

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93114775.1

[51]Int.Cl⁵

C07J 1/00

[43]公开日 1995 年 4 月 26 日

[22]申请日 93.11.18

[30]优先权

[32]92.11.18[33]GB[31]9224213.0

[32]93.8.14 [33]GB[31]9316954.8

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 D·A·霍尔特

M·A·利维

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 杨九昌

C07J 7/00 C07J 9/00

A61K 31/56

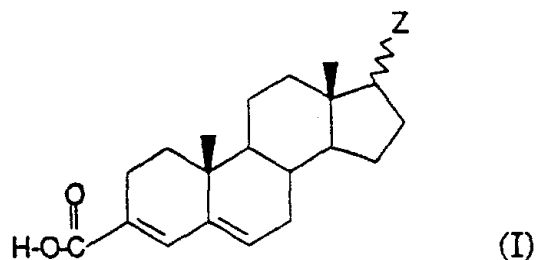
说明书页数: 58 附图页数:

[54]发明名称 新的甾族化合物及其中间体的制法和用途

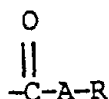
[57]摘要

本发明涉及 17α 和 17β -取代的酰基-3-羧基-3,5-二烯类合成的甾族化合物, 含有这些化合物的药物组合物、用这些化合物抑制甾类 5- α -还原酶的方法。本发明也涉及用于制备这些化合物的中间体和办法。

1、式(I)表示的化合物及其药物上可接受的盐，水合物，溶剂化物和酯：



其中Z是 α 或 β



其中A是含有1-12个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烃链；

R是取代的烷基、环烷基或芳基，其中：

a) 取代的烷基是含有1-12个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烃链，它被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ ，

其中

R^6 是氢或烷基，

n 是0-2，

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2， R^7 是氢或烷基；

b) 环烷基是非芳香性的不饱和或饱和的环状或多环的 C_3-C_{12} 基团，它任选含有一个或多个杂原子，任选被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、芳基、烷基、烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、羟基、卤素、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，

其中 R^6 是氢或烷基，

n 是0-2，

R^7 是氢或烷基，

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2， R^7 是氢或烷基；

c) 芳基是环状或多环芳香的 C_3-C_{12} 基团，它任选含有一个或多个杂原子，其条件是当C为3时芳香环含有至少两个杂原子，当C为4时芳香环含有至少一个杂原子；并且它任选被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、环烷基、取代的环烷基、烷基、 C_6-C_{12} 芳基、烷氧基、酰氧基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、卤素、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，

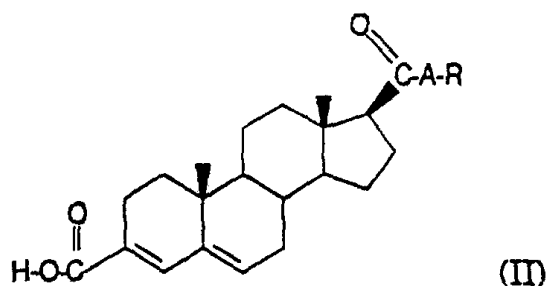
其中 R^6 是氢或烷基，

n 是0-2，

R^7 是氢或烷基，

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基，烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、环烷基、取代的环烷基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基，取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2， R^7 是氢或烷基。

2、权利要求1的式(II)化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：



其中A和R如权利要求1定义。

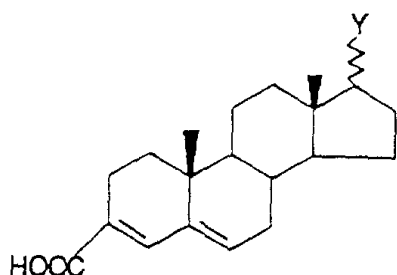
3、根据权利要求1或2的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯，其中A是含有1-4个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烃链，R是：

a)、被一个或多个卤素取代的含有1-6个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烃链；

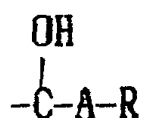
b)、 C_3-C_6 非芳香的不饱和或饱和的环烷基，它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：卤素、硫代、甲磺酰基、甲亚磺酰基、甲硫基、羧基、羟基、三氟甲基、苯氧基和甲氧基；或

c)、 C_4-C_{12} 芳基，它任选地含有一个或多个杂原子，其条件是当C是4时芳香环含有至少一个杂原子；并且任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：卤素、硫代、甲磺酰基、甲亚磺酰基、甲硫基、羧基、羟基、三氟甲基、苯氧基和甲氧基。

4、下式化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：



其中Y是 α 或 β



其中的A和R如权利要求1定义。

5、选自下列的化合物:

17 β -(苯基丙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(环己基乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(4-氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸

17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(2-环己基-1-氧代乙基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(3-甲基-3-苯基-1-氧代丁基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲

酸,

17 β -(3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(2,6-二氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

6、一种药物组合物,它包括权利要求1-5的任一权利要求的化合物和药学上可接受的载体。

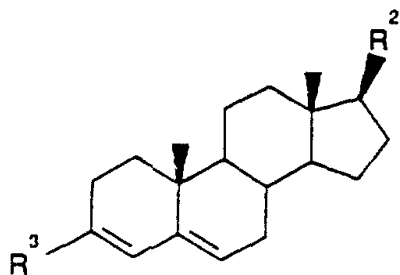
7、权利要求1-5的任一权利要求的化合物在治疗中的用途。

8、权利要求1-5的任一权利要求的化合物用于制备用作甾类5- α -还原酶抑制剂的药物。

9、权利要求1-5的任一权利要求的化合物用于制备用于治疗前列腺肿大的药物。

10、权利要求1-5的任一权利要求的化合物用于制备用于治疗前列腺癌的药物。

11、下式中间体:

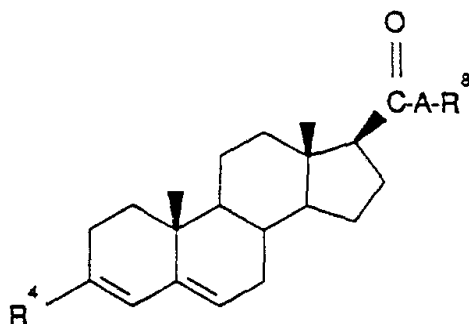


其中:

R^2 是2-硫代吡啶基羰基;

R^3 是氟磺酰氧基或氰基。

12、下式中间体:



其中A是含有1-12个碳原子的直链或支链, 饱和或不饱和的烃链;

R^8 是取代的烷基、环烷基或芳基, 其中:

a) 取代的烷基是含有1-12个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烃链，它被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、卤素、 $-C(O)OR^6$ 和 $-S(O)_nR^5$ ，

其中

R^6 是氢或烷基，

n 是0-2，

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2， R^7 是氢或烷基；

b) 环烷基是非芳香性的不饱和或饱和的环状或多环的 C_3-C_{12} 基团，它任选含有一个或多个杂原子，任选被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、芳基、烷基、烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、羟基、卤素、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，

其中 R^6 是氢或烷基，

n 是0-2，

R^7 是氢或烷基,

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基: 烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基, n 是0-2, R^7 是氢或烷基;

c) 芳基是环状或多环芳香的 C_3-C_{12} 基团, 它任选含有一个或多个杂原子, 其条件是当C为3时芳香环含有至少两个杂原子, 当C为4时芳香环含有至少一个杂原子; 并且它任选被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 芳氧基、环烷基、取代的环烷基、烷基、 C_6-C_{12} 芳基、烷氧基、酰氧基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、卤素、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基: 烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基,

n 是0-2,

R^7 是氢或烷基,

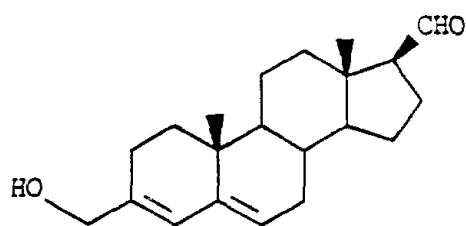
R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基, 烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基: 烷氧基、酰氧基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、环烷基、取代的环烷基、卤素、

