方式製備，但以苄基膦酸二乙酯代替4-氮苄基膦酸二乙酯： $m/z = 390$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.75 (s, 3H); 0.88 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.94 (s, 3H); 3.08 (dd, 1H); 6.28 (s, 0.4H); 6.35 (s, 0.6H); 7.15-7.35 (m, 5H)。

實例 734-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-甲基亞苄基)-5 α -雄固烷-3-酮

此實例以類似4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氮亞苄基)-5 α -雄固烷-3-酮(71)之方式製備，但以4-甲基膦酸二乙酯代替4-氮苄基膦酸二乙酯： $m/z = 404$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.78 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 1.1 (d, 3H); 2.32 (s, 3H); 2.94 (s, 3H); 3.08 (dd, 1H); 6.30 (s, 0.4H); 6.38 (s, 0.6H); 7.10-7.24 (m, 5H)。

實例 744-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氮苄基)-5 α -雄固烷-3-酮

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氮亞苄基)-5 α -雄固烷-3-酮(71)(33毫克)於乙醇(4毫升)中之溶液加5% Rh/C，黑色懸浮液於氬球形瓶下攪拌。2小時後，過濾混合物除去

五、發明說明(87)

觸媒，濃縮並於矽膠(己烷：丙酮3:1)上純化得所須產物為3:1之異構物混合物： m/z 427

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0.84 (s, 3H); 0.86 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 2.92 (bs, 2.7H); 2.93 (bs, 1.3H); 2.98 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.25 (d, 2H)。

實例 75

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-甲苄基)-5 α -雄固烷-3-酮

此實例係類似於對4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氮苄基)-5 α -雄固烷-3-酮(74)所用之方法製備： m/z = 408

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0.86 (s, 6H); 1.04 (d, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.95 (s, 2H); 2.96 (s, 1H); 3.05 (dd, 1H); 7.06-7.11 (m, 4H)。

實例 76

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(3-吡啶甲基)-5 α -雄固烷-3-酮

此實例係類似於對4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氮苄基)-5 α -雄固烷-3-酮(74)所用之方法製備，除了用二甲膦酸3-吡啶甲酯以外： m/z = 395

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0.89 (s, 3H); 0.88 (s, 3H); 1.03 (d, 3H); 2.93 (bs, 2H); 2.94 (bs, 1H); 2.98 (s, 3H); 3.04 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H), 7.25 (d, 2H); 7.58 (s, 1H); 8.55 (s, 2H)。

實例 77

五、發明說明 (88)

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -甲磺醯基-5 α -雄固烷-3-酮

依反應圖示 13，於 4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷-3-酮 (25) (65 毫克，0.2 毫莫耳) 於無水二氯甲烷中之溶液加催化量之 DMAP 接著加甲磺酸酐 (45 毫克，1.1 當量)。15 分後，反應物以二氯甲烷稀釋，以 1M HCl (x3)、1M NaHCO₃、水及鹽水洗，於無水 MgSO₄ 上乾燥、過濾並濃縮得充分純度之所須化合物： $m/z = 398$

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.78 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 1.02 (d, 3H); 2.95 (s, 3H); 3.1 (dd, 2H); 5.18 (m, 1H);

實例 784-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷-3-酮

於硫酚 (50 微升，2.5 當量) 於無水 THF 中之溶液加氫化鈉 (20 毫克，2.6 當量)。攪拌 20 分後，加 4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -甲磺醯基-5 α -雄固烷-3-酮 (77) (65 毫克，0.2 毫莫耳) 之 THF 溶液，混合物於周溫下攪拌 20 小時。以 1M NH₄Cl 中止反應並以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗，於無水 MgSO₄ 上乾燥、過濾並濃縮。所須化合物以矽膠層析法 (己烷：異丙醇 9:1) 純化： $m/z = 412$

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.86 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.06 (d, 3H); 2.94 (s, 3H); 3.06 (dd, 2H); 3.65 (m, 1H); 7.26-7.70 (m, 5H)。

實例 794-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯硫苯氧基)-5 α -雄固烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (89)

-3-酮

此化合物以類似 4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷-3-酮 (78) 之方式製備，但以 4-氯硫酚代替硫酚： $m/z = 446$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.85 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.94 (s, 3H); 3.02 (dd, 2H); 3.61 (m, 1H); 7.22 (d, 2H); 7.32 (d, 2H)。