C₆-C₁₂芳基，取代的C₆-C₁₂芳基和被保护的OH，其中R⁶是氢或烷基，n是0-2，R⁷是氢或烷基；

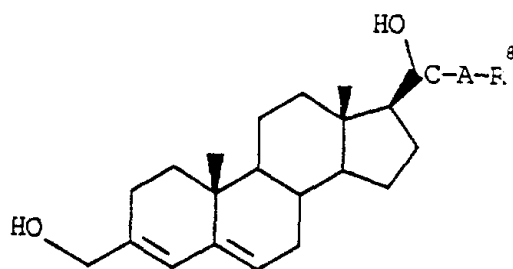
或化学上可转化为基团a、b、c的基团；

R⁴是氟磺酰氧基，卤素，氰基或-CHO。

13、下式中间体：



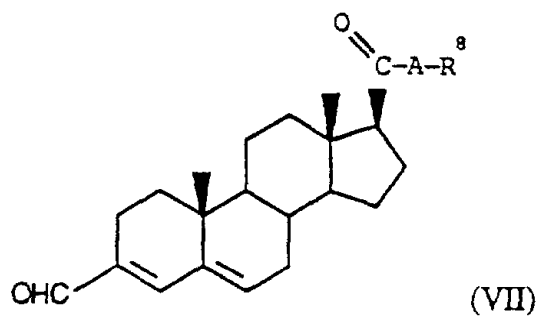
14、下式中间体：



其中A和R⁸如权利要求12中定义。

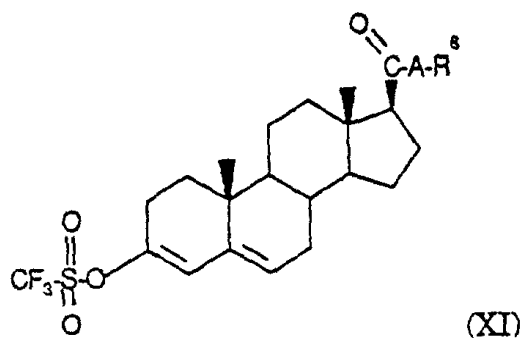
15、制备权利要求12所述化合物的方法，该方法包括：

(i) 氧化式(VII)化合物



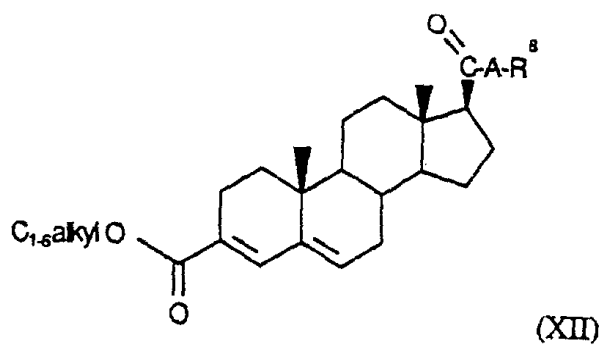
其中A和R⁸如权利要求12中定义；

(ii) 将式(XI)化合物



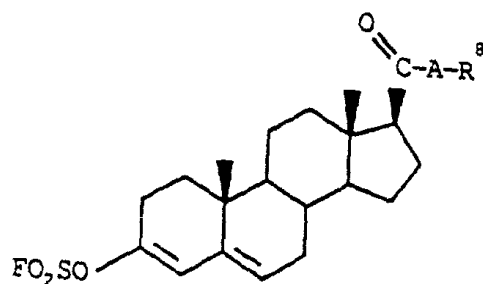
其中A和R⁸如上所述，在合适的偶合试剂优选一氧化碳存在下进行金属催化偶合反应，接着，如果需要的话，进行任选的水解反应；

(iii) 水解式(XII)化合物



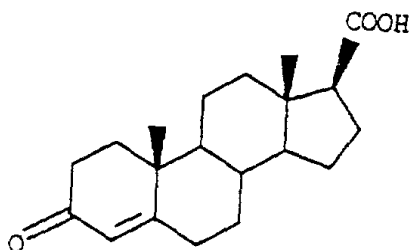
其中A和R⁸如上所述；

(iv) 将下式化合物

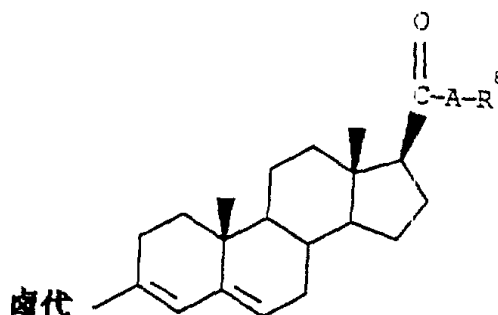


其中A和R⁸如上所述，在合适的偶合试剂优选一氧化碳存在下进行金属催化偶合反应，接着，如果需要的话，进行任选的水解反应；

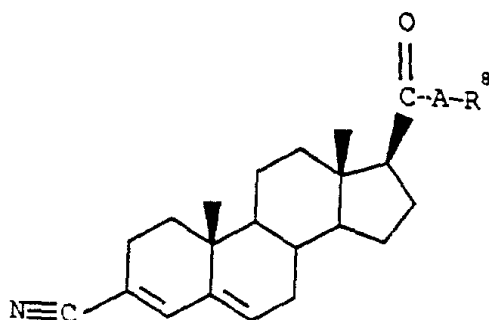
(v) 在降温下，将下式化合物



在卤代-Vilsmeier试剂和溶剂存在下进行反应，然后用格利雅试剂处理，生成下式化合物



其中A和R⁸如上所定义，接着，在适宜的溶剂中将所述化合物与氰化试剂反应生成下式化合物



其中A和R⁸如上定义，接着皂化所述化合物，若需要可任选将R⁸转化为R，然后任选制得药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

16、权利要求1-5的任一权利要求的化合物和 α -受体拮抗剂化合物作为活性治疗物质的用途，该用途包括将权利要求1-5的任一权利要求的化合物和 α -受体拮抗剂化合物分别依次给药或同时给药。

17、权利要求1-5的任一权利要求的化合物和 α -受体拮抗剂化合物在制备用于治疗良性前列腺肥大的药物中的用途，该用途包括将权利要求1-5的任一权利要求的化合物和 α -受体拮抗剂化合物分别依次给药或同时给药。

18、权利要求1-5的任一权利要求的化合物和长压定作为活性治疗物质的用途，该用途包括将权利要求1-5的任一权利要求的化合物和长压定分别依次给药或同时给药。

19、权利要求1-5的任一权利要求的化合物和长压定在制备用于治疗男式秃发的药物中的用途，该用途包括将权利要求1-5的任一权利要求的化合物和长压定分别依次给药或同时给药。

20、权利要求1-5的任一权利要求的化合物在制备用于抑制甾类5- α -还原酶的药物中的用途。

新的甾族化合物及其中间体的制法和用途

本发明涉及某些新的 17α 和 17β 取代的酰基-3-羧基-3,5-二烯甾族化合物、含有这些化合物的药物组合物以及用这些化合物抑制甾族 $5-\alpha$ -还原酶的方法。本发明还涉及用于制备这些化合物的新的中间体和方法。

称为雄激素的一类甾族激素决定了区分雄性和雌性的身体特征。在产生雄激素的几种器官中，睾丸产生的激素量最大。脑中枢主要控制雄激素产生的浓度。当无效的控制导致过量雄激素产生时，将会产生各种体征和病症，例如普通粉刺、皮脂溢、女性多毛症、男式秃发和前列腺疾病(如良性前列腺肥大)等均与雄激素浓度升高有关。另外，已表明雄激素浓度的降低对前列腺癌具有治疗作用。

睾酮是由睾丸分泌产生的一种主要的雄激素，并且它在雄性血浆中是基本的雄激素甾族化合物。已知 $5-\alpha$ -还原的雄激素在某些组织如前列腺和皮脂腺中为活性激素，在这些组织而不是在其他组织如肌肉和睾丸中，循环的睾酮作为二氢睾酮(DHT)即睾酮的 $5-\alpha$ -还原类似物的激素原。甾类 $5-\alpha$ -还原酶是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)依赖酶，它可将睾酮转化为DHT。在男性的发育过程

中，这种酶的重要性通过在男性假两性体中发现遗传的甾类5- α -还原酶缺陷而得到有力的证明。Imperato-McGinley, J., 等, (1979), J. Steroid Biochem. 11: 637-648。

认识到在各种病症中提高DHT浓度的重要性，因此促进了努力合成该酶的抑制剂，到目前为止已确定的最有效的抑制剂是3-羧基-雄甾-3,5-二烯甾类衍生物。

在现有技术中，许多5- α -还原酶抑制剂是已知的，例如，

1、Bioinorganic Chemistry, 17, pp. 372-376 (1986), B.W. Metcalf, 等人描述了通过3-雄甾烯-3-羧酸抑制人甾类5 α 还原酶 (EC 1.3.1.30)；

2、Biochemistry (1990) Vol. 29, pp. 2815-2824, M.A. Lery, 等人描述了在通过3-雄甾烯-3-羧酸抑制鼠肝甾类5 α 还原酶中酶抑制剂相互作用的机理；

3、J. Med. Chem. (1990) Vol. 33, pp. 943-950 (1990), D.A. Holt, 等人描述了通过不饱和的3-羧基甾类化合物抑制甾类5 α 还原酶；

4、J. Steroid Biochem. Vol. 34, Nos. 1-6, pp. 571-575 (1989), M.A. Lery, 等人描述了鼠前列腺的甾类5- α 还原酶和5-羧基-17 β -取代的甾类化合物之间相互作用的机理；

5、J. Med. Chem. (1990) Vol. 33, pp. 937-942, D.A. Holt, 等人描述了一类新的A环芳基羧酸甾类化合物；

6、TIPS (1989, 12) Vol. 10, pp. 491-495, D.W. Metcalf等人描述了在良性前列腺肥大，男式秃发和粉刺中甾类5 α 还原酶抑制剂的作用；

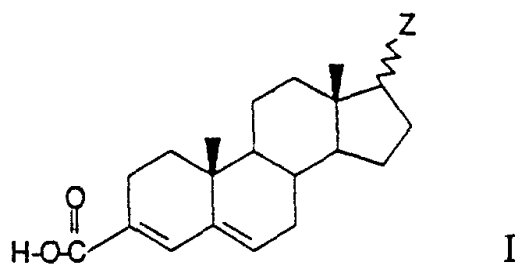
7、EPO公开号0289327, D. A. Holt, 等人 (Smithkline Beckman) 描述了甾类3-羧酸衍生物用作5 α 还原酶抑制剂;

8、EPO公开号0343954 A3, D. A. Holt, 等人 (Smithkline Beckman) 描述了甾类3-羧酸衍生物用作5 α -还原酶抑制剂;

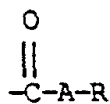
9、EPO公开号0465142 A1, G. H. Rasmusson, 等人 (Merck & Co. Inc.) 描述了甾类3-羧酸衍生物用作5 α -还原酶抑制剂。

然而, 上述参考文献中没有一篇具体提出任何新的甾类17 α 或17 β -取代的酰基-3-羧基-雄甾-3,5-二烯的本发明化合物可用作有效的睾酮5- α -还原酶抑制剂。

本发明涉及式I化合物及其可药用的盐、水合物、溶剂化物和酯:



其中Z是 α 或 β



其中A是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链;

R是取代的烷基、环烷基或芳基, 其中:

a) 取代的烷基是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链, 它被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 芳氧基、烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、卤素、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$,

其中

R^6 是氢或烷基,

n 是0-2, 和

R^5 是氢、环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的环烷基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基: 烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、硝基、氰基、卤素、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基, n 是0-2和 R^7 是氢或烷基;

b) 环烷基是非芳香性的不饱和或饱和的环状或多环的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 基团, 它任选地含有一个或多个杂原子, 并任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 芳氧基、芳基、烷基、烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、羟基、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个通自下列基团的取代基所取代的烷基, 所述基团是: 烷氧基、酰氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH,

其中 R^6 是氢或烷基,

n 是0-2,

R^7 是氢或烷基, 和

R^5 是氢、环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的环烷基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基, 所

述基团是：烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2，和 R^7 是氢或烷基；

c) 芳基是环状或多环芳香的 C_3-C_{12} 基团，它任选地含有一个或多个杂原子，其条件是当 C 为3时芳香环含有至少两个杂原子，当 C 为4时芳香环含有至少一个杂原子；并且它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、环烷基、取代的环烷基、烷基、 C_6-C_{12} 芳基、烷氧基、酰氧基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、卤素、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基，

n 是0-2，

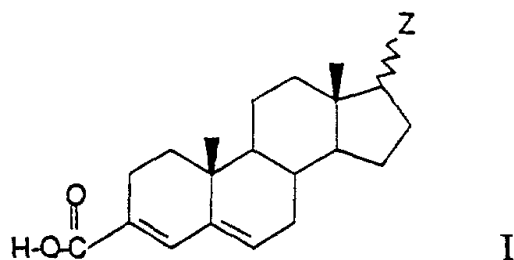
R^7 是氢或烷基，和

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、环烷基、取代的环烷基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2， R^7 是氢或烷基。

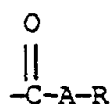
本发明还涉及抑制哺乳动物(包括人)的 $5-\alpha$ -还原酶活性的方

法，该方法包括给患者施用有效量的本发明的抑制5- α -还原酶的化合物。本发明的另一方面，提供了用于制备本发明的抑制5- α -还原酶的化合物的新中间体和新方法。本发明还包括药物组合物，该组合物含有药物载体和用于本发明方法的化合物。本发明还包括将本发明的抑制5- α -还原酶的化合物和其他活性成份共同给药的方法。

抑制5- α -还原酶的本发明化合物是具有下式(I)的化合物及其可药用的盐、水合物、溶剂化物和酯：



其中Z是 α 或 β



其中A是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链；

R是取代的烷基、环烷基或芳基，其中：

a) 取代的烷基是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链，它被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ ，

其中

R^6 是氢或烷基，

n 是0-2, 和

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基: 烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基, n 是0-2和 R^7 是氢或烷基;

b) 环烷基是非芳香性的不饱和或饱和的环状或多环的 C_3-C_{12} 基团, 它任选地含有一个或多个杂原子, 并任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 芳氧基、芳基、烷基、烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、羟基、卤素、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基, 所述基团是: 烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基,

n 是0-2,

R^7 是氢或烷基, 和

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基, 所述基团是: 烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代, 羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷

基, n 是0-2, 和 R^7 是氢或烷基;

c) 芳基是环状或多环芳香的 C_3-C_{12} 基团, 它任选地含有一个或多个杂原子, 其条件是当 C 为3时芳香环含有至少两个杂原子, 当 C 为4时芳香环含有至少一个杂原子; 并且它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 芳氧基、环烷基、取代的环烷基、烷基、 C_6-C_{12} 芳基、烷氧基、酰氧基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、 N -酰基氨基、硝基、氰基、卤素、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基, 所述基团是: 烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、 N -酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基,

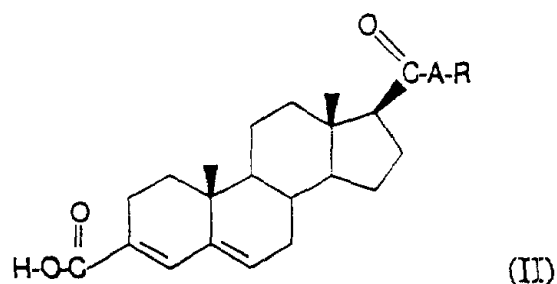
n 是0-2,

R^7 是氢或烷基, 和

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基, 所述基团是: 烷氧基、酰氧基、芳氧基、氨基、 N -酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、环烷基、取代的环烷基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基, 取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基, n 是0-2, R^7 是氢或烷基。

在本发明的式(I)化合物中, 优选的化合物是其中A为含有2-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链。

在本发明的化合物中, 优选的化合物是具有下式(II)的化合物及其可药用的盐、水合物、溶剂化物和酯:



其中A是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链；

R是取代的烷基、环烷基或芳基，其中：

a) 取代的烷基是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链，它被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、卤素、 $-C(O)OR^6$ 和 $-S(O)_nR^5$ ，

其中

R^6 是氢或烷基，

n是0-2，和

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基：烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基，n是0-2和 R^7 是氢或烷基；

b) 环烷基是非芳香性的不饱和或饱和的环状或多环的 C_3-C_{12} 基团，它任选地含有一个或多个杂原子，并任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、芳基、烷基、烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、