實例 80

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟硫苯氧基)-5 α -雄固烷-3-酮

此化合物以類似 4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷-3-酮 (78) 之方式製備，但以 4-氟硫酚代替硫酚： $m/z = 431$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.85 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.05 (d, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.03 (dd, 2H); 3.51 (m, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.35 (d, 2H)。

實例 81

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲硫苯氧基)-5 α -雄固烷-3-酮

此化合物以類似 4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷-3-酮 (78) 之方式製備，但以 4-甲硫酚代替硫酚： $m/z = 426$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0.75 (s, 3H); 0.95 (s, 3H); 1.1 (d, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.94 (s, 3H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(90)

3.02 (dd, 2H); 3.59 (m, 1H); 7.09 (d, 2H); 7.22 (d, 2H)。

實例 82

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲氧硫苯氧基)-5 α -雄固烷-3-酮

此化合物以類似 4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷-3-酮 (78) 之方式製備，但以 4-甲氧硫酚代替硫酚： $m/z = 443$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0.81 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.18 (d, 3H); 2.93 (s, 3H); 3.02 (dd, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 7.45 (d, 2H); 7.67 (d, 2H)。

實例 83

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯亞磺醯基-5 α -雄固烷-3-酮

於 4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷-3-酮 (78) (20 毫克, 0.05 毫莫耳) 於二氯甲烷之 0 °C 溶液加 $m\text{CPBA}$ (11 毫克, 1 當量)，溶液攪拌 1 小時。反應物以二氯甲烷稀釋並以 1M NaHCO_3 、水、鹽水洗並於無水 Na_2SO_4 上乾燥，所須化合物以矽膠層析法純化得 4.6:1 之非對掌異構物混合物： $m/z = 428$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0.83 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 1.01 (d, 3H); 2.92 (s, 3H); 3.01 (dd, 2H); 3.19 (m, 0.85H); 3.55 (m, 0.15H); 7.5-7.70 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (91)

5H)。

實例 84

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯磺醯基-5 α -雄固烷-3-酮

4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯亞磺醯基-5 α -雄固烷-3-酮 (83) 912 毫克, 0.03 毫莫耳) 於二氯甲烷中之溶液以 mCPBA (9 毫克, 1.5 當量) 處理 3 小時。反應物以二氯甲烷稀釋並以 1M NaHCO₃、水、鹽水洗, 並於無水 Na₂SO₄ 上乾燥。所須化合物以矽膠層析法 (己烷: 異丙醇 7:3) 純化: m/z = 444。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.85 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 1.0 (d, 3H); 2.95 (s, 3H); 3.05 (dd, 2H); 3.55 (m, 0.15H); 7.41 (t, 1H); 7.55 (t, 2H); 7.90 (d, 1H); 7.90 (d, 1H)。

實例 85

3-氧-4-氮雜-4,16 β -二甲基-5 α -雄固烷

此化合物藉由將易於購得之 4-氮雜-4,16 β -二甲基-雄固烷-3,17-二酮轉化成 17-三富利酸酯而製造。三富利酸酯經由習用方法還原得標題之 16 β -甲基類似物。

質譜: m/z = 304 (M+1)

400 MHz NMR (CDCl₃): δ 0.76 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.90 (s, 3H); 3.01 (dd, 1H)。

生物量測定

人類前列腺及頭皮 5 α -還原酶之製備

將人類組織之樣品用冷凍研磨機使粉化並於 40 mM 磷酸

五、發明說明 (92)

鉀 pH 6.5、5 mM 硫酸鎂、25 mM 氯化鉀、1 mM 苯甲磺醯基氟、1 mM 二硫蘇糖醇 (DTT) (含 0.25 M 蔗糖) 中用 Potter-Elvehjem 勻漿機使均勻。將勻漿於 1,500 x g 離心 15 分製備粗核球粒。粗核球粒洗 2 次再懸浮於兩體積緩衝液中。加甘油於再懸浮之球粒至最後 20% 之濃度。酶懸浮液分成部分於 -80 °C 下冷凍。當貯存於此等條件下時，前列腺及頭皮還原酶至少歷 4 個月為穩定的。

選殖之酶實驗計畫書：

供 IC₅₀ 測定，將試驗之 5 α -還原酶 1 及 2 抑制劑溶於乙醇並系列地稀釋至適當濃度。將杆狀病毒表現之重組體型 1 5 α -還原酶與抑制劑 (0.1-1,000 nM) 於 40 mM 磷酸鈉 pH 7.0、500 μ M NADPH、1 mM DTT 及 1 毫克 / 毫升 BSA 中於 4 °C 下預先培育 18 小時。藉由加 [7-³H]T (NEN, 20 Ci / 毫莫耳) 及 NADPH 至最後濃度 0.3 μ M 及 NADPH 啟動反應再於 37 °C 培育 90 分。類似地，將杆狀病毒表現型 2 5 α -還原酶與抑制劑 (1-10,000 nM) 於 40 mM 檸檬酸鈉 pH 5.5、500 μ M NADPH、1 mM DTT 及 1 毫克 / 毫升 BSA 中於 4 °C 下預先培育 18 小時。藉由分別加 [7-³H]T (NEN, 20 Ci / 毫莫耳) 及 NADPH 至最後濃度 0.3 μ M 及 500 μ M 啟動反應。T 之轉化成 DHF 用放射流動 (radioflow) 檢測器監測接著以逆相 HPLC (Whatman RAC II C18 管柱，1 毫升 / 分 0.1% TFA (於水：甲醇 (42:58) 中)，滯留時間 T，6.3 分，DHT，3.7 分) 分離。

5 α -還原酶測定

五、發明說明(93)

供類型1 5α -還原酶用之反應混合物含40 mM 磷酸鉀，pH 6.5、 $5\mu\text{M}$ $[7-^3\text{H}]$ -辜酮、1 mM二硫蘇糖醇及 $500\mu\text{M}$ NADPH 於最後100 微升之體積中。供類型2 5α -還原酶用之反應混合物含40 mM檸檬酸鈉 pH 5.5、 $0.3\mu\text{M}$ $[7-^3\text{H}]$ -辜酮、1 mM二硫蘇糖醇及 $500\mu\text{M}$ NADPH 於最後100 微升體積中。典型地，此測定可藉由加50-100微克前列腺勻漿或75-200微克頭皮勻漿起始，並於 37°C 下培育，10-50 分後，反應藉由250 微升之70%環己烷：30%乙酸乙酯(含各10微克之DHT及T)之混合物抽提而中止。藉於14,000 rpm於Eppendorf 微離心機中離心分離水與有機層。使有機層受正相HPLC處理(10厘米Whatman partisil 5 二氧化矽管柱(於1 毫升/分70%環己烷：30%乙酸乙酯中平衡)；滯留時間：DHT，6.8-7.2 分；雄固烷二醇，7.6-8.0 分；T，9.1-9.7分)。HPLC系統由Waters Model 680 梯度系統裝有Hitachi Model 655A自動取樣機，Applied Biosystems Model 575可變UV檢測器及Radiomatic Model A120 放射活性分析儀所組成。T 之轉化成DHT 使用放射活性流動檢測器，藉由混合HPLC流出液與1 體積Flo Scint 1 (Radiomatic)而監測。於所述條件下，DHT 之產生為線性的歷至少25分。以人類前列腺與頭皮製備物所觀察之唯有之類固醇為T、DHT 及雄固烷二醇。

抑制作用研究

將化合物溶於100 %乙醇。 IC_{50} 值表降低酶活性至對照組之50%。用6 點滴定其中抑制劑濃度由0.1 變化至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(94)

1000 nM 來測定 IC_{50} 值。

本發明之代表性化合物於上述對 5α -還原酶型1與型2抑制作用之測定中測試。對於 5α -還原酶型1之抑制作用，此等化合物具 IC_{50} 值低於 600 nM，而大多數化合物具 IC_{50} 值範圍由約 0.3 nM 至約 200 nM。對於 5α -還原酶型2之抑制作用，此相同化合物具 IC_{50} 值大於 1000 nM。各測試化合物對於 5α -還原酶型1之抑制作用具有至少大於型2之2倍之選擇性，而大多數化合物對 5α -還原酶型1之抑制作用具有型2之10倍或更高之選擇性。此等結果證明本發明化合物供治療雄激素性情況之用途。