羟基、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，

其中 R^6 是氢或烷基，

n 是0-2，

R^7 是氢或烷基，和

R^5 是氢、环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的环烷基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代，羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、硝基、氰基、卤素、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2，和 R^7 是氢或烷基；

c) 芳基是环状或多环芳香的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 基团，它任选地含有一个或多个杂原子，其条件是当 C 为3时芳香环含有至少两个杂原子，当 C 为4时芳香环含有至少一个杂原子；并且它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、环烷基、取代的环烷基、烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、烷氧基、酰氧基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、卤素、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，

其中 R^6 是氢或烷基,

n 是0-2,

R^7 是氢或烷基, 和

R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基, 所述基团是: 烷氧基、酰氧基、芳氧基、氨基、 N -酰基氨基、氧代、羰基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、环烷基、取代的环烷基、卤素、 C_6-C_{12} 芳基, 取代的 C_6-C_{12} 芳基和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基, n 是0-2, R^7 是氢或烷基。

在本发明的式II化合物中, 优选的化合物是其中的A为含有2-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链。

在本发明的式II化合物中, 优选的化合物是下述化合物及其可药用的盐、水合物、溶剂化物和酯:

其中A是含有1-6个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链; R是:

a) 含有1-12个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃链, 它被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: $-OC_6-C_{12}$ 芳基、羧基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、卤素和 $-S(O)_nR^7$, 其中 n 是0-2, R^7 是氢或 C_{1-4} 烷基;

b) C_3-C_8 非芳香的、不饱和或饱和的环烷基, 它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: $-OC_6-C_{12}$ 芳基、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基、卤素、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-S(O)_nR^7$ 和被保护的OH, 其中 m 是0-4, p 是0-3, n 是0-2, R^7 是氢或 C_{1-4} 烷基; 或

c) C_4-C_{12} 芳基, 它任选地含有一个或多个杂原子, 其条件是当C是4时芳香环含有至少一个杂原子; 并且它任选地被一个或多个选自

下列基团的取代基所取代： $-\text{OC}_6-\text{C}_{12}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 C_6-C_{12} 芳基、 C_1-C_4 烷基、 $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ 烷基、三氟甲基、卤素、 $-(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 和被保护的OH，其中m是0-4，p是0-3，n是0-2， R^7 是氢或 C_1-C_4 烷基

在上述式II化合物中，优选的化合物是其中的A为含有2-6个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃链。

在式II化合物中，特别优选的化合物是如下定义的化合物及其可药用的盐、水合物、溶剂化物和酯：

其中A是含有1-4个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃链；R是：

a)、被一个或多个卤素取代的含有1-6个碳原子的直链或支链烃链；

b)、 C_3-C_6 非芳香的不饱和或饱和的环烷基，它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：卤素、硫代、甲磺酰基、甲亚磺酰基、甲硫基、羧基、羟基、三氟甲基、苯氧基和甲氧基；或

c)、 C_4-C_{12} 芳基，它任选地含有一个或多个杂原子，其条件是当C是4时芳香环含有至少一个杂原子；并且它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：卤素、硫代、甲磺酰基、甲亚磺酰基、甲硫基、羧基、羟基、三氟甲基、苯氧基和甲氧基。

在所述的式II化合物中，优选的化合物是其中的A为含有2-4个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃链。

在式II化合物中，特别优选的化合物是如下定义的化合物及其可药用的盐、水合物、溶剂化物和酯：

其中A是含有1-4个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃链；R是：

a) CF_3 ;

b) $\text{C}_5\text{-C}_7$ 环烷基或

c) $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 芳基, 它任选地含有一个或多个杂原子, 其条件是当C是4时芳香环含有至少一个杂原子; 并且它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、硫代、甲磺酰基、甲亚磺酰基、甲硫基、羧基、羟基、三氟甲基、苯氧基和甲氧基。

在上述式II化合物中, 优选的化合物是其中A为含有2-4个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃链。

在式II化合物中, 特别优选的化合物是:

17 β -(苯基丙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(环己基乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(2-环己基-1-氧代乙基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(3-甲基-3-苯基-1-氧代丁基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(4-氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

17 β -(2,6-二氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲酸,

及它们的可药用的盐、水合物、溶剂化物和酯。

本文所用的术语“ α ”遵循标准化学术语并且是指向下或指相应的取代基在纸平面下面连接。

本文所用的术语“ β ”遵循标准化学术语并且是指向上或指相应的取代基在纸平面上面连接。

本文所用的术语“被保护的羟基”或“被保护的OH”是指可被本领域中的常规保护基保护的醇羟基或羧酸的羟基，常规保护基如“Protective Groups In Organic Synthesis” Theodora W. Greene, Wiley-Interscience, 1981, New York中所述。优选的保护基是三有机硅基团，例如叔丁基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基等。

本文所用的 C_x-C_y 是指具有x至y个碳原子的部分。

本文所用的术语“芳基”，除非另有定义，是指环状或多环的芳香的 C_3-C_{12} 基团，它任选地含有一个或多个杂原子，其条件是当C是3时芳香环含有至少两个杂原子，当C是4时芳香环含有至少一个杂原子；并且它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、芳氧基、羟基、烷氧基、环烷基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、卤素、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基，n是0-2， R^7 是氢或烷基，以及 R^5 是氢、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的环烷基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、硝基、氰基、环烷基、取代的环烷基、卤素、

C₆-C₁₂芳基、取代的C₆-C₁₂芳基和被保护的OH，其中R⁶是氢或烷基，n是0-2，和R⁷是氢或烷基。

本文所用的芳基和取代的芳基取代基的实例包括：苯基、萘基、呋喃基、联苯基、羟基苯基、吡啶基、氟苯基、二羟基苯基、亚甲基二氧苯基、二甲基羟基苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、羟基甲基苯基、苯氧基苯基、甲磺酰基苯基、甲硫基苯基、二氟苯基、羟基苯基。甲亚磺酰基苯基和硫代苯基。

本文所用的芳基和取代的芳基取代基的优选实例包括：苯基，4-氟苯基，2,6-二氟苯基，1-萘基，4-联苯基，4-甲氧基苯基，4-苯氧基苯基，4-三氟甲基苯基，4-甲磺酰基苯基，4-甲硫基苯基，3,5-二氟苯基，4-羟基苯基，4-羧基苯基，2-呋喃基，4-甲亚磺酰基苯基，3-硫代苯基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基和3,4-亚甲基二氧苯基。

本文所用的术语“C₆-C₁₂芳基”，除非另有定义，是指苯基、萘基、3,4-亚甲基二氧基苯基，吡啶基或联苯基。

本文所用的术语“取代的”，除非另有定义，是指主体化学部分具有一个或多个选自下列基团的取代基：羟烷基、烷氧基、酰氧基、烷基、氨基、N-酰基氨基、羟基、-(CH₂)_gC(O)OR⁶、-S(O)_nR⁷，硝基、氰基、卤素、三氟甲基和被保护的OH，其中g是0-6，R⁶是氢或烷基，n是0-2，R⁷是氢或烷基。

本文所用的术语“烷氧基”是指-O-烷基，其中的烷基如本文所述，其中包括-OCH₃和-OC(CH₃)₂CH₃。

本文所用的术语“环烷基”，除非另有定义，是指非芳香的不饱和或饱和的环状或多环的C₃-C₁₂基团。

本文所用的环烷基和取代的环烷基取代基的实例包括: 环己基, 4-羟基环己基, 2-乙基环己基, 丙基-4-甲氧基环己基, 4-甲氧基环己基, 4-羧基环己基和环戊基。

本文所用的术语“酰氧基”是指 $-\text{OC}(\text{O})$ 烷基, 其中的烷基如本文中所述。本文所用的酰氧基取代基的实例包: $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 。

本文所用的术语“N-酰基氨基”是指 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ 烷基, 其中的烷基如本文中所述。本文所用的N-酰基氨基取代基的实例包括: $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 。

本文所用的术语“芳氧基”是指 $-\text{OC}_6-\text{C}_{12}$ 芳基, 其中 C_6-C_{12} 芳基是苯基、萘基、3,4-亚甲基二氧基苯基、吡啶基或联苯基, 它们任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 烷基、羟烷基、烷氧基、三氟甲基、酰氧基、氨基。N-酰基氨基、羟基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{C}(\text{O})-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、硝基、氰基、卤素和被保护的OH, 其中g是0-6, R^6 是氢或烷基, n是0-2, R^7 是氢或烷基。本文所用的芳氧基取代基的实例包括: 苯氧基, 4-氟苯氧基和联苯氧基。