本文稱為 5α -還原酶2抑制劑之化合物為於上述測定中顯示 5α -還原酶2同功酶之抑制作用之化合物；同樣地，本文稱為 5α -還原酶1抑制劑之化合物為於上述測定中顯示 5α -還原酶1同功酶之抑制作用之化合物。

人類皮乳頭細胞測定

皮乳頭為在各毛囊底之一小群細胞，且目前認為此等細胞為形成供毛髮生成之基礎之幹細胞。此等細胞已顯示具 5α 還原酶活性，且因此能於此等細胞培育物系統中測試 5α 還原酶之抑制劑。

分離及培養之皮乳頭細胞依 Messenger, A.G., The Culture of Dermal Papilla Cells From Human Hair Follicles, Br. J. Dermatol. 110:685-689, 1984 及 Itami, S.等, 5α -Reductase Activity In Cultured Human Dermal Papilla Cells From Beard Compared

五、發明說明(95)

With Reticular Dermal Fibroblasts, J. Invest. Dermatol. 94:150-152, 1990之方法製備。於整個研究中使用不同個體之鬚皮乳頭細胞及枕頭皮毛髮。所有實驗於第4至第6繼代培養後以會合進行。會合單層以磷酸鹽飽和之鹽水洗2次，以橡皮澱帚自皿刮下，收集於離心管內。細胞懸浮液以1,500 rpm於4℃離心10分。球粒再懸浮於20 mM Tris-HCl緩衝液，pH 7.5，4℃(含250 mM蔗糖、1 mM $MgCl_2$ 及2 mM $CaCl_2$)，藉由渦旋及10次通過25-計量針。粗勻漿進一步藉由鐵弗龍-玻璃勻漿機使均勻，且用為細胞勻漿。為了5 α -還原酶之亞細胞局部化研究，將細胞勻漿以800 x g離心10分得粗核球粒。所得上清液以10,000 x g離心15分產生粗粒線體球粒。上清液以100,000 x g離心60分得原漿微粒球粒及細胞溶質。各微粒部分洗2次並再懸浮於緩衝液中。

標準培養混合物由50 mM [3H]-酮、1 mM NADPH、100 mM檸檬酸鈉、pH 5.5或100 mM Tris-HCl, pH 7.5及50微升細胞勻漿於最後100微升體積中所組成。各管含50-100微克細胞蛋白質。培育於37℃進行30分。於此培育中，反應與時間成比例。供研究之最佳pH，檸檬酸鹽緩衝液用於pH 4.5-6.5，而Tris HCl緩衝液於pH 7.0-9.0。蛋白質含量藉由Lowry等，Protein Measurement With The Folin Phenol Reagent J. Biol. Chem. 193:265-275, 1951測定。

培育後，藉由加4倍體積氯仿-甲醇(2/1:v/v)(各含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(96)

110 微克載體類固醇) 停止反應。抽提之類固醇藉薄層層析法如前由Gomez等, In Vitro Metabolism Of Testosterone-4- ^{14}C and Δ -androstene-3,17-dione-4- ^{14}C In Human Skin. Biochem. 7:24-32, 1968 所述分析, 且各類固醇之純度由重結晶方法測定。 5α -還原酶之活性藉由所形成之二氫甾酮、雄固烷二醇及雄固烷二酮之和表現。 $[1,2-^3\text{H}]$ -甾酮(55.2 Ci/毫莫耳)自New England Nuclear Corporation (Boston, MA)可得, 且未經標記之類固醇可自Sigma Chemical Company (St. Louis, MO)購買。胎牛血清可得自Hazleton (Lenaxa, Kansas)。所有其他化學品為試藥級。

絨毛鼠瘡瘡模式

大絨毛鼠為有發育不全之毛髮生長、覆蓋其整個背部皮膚之棕色皮脂漏及發身期後已證明由於循環之雄激素之不正常增加皮脂產生之各種大鼠。於媒劑丙二醇、異丙醇、肉豆蔻酸異丙酯及水(50/30/2/1870)中製備有關之選擇之 5α -還原酶抑制劑之0.1、0.05及0.025%溶液, 並局部地塗敷於大雄絨毛鼠之背部, 每隻動物每天0.2毫升歷4週, 對照組只接受媒劑且其中5隻加以阉割。2週後使皮脂漏劑量依賴性地空虛, 且4週後, 在犧牲前2小時腹膜內注射溴基脫氧尿核苷(BrdU, 200毫克/公斤)。皮膚組織與EDTA (20 mM)於磷酸鹽緩衝液中, 於37°C培育1.5小時。黏附於上皮之毛髮分泌脂肪單元自皮剝除並以福馬林固定供供BrdU之免疫染色用。顯示BrdU-陽性核之DNA合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (97)

細胞位於外腺體邊緣。每葉之S-期細胞數目以微量影像裝置測定。用福馬林固定之皮膚，冷凍之系列切片以1%鐵染色並測量葉之尺寸。皮膚5 α -還原酶之陽性抑制劑藉由抑制腺體細胞翻轉之速率而引發抑制皮脂產生，且顯示降低之葉尺寸。

下面記述可用來檢測毛髮生長之實例方法論。

供檢測毛髮生長之放大攝影法及全頭(Global)攝影法

A. 放大攝影法

位置： ID卡

計數頭髮標的區

設備： 底片： Kodak-T-max 24曝光各為同一感光乳劑批號

相機： Nikon N-6000

鏡頭： Nikkor 60 mm f2.8

閃光燈： Nikon SB-21B Macroflash

裝置： 記錄裝置

攝影方法：

於此等臨床相片中，允許之唯一變數為頭髮數。底片感光乳劑、照明、腳架、曝光及量現比例保持一定。

1. 於患者上之計數頭髮區如下製備：於研究開始，用商用紋身機或手動(針及墨水)直接於頂禿髮斑點中心內部之禿髮區前緣做小(~1毫米)點紋身。將以禿髮之前緣之紋身為中心之大少約1平方英寸之面積剪短頭(~2毫米)。用膠帶從待攝影之區域除去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (98)

剪下之頭髮。壓縮之空氣及 / 或乙醇擦拭亦可用來促進除去剪下之頭髮。

2. 放大：供應之各鏡頭具有固定之重現比例 1:1.2。

光圈：每張相片以 f/22 攝影。

底片：用 T-Max 100 (24 曝光)。

3. 患者之計數頭髮標的區。三次曝光 (-2/3, 0, 及 +2/3 f-停止)。

受過訓練之技術員將投影片放在相片上，用毛氈製尖筆於各可見之頭髮上置黑點。再藉助電腦之影像分析計數點圖投影片。

相片以對應於研究部位、檢驗號碼及患者分配號碼之隨機號碼編碼以確保對時間為全然不知。於第 6 個月計數及資料分析基線與 6 個月相片供中間分析。於 12 個月，計數及資料分析基線、6 個月及 12 個月相片供主要終點用。

檢測頭髮生長之方法論亦記述於 Olsen, E.A. 及 Delong, E., J. American Academy of Dermatology, Vol. 23, p. 470 (1990)。

B. 全頭攝影方法

位置：色卡 / 患者 Id

全頭相片

設備：底片：Kodachrome KR-64 24 曝光各為同一感光乳劑批號

相機：Nikon N-6000

鏡頭：Nikkor 60 mm f2.8

五、發明說明(99)

閃光燈： Nikon SB-23

色卡 / 患者 Id

攝影方法

於此等臨床相片中，允許唯一變數為全頭區之外觀。在區外之任何東西(衣服、家俱、牆壁等)自待攝影區消除。

1. 患者在剪髮前將頭於固定位置(由提供之立體取向裝置決定)攝取全頭相片。將患者頭上之髮向同一方向以致不遮蔽禿髮區。

2. 放大：各供應之鏡頭有固定之重現比例1:6。

光圈：每一相片以f/11攝影。

底片：用Kodachrome (24曝光)。

3. 患者之全頭相片。以0補償三次曝光。

雖然本發明以有關其某些特別具體實施例記述及說明，但精於此道者將會了解其中可做各種變化、修飾及取代而無偏離本發明之主旨及範圍。例如，除了本文述於上面之特別劑量外，對上述之本發明化合物，有效劑量可隨待治療任何適應症之哺乳類之反應變化之結果而應用。同樣地，所觀察之特別之藥理學反應可根據且隨所選之特別活性化合物或其中存在之醫藥載劑及調配物之類型與所用之給藥方式而異，且此等所預期之結果之變化或差異涵蓋於根據本發明之目的與實務中。因此，意即本發明可以下面之申請專利範圍之範圍所定義，且此等申請專利範圍可合理地被廣泛地解釋。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