本文所用的术语“杂原子”是指氧、氮或硫。

本文所用的术语“卤素”是指选自溴、碘、氯和氟的取代基。

本文所用的术语“烷基”及其衍生物和所有的碳链均是指具有 C_1-C_{12} 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃链。本文所用的烷基取代基的实例包括 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

本文所用的术语“治疗”及其引伸含义是指预防或治疗。

本文所用的术语“金属催化偶合反应”是指将制备的3-三氟甲

基磺酸酯或3-氟磺酸酯化合物在适宜的有机溶剂(优选二甲亚砜, 甲苯, 二氯乙烷, 二甲基甲酰胺或THF)中, 与碱(优选叔胺碱如三乙胺、吡啶或三丁胺), C_1-C_6 醇(当希望得到酯时)或 C_1-C_6 羧酸盐[优选KOAc(当希望得到酸时)]和膦[如双(二苯基膦基)烷烃, 优选1,3-双(二苯基膦基)丙烷, 三邻甲基苯基膦或1,1-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf)], 和金属催化剂[优选钯催化剂如乙酸钯(II)或氯化钯(II)或双(三苯基膦)乙酸钯(II)]进行反应从而生成金属偶合物, 接着加入偶合剂。

本文所用的术语“偶合剂”是指能够与上述金属配合物反应生成酯或羧酸取代基的化合物。一氧化碳是优选的偶合剂, 当将其加到本文所述的金属催化偶合反应中时, 生成所需的酯或羧酸基团。

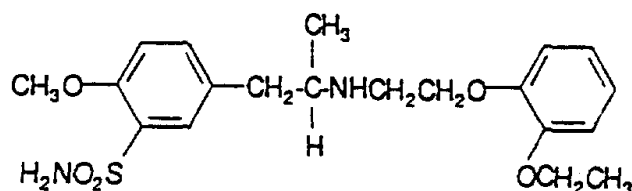
式(I)化合物和式(V)化合物包含在本发明的药物组合物中, 并且被用于本发明的方法中。当有 $-COOH$ 或 $-OH$ 基团存在时, 可使用药学上可接受的酯, 例如 $-COOH$ 的甲基、乙基、新戊酰氧基甲基酯等, $-OH$ 的乙酸酯、马来酸酯等, 以及为了用作持续释放剂或前药制剂而改善溶解性或水解性的本领域中公知的那些酯。

本文所用的术语“ α -受体拮抗剂”是指一类已知的 α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物, 例如如Lafferty, 等人, 美国专利4,963,547中所述的拮抗剂, 这些化合物用于治疗血管疾病如糖尿病, 心血管病, 良性前列腺肥大和眼内高压症。

用于本发明组合物和方法的优选的 α -肾上腺素能受体拮抗剂包括amsulosin, 特拉唑嗪, 多沙唑嗪, alfuzosin, 吲哚哌胺, 哌唑嗪, 7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]-苯并吡啶因, 8-(3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基氨基甲酰基)-3-

甲基-4-氧代-2-苯基-4H-1-苯并吡喃。

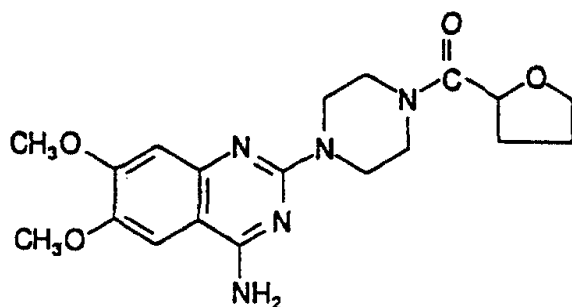
本文所用术语“amsulosin”是指如下结构式的化合物及其盐、水合物和溶剂化物：



化学上Amsulosin称作(-)-(R)-5-[2-[[2-(0-乙氧基苯氧基)乙基]氨基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺。

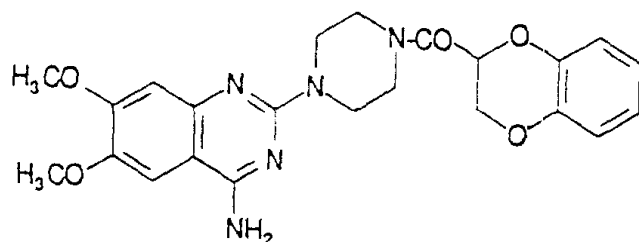
amsulosin被公开于美国专利4,703,063中，并且在美国专利4,987,152中要求保护其用于治疗轻度泌尿道机能不良。

本文所用术语“特拉唑嗪”是指如下结构式的化合物及其盐、水合物和溶剂化物：



化学上，特拉唑嗪称作1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[(四氢-2-呋喃基)羰基]哌嗪。特拉唑嗪被公开于美国专利4,251,532中。

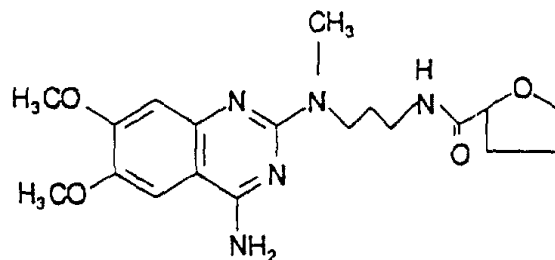
本文所用的术语“多沙唑嗪”是指下式化合物及其盐，水合物和溶剂化物：



化学上，“多沙唑嗪”称作1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二恶黄-2-基)羰基]哌嗪。

多沙唑嗪被公开于美国专利4,188,390中。

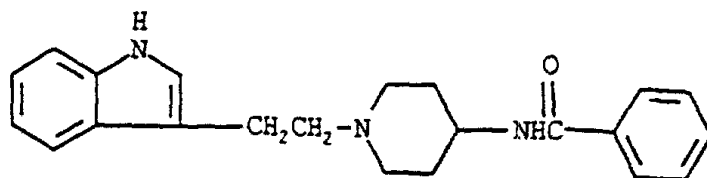
本文所用术语“alfuzosin”是指下式化合物及其盐、水合物和溶剂化物：



化学上，alfuzosin称作N-[3-[(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺。

Alfuzosin被公开了美国专利4,315,007中。

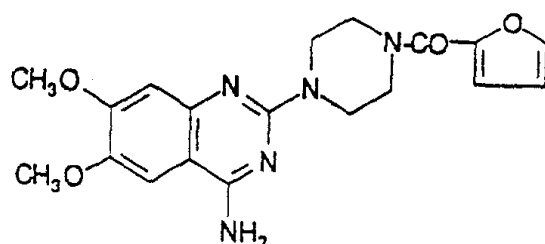
本文所用术语“吲哚派胺”是指下式化合物及其盐、水合物和溶剂化物：



化学上，吲哚哌胺称作N-[[1-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-4-哌啶基]苯甲酰胺。

吲哚哌胺被公开于美国专利3,527,761中。

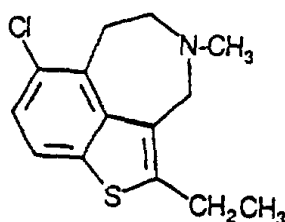
本文所用术语“哌唑嗪”是指下式化合物及其盐、水合物和溶剂化物：



化学上，哌唑嗪称作1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-(2-呋喃基羰基)哌嗪。

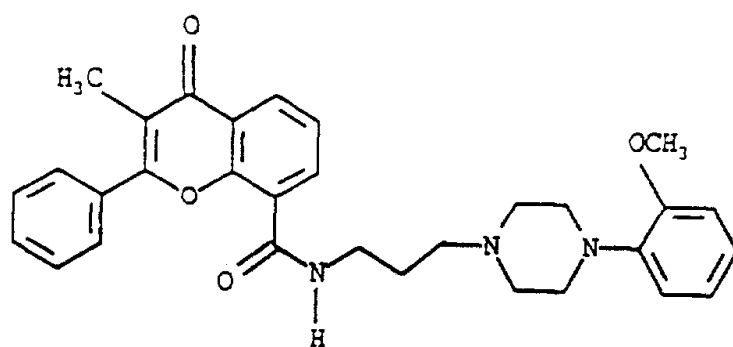
哌唑嗪被公开于美国专利3,511,836中。

本文所用的“7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并吡庚因”是指如下结构式的化合物及其盐、水合物和溶剂化物：