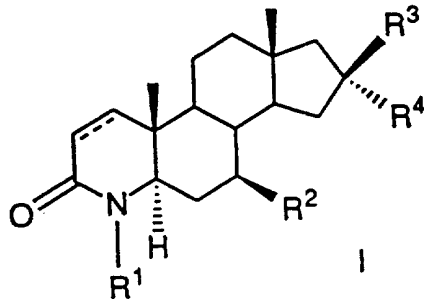
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 16-經取代-4-氮雜-雄固烷-5- α -還原酶同功酶1 之抑制劑)

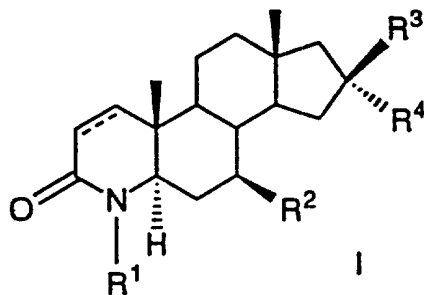
式 I 化合物



為 5 α -還原酶 1 同功酶之抑制劑，且可單獨或與 5 α -還原酶 2 抑制劑併用，供治療雄激素敏感之疾患如尋常痤瘡、皮脂漏、婦女多毛症、男人型禿髮、良性前列腺增殖。

英文發明摘要 (發明之名稱： "16-SUBSTITUTED-4-AZA-ANDROSTANE 5-ALPHA-REDUCTASE ISOZYME 1 INHIBITORS")

Compounds of the Formula I



are inhibitors of the 5 α -reductase 1 isozyme, and are useful alone, or in combination with a 5 α -reductase 2 inhibitor, for the treatment of androgenic sensitive disorders such as acne vulgaris, seborrhea, female hirsutism, male pattern baldness, and benign prostatic hyperplasia.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

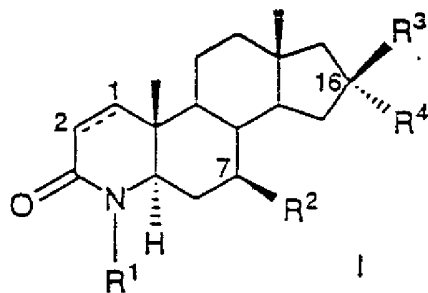
線

六、申請專利範圍

公告本

修正 89年8月18日
補充

1. 一種式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯：



式中

C1-C2碳-碳鍵可為單鍵，或當由虛線表示時為雙鍵；

R¹選自氫及C₁-C₆烷基；

R²選自氫及C₁-C₆烷基；

R³與R⁴中之一選自氫及甲基，而另一者選自：

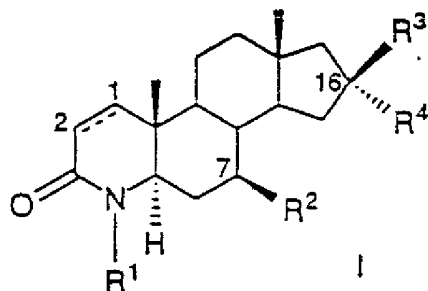
- (a) 胺基；
- (b) 氟基；
- (c) OH；
- (d) C₁-C₆烷氧基，其未經取代或經C₁-C₆烷基取代；
- (e) C₁-C₆烷硫基，C₁-C₆烷磺醯基，
- (f) 巯基；
- (g) C₁-C₆烷基，其經吡啶基或C₁-C₆烷磺醯胺基取代；
- (h) C₂-C₆烷醯基；
- (i) C₂-C₁₀烯氧基；
- (j) C₂-C₆烷醯胺基，苯甲醯胺基；
- (k) 苯亞磺醯基，苯磺醯基；
- (l) 苄基，其經鹵素或C₁-C₆烷基取代；