7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]苯并吡庚因被公开于美国专利5,006,521中，另外，美国专利5,006,521中公开的作为 α -肾上腺素能受体拮抗剂的所有化合物优选用作本文的 α -肾上腺素能受体拮抗剂。

本文所用的“8-{3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基氨基甲酰基}-3-甲基-4-氧代-2-苯基-4H-1-苯并吡喃”是指如下结构式的化合物及其盐、水合物和溶剂化物：

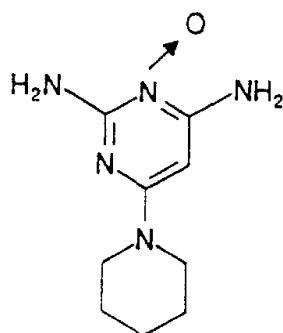


8-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基氨基甲酰基]-3-甲基-4-氧代-2-苯基-4H-1-苯并吡喃被公开于EP0公开号0558245A1中 (Leonardi 等人 Recordati S. A.)。

另外，在EP0公开号0558245 A1中公开的作为 α -肾上腺素能受体拮抗剂的所有化合物优选用作本文的 α -肾上腺素能受体拮抗剂。

本领域技术人员用Lafferty I所述试验容易为测定除了本文具体指出的化合物之外的化合物是否是 α -肾上腺素能受体拮抗剂，因此，所有这些拮抗剂化合物包括在本文所用术语“ α -肾上腺素能受体拮抗剂。”

本文所用术语“长压定”是指下式化合物：



化学上，长压定称作2,4-嘧啶二胺-6-(1-哌啶基)-3-氧化物。长压定是Rogaine[®]中的活性成份，Rogaine[®]作为刺激头发生长的表面给药溶液由Uqjohn Company, Kalamazoo, Michigan出售。

本文所用术语“芳香酶抑制剂”是指一类已知的甾类和非甾类化合物，它可阻止雄激素转化为雌激素，例如见Gormley等人，国际公

开号W0 92/18132中所述。Gormley等人公开的芳香酶抑制与5- α -还原酶抑制剂共同使用时，可用于治疗良性前列腺肥大。

用于本发明组合物和方法的优选的芳香酶抑制剂是4-(5, 6, 7, 8-四氢咪唑并[1, 5- α]吡啶-5-基)苄腈(fadrazole)。Fadrazole被公开于美国专利4, 728, 645中，另外，在Gormly等人国际公开号W0 92/18132中公开的具有芳香酶抑制活性的所有化合物优选用作本文的芳香酶抑制剂。

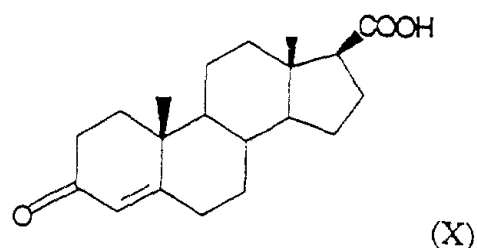
正如本文所使用的，当本文所述的5- α -还原酶抑制剂与一种或多种其他活性成份一起使用时，所述5- α -还原酶抑制剂可与所述的一种或多种其他活性成份共同给药。

本文所用术语“共同给药”及其引伸含义是指本文所述的抑制5- α -还原酶化合物和一种或多种其他活性成份同时给药或分别依次给药的任何方式。其他活性成份如已知用于治疗普通粉刺，皮脂溢，女性多毛症，男式秃发，良性前列腺肥大或前列腺癌的其他化合物，或当与5- α -还原酶抑制剂结合使用时已知具有功效的化合物。如果不是同时给药，这些化合物优选以彼此接近的间隔时间给药。另外，化合物是否以相同剂型给药无关紧要，例如，一个化合物可表面给药，另一个化合物可口服给药。

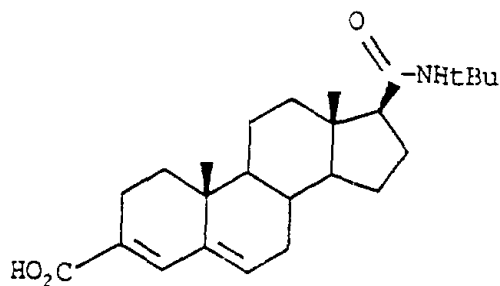
式(II)化合物可按流程I、II和III所示制备，其中A如式(II)中所述。本文所用的R⁸是R或用本领域技术人员公知的化学反应可将其转化为R的基团，如Derek Barton和U. D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry: The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*. Pub: Pergamon Press (1979)中所述，其条件是R⁸不包括使流程I、II或III方法不能进行的基团。正如在下列实施例中所说

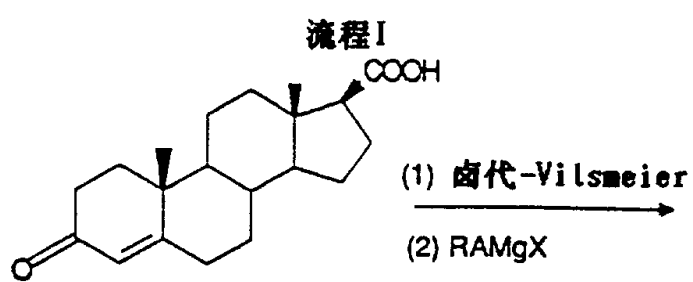
明的，将R⁸转化为R的反应可在流程I、II或III产品合成途径中进行，或者该反应适宜或最好在某些中间体的合成途径中进行。例如：通过氧化作用甲硫基取代基可转化为甲磺酰基；通过用三溴化硼处理甲氧基取代基可转化为羟基；通过与三卤代烷基磺酸酐如三氟甲磺酸酐反应，接着进行金属催化偶合反应，羟基取代基可转化为羧基。

本发明新的式(II)化合物可按下列流程I-III概述的方法进行制备，且在实施例中由已知的和易于得到的结构式(X)甾酸为原料来制备：

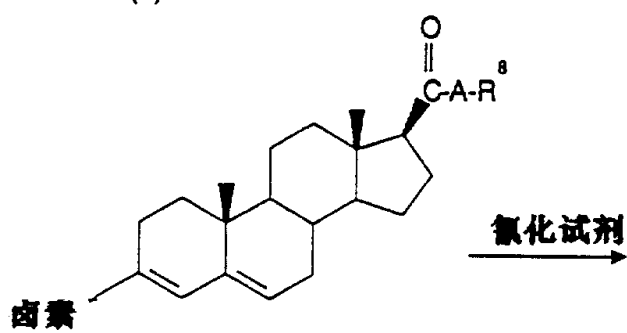


或由按美国专利5,017,568制备的已知的下式甾酸为起始原料制备：

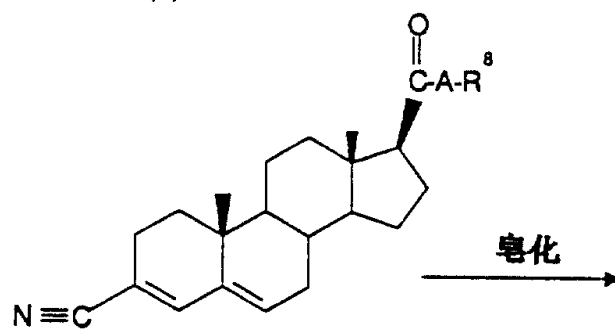




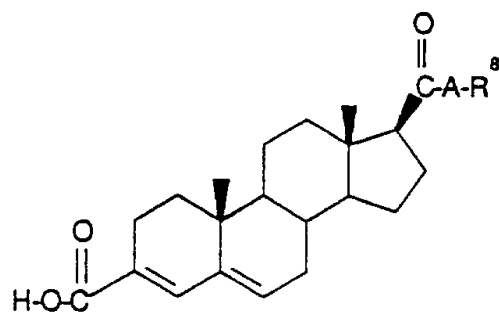
(a)



(b)

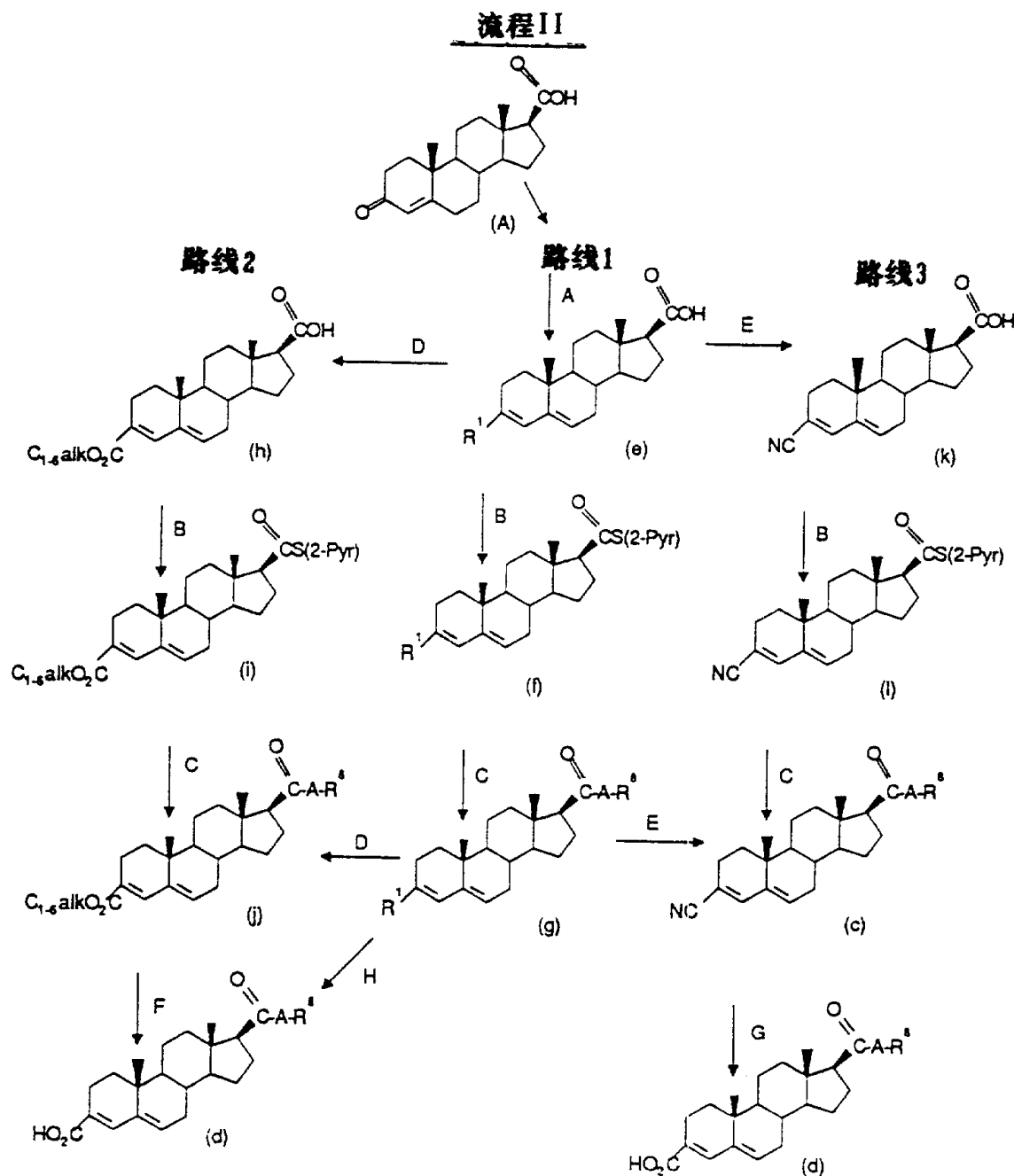


(c)



(d)

流程I概述了式II化合物的制备。流程I中所用的化合物(b)可通过在适宜的溶剂(优选二氯甲烷)中用下述的卤代-Vilsmeier试剂处理化合物(a)，接着用过量的下述格利雅试剂处理来制备。3-氰基衍生物(c)通过在适宜的溶剂优选二甲基甲酰胺中用下述氰化试剂处理化合物(b)来制备。将17-酰基衍生物(c)按下述方式皂化得到化合物(d)。



流程II概述了式II化合物的制备。在流程II中所用的A和R⁸如式IV中所述，R¹是CF₃O₂SO-或FO₂SO-。在流程II的烷基化步骤(步骤C)中，吡啶硫基酯在四氢呋喃中与Li-AR⁸或XMgAR⁸(X=Cl, Br)格利雅试剂(如下所述)通过一步或两步反应生成所需产物，优选的格利雅试剂是溴化苄丙基镁，氯化苄基镁，溴化环己基乙基镁，溴化4-氟苄基镁，溴化苄基镁，溴化2,2-二甲基苄基镁，溴化环己基甲基镁，溴化4,4,4-三氟丁基镁，氯化2-(4-甲氧基苄基)乙基镁或溴化2,6-二氟苄基镁；优选的产物是17β-(苄基丙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(环己基乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(4-氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(苄乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(3-甲基-3-苄基-1-氧代丁基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(2-环己基-1-氧代乙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17β-(3-(4-甲氧基苄基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸和17β-(2,6-二氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

在路线1中，通过在适宜的有机溶剂优选二氯甲烷中于大约-20℃至20℃优选0℃下，且三氟甲磺酸酐或氟磺酸酐和胺碱如吡啶优选2,5-二叔丁基-3-甲基吡啶处理化合物(a)，从而使烯酮酸(a)转化为3-三氟甲磺酸酯或3-氟磺酸酯衍生物(e)(步骤A)。

在适宜的有机溶剂优选四氢呋喃/甲苯中，在室温下用2,2-二硫代吡啶和三苯基膦处理化合物(e)大约8-14小时制得活化酯(f)(步骤B)。

在四氢呋喃或乙醚溶剂中，在大约-50℃至-70℃温度下，用下

述的格利雅试剂处理化合物(f) 1-16小时制得17-酰基衍生物(g) (步骤C)。

在羰基化条件下处理化合物(g) 制得3-烷基酯(j) (步骤D)，优选的羰基化条件是在室温下将一氧化碳气体鼓泡通过含有乙酸钯催化剂、三苯基膦和有机叔胺优选三乙胺的化合物(g) 的适宜有机溶剂优选甲醇的溶液，历时1-16小时。然后将化合物(j) 与适宜的碱，优选碳酸钾反应，并酸化(步骤F) 得到化合物(d)。

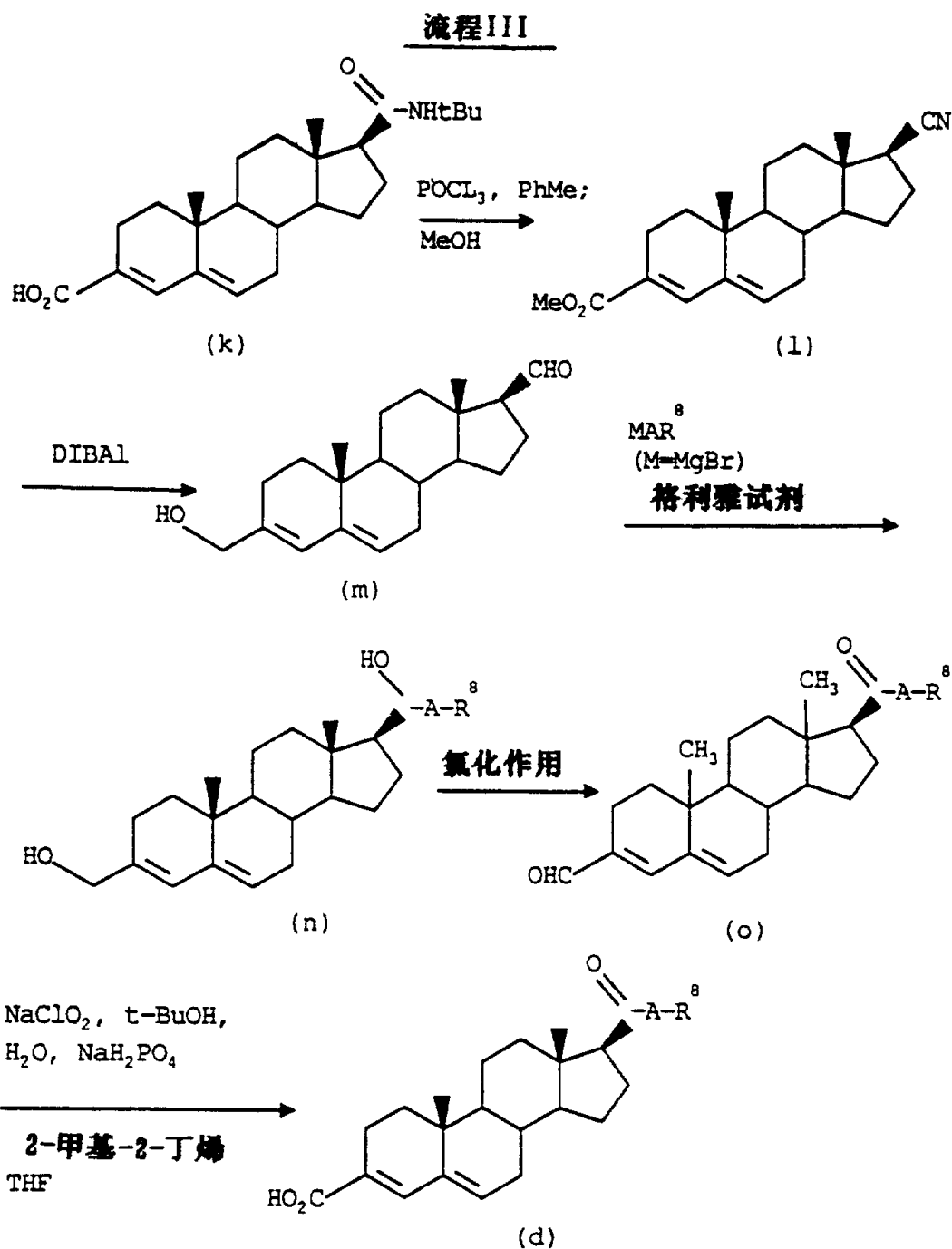
在羧基化条件下处理化合物(g) 也可制得化合物(d) (步骤H)，优选的羧基化条件是最好在升温下，将一氧化碳气体鼓泡通过化合物(g) 的适宜的非醇溶剂优选DMF的溶液，该溶液含有钯催化剂优选双(三苯基膦) 二乙酸钯II，和羧酸盐优选乙酸钾。