六、申請專利範圍

公告本

修正 89年8月18日
補充

1. 一種式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯：



式中

C1-C2碳-碳鍵可為單鍵，或當由虛線表示時為雙鍵；

R¹選自氫及C₁-C₆烷基；

R²選自氫及C₁-C₆烷基；

R³與R⁴中之一選自氫及甲基，而另一者選自：

- (a) 胺基；
- (b) 氟基；
- (c) OH；
- (d) C₁-C₆烷氧基，其未經取代或經C₁-C₆烷基取代；
- (e) C₁-C₆烷硫基，C₁-C₆烷磺醯基，
- (f) 巯基；
- (g) C₁-C₆烷基，其經吡啶基或C₁-C₆烷磺醯胺基取代；
- (h) C₂-C₆烷醯基；
- (i) C₂-C₁₀烯氧基；
- (j) C₂-C₆烷醯胺基，苯甲醯胺基；
- (k) 苯亞磺醯基，苯磺醯基；
- (l) 苄基，其經鹵素或C₁-C₆烷基取代；

六、申請專利範圍

- (m) 伸苄基，其未經取代或經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；
- (n) 苄胺羰氧基；
- (o) 苄氧基，其未經取代或經硝基取代；
- (p) $=O$ ， $=N-OH$ ；
- (q) 萘氧基或苯氧基，其未經取代或經一或二個下列基取代： CN 、 CF_3 、 OCF_3 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、硝基、胺基、 C_{2-6} 烷醯胺基、苄醯胺基、苯基、噁唑基、吡咯基、 C_{1-6} 烷磺醯基、硫基、鹵硫基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 烷氧硫基，
- (r) 吡啶氧基、吡嗪氧基、吡唑氧基、嘧啶氧基、噻吩氧基、三吡氧基、噻啉氧基、異噻啉氧基、異噁唑氧基、苯并噁唑氧基或苯并噻唑氧基，其未經取代或經一或二個下列基取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{2-6} 烷醯胺基、胺基、甲基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷磺醯基或苯基，該苯基未經取代或經一或二個鹵素、 C_{1-6} 烷氧基或甲磺醯基取代。
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為氫或甲基，及 R^2 為氫或甲基。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中： R^3 與 R^4 中之一選自氫及甲基，而另一者選自：
- (b) 氟基；
- (c) OH ；
- (d) C_{1-6} 烷氧基，其未經取代或經 C_{1-6} 烷基取代；
- (e) C_{1-6} 烷硫基， C_{1-6} 烷磺醯基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

六、申請專利範圍

- (f) 巯基；
- (g) C_{1-6} 烷基，其經吡啶基或 C_{1-6} 烷磺醯胺基取代；
- (h) C_{2-6} 烷醯基；
- (i) C_{2-10} 烯氧基；
- (j) C_{2-6} 烷醯胺基，苯甲醯胺基；
- (k) 苯亞磺醯基，苯磺醯基；
- (l) 苄基，其經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；
- (m) 仲苄基，其未經取代或經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；
- (n) 苄胺羰氧基；
- (o) 苄氧基，其未經取代或經硝基取代；
- (p) $=O$ ， $=N-OH$ ；
- (q) 萘氧基或苯氧基，其未經取代或經一或二個下列基取代： CN 、 CF_3 、 OCF_3 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、硝基、胺基、 C_{2-6} 烷醯胺基、苄醯胺基、苯基、噁唑基、吡咯基、 C_{1-6} 烷磺醯基、硫基、鹵硫基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 烷氧硫基，
- (r) 吡啶氧基、吡啶基、吡啶氧基、嘧啶氧基、噻吩氧基、三吡啶氧基、噻吩氧基、異噻吩氧基、異噻吩氧基、苯并噻吩氧基或苯并噻吩氧基，其未經取代或經一或二個下列基取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{2-6} 烷醯胺基、胺基、甲苄基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷磺醯基或苯基，該苯基未經取代或經一或二個鹵素、 C_{1-6} 烷氧基或甲磺醯基取代。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

六、申請專利範圍

- 4-氮雜-4,7- β -二甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮；
- 4-氮雜-4-甲基-5 α -雄固烷-3,16-二酮；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(苄胺羰氧基)-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -苯醯胺基-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -烯丙氧基-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(正丙氧基)-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 α -甲氧基-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-4-甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；
- 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(3-氯-4-甲氧基)-5 α -雄固烷；
- 3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲氧基)-5 α -雄固烷；

六、申請專利範圍

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；

3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -[4-(1-吡咯基)苯氧基]-5 α -雄固-1-烯；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -烯丙氧基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3,3-二甲烯丙氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(正丙氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(異戊氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙氧基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苄氧基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -羥基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -甲硫基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(正丙硫基)-5 α -雄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氟基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -氟基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(1-己基)-5 α -雄固
烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(正丙基)-5 α -雄固
烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苄基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苄基)-5 α -雄
固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,16 α -二甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷
；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -
雄固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯苯氧基)-5 α -
雄固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基氧基)-5 α -
雄固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(1-萘氧基)-5 α -雄
固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯-4-甲氧基)-
-5 α -雄固 烷 ；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲氧基)-5 α -
雄固 烷 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(第三丁氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-甲基-1-丁氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -(正丙氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙硫基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -乙磺基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲磺基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(4-甲磺基)-5 α -雄固烷]苯氧基；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-吡啶基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[(4-苯基)-5 α -雄固烷]苯氧基；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯基)-5 α -雄固烷；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-吡咩氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(5-嗎唑基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-噻啉氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(1-吡啉基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-乙醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-苯醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固-1-烯；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氯亞苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-亞苄基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-甲基亞苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-氯苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(4-甲基苄基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16-(3-吡啶甲基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 α -甲磺醯基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -硫苯氧基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯硫苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟硫苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲基硫苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲氧基硫苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯亞磺醯基-5 α -雄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

六、申請專利範圍

固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -苯磺醯基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -(4-三氟甲苯氧基)-5 α -雄固烷，

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -羥基-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β ,16 α -三甲基-16 β -甲氧基-5 α -雄固烷；

及其醫藥上可接受之鹽。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中C1-C2碳-碳鍵為單鍵，R¹為甲基，R²為甲基，R³選自羰氧基或苯氧基，其未經取代或經一或二個下列基取代：CN、CF₃、OCF₃、鹵素、C₁₋₆烷基、硝基、胺基、C₂₋₆烷醯胺基、苄醯胺基、苯基、噁唑基、吡咯基、C₁₋₆烷磺醯基、硫基、鹵硫基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氧硫基，及R⁴為氫。

6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氟苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-硝基苯氧基)-5 α -雄固烷；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(1-苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯-4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-三氟甲氧苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-甲磺醯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(4-甲苯磺醯胺基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[(4-苯基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氟苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(5-噁唑基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -[4-(1-吡咯基)苯氧基]-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-乙醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-苯醯胺苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(2-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(3-氯苯氧基)-5 α -雄固烷；

及其醫藥上可接受之鹽。

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷，或其醫藥上可接受之鹽。
8. 一種用作5 α -還原酶1異構酶抑制劑之醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及治療上有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。
9. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其另含治療上有效量之5 α -還原酶2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。
10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該5 α -還原酶2抑制劑為非那斯特來(finasteride)、衛普利斯特來(epristeride)或吐羅斯特來(turosteride)。

六、申請專利範圍

11. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中該根據申請專利範圍第1項之化合物為3-氧-4-氮雜-4,7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄固烷或其醫藥上可接受之鹽。
12. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其另含治療上有效量之鉀道打開劑或其醫藥上可接受之鹽。
13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該鉀道打開劑為米諾西滴(minoxidil)或其醫藥上可接受之鹽。
14. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其另含醫藥上可接受之適宜供局部應用之載劑。
15. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其另包含類維生素A(retinoid)或其醫藥上可接受之鹽。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該類維生素A為翠提諾因(tretinoin)、異翠提諾因(isotretinoin)或其醫藥上可接受之鹽。
17. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其另含抗雄激素或其醫藥上可接受之鹽。
18. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中該抗雄激素為氟祿鹽胺(flutamide)、螺並內酯(spironolactone)、卡梭德斯(casodex)或其醫藥上可接受之鹽。
19. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其係3-氧-4-氮雜-7 β -甲基-16 β -(4-甲氧基)-5 α -雄固-1-烯。
20. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其用於製造可抑制5 α -還原酶或其同功酶之藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

21. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其與 5α -還原酶2抑制劑一起用於製造可抑制 5α -還原酶或其同功酶之藥物。
22. 根據申請專利範圍第21項之化合物，用於治療男性，其中 5α -還原酶2抑制劑係芬那絲特德(finasteride)。
23. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其用於製造可治療痤瘡之藥物。
24. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其與 5α -還原酶2抑制劑一起用於治療痤瘡。
25. 根據申請專利範圍第24項之化合物，用於治療男性，其中 5α -還原酶2抑制劑係芬那絲特德。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