应当注意，如果R⁸是芳酰基，且它还含有被保护的羟基，如用二甲基叔丁基甲硅烷基保护，则在进行步骤F之前，在0°C至回流温度下，通过在适宜的有机溶剂(优选加入少量乙酸的四氢呋喃) 中用氟化四丁基铵处理1-4小时从而除去保护基。

路线2包括通过上述步骤A将起始原料甾酸(a) 转化为3-三氟甲磺酸酯或3-氟磺酸酯衍生物(e)，通过步骤D将化合物(e) 羰基化得到化合物(h)；通过步骤B生成活化的2-吡啶硫基酯(i)；通过步骤C生成17-酰基化合物(j)；通过步骤F水解3-酯得到3-酸最终产物(d)。

路线3包括通过上述步骤A将起始原料甾酸(a) 转化为3-三氟甲磺酸酯或3-氟磺酸酯衍生物(e)；在适宜的溶剂优选二甲基甲酰胺中用氰化试剂(如下所述) 处理化合物(e) 制得3-氰基衍生物(k) (步骤E)；通过步骤B由化合物(k) 制得活化的2-吡啶硫基衍生物(l)；制备17-酰基化合物(c) 包括通过步骤C使化合物(t) 发生反应；将17-酰基

衍生物(c)皂化(步骤G)(如本文所述)得到化合物(d)。



流程III概述了式II化合物的制备。

流程III中所用的化合物(l)可通过用磷酰氯的甲苯溶液处理化合物(k)接着用甲醇处理来制备。

式(l)化合物与还原剂优选氢化二异丁基铝反应得到式(m)化合物。

在大约-50℃至-70℃温度下，用格利雅试剂(如流程II中所述)在四氢呋喃或乙醚溶剂中处理式(m)化合物1-16小时制得式(n)化合物。

通过氧化式(n)化合物制得式(o)化合物。所述氧化优选使用四丙基铵过钨酸盐或琼斯试剂。

通过氧化式(o)化合物制得式(d)化合物。所述氧化优选使用亚氯酸钠。

包括在本发明范围内的本文所用的各种XMgAR⁸型格利雅试剂是可得到的或是本领域技术人员易于制备的。

例如，当AR⁸是羟苯基时，其制得是用合适的溴苯酚如对溴苯酚作起始原料，用常用的保护基例如三有机硅基如叔丁基二甲基甲硅烷基保护苯酚的OH，进行格利雅反应，然后用回流的氟化四丁基铵水溶液脱去甲硅烷基。

当AR⁸是羟乙基苯基时，用合适的羟烷基溴苯酚如对羟甲基溴苯，或对羟乙基溴苯作为起始原料，类似地进行同样的保护步骤。

当AR⁸是羧基苯基时，其制得是通过铬酸氧化合适的羟甲基苯如上述制备的对溴羟甲基苯。

当AR⁸是-O烷基时，格利雅反应中使用合适的溴代烷氧基苯，例如对甲氧基溴苯。

由上述公开内容，形成用于本发明的合适的格利雅试剂的其他卤素取代的苯对本领域技术人员来说是显而易见的。

Z位于 α 位置的式I化合物可通过下述的一般方法由含有相应的

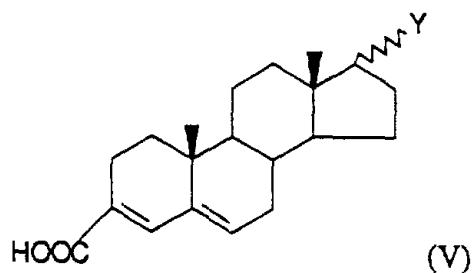
β 取代基的化合物制备。

一般方法A

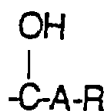
在高于100°C 温度优选回流温度下，向搅拌着的式(II)的取代的17β 甾类5α-还原酶抑制化合物的适宜的溶剂优选乙二醇或二甲亚砜溶液中，加入碱如氢氧化物或醇盐碱优选氢氧化钠，氢氧化钾或甲醇钠，经分离并处理后得到相应的α 差向异构体。

在确定进行差向异构作用的合适的溶剂中，当起始的17β 5α-还原酶抑制甾类化合物含有受亲核攻击的反应性取代基或反应性不饱和键时，优选二甲亚砜或其他非反应性高沸点溶剂；当不考虑起始的17β 5α-还原酶抑制甾类化合物的取代基或任何不饱和键的反应性时，可使用乙二醇或其他反应性高沸点溶剂。

本发明还包括式(I)化合物的酮还原产物即式(V)的仲醇及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：



其中Y是α 或β：



其中A是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链；

R是取代的烷基、环烷基或芳基，其中：

a) 取代的烷基是含有1-12个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃链，它被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、烷

氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、卤素、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$,

其中

R^6 是氢或烷基,

n 是0-2, 和

R^5 是氢、环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的环烷基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基: 烷氧基、酰氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、硝基、氰基、卤素、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基和被保护的OH, 其中 R^6 是氢或烷基, n 是0-2和 R^7 是氢或烷基;

b) 环烷基是非芳香性的不饱和或饱和的环状或多环的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 基团, 它任选地含有一个或多个杂原子, 并任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代: 芳氧基、芳基、烷基、烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、氧代、羟基、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基, 所述基团是: 烷氧基、酰氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH,

其中 R^6 是氢或烷基,

n 是0-2,

R^7 是氢或烷基, 和

R^5 是氢、环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的环烷基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳

基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、环烷基、取代的环烷基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、硝基、氰基、卤素、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2，和 R^7 是氢或烷基；

c) 芳基是环状或多环芳香的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 基团，它任选地含有一个或多个杂原子，其条件是当 C 为3时芳香环含有至少两个杂原子，当 C 为4时芳香环含有至少一个杂原子，并且它任选地被一个或多个选自下列基团的取代基所取代：芳氧基、环烷基、取代的环烷基、烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、烷氧基、酰氧基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、氨基、N-酰基氨基、硝基、氰基、卤素、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、被保护的OH以及被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、环烷基、取代的环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、芳氧基、硝基、氰基、卤素和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基，

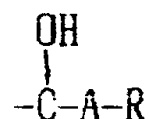
n 是0-2，

R^7 是氢或烷基，和

R^5 是氢、环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、取代的环烷基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、烷基或被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的烷基，所述基团是：烷氧基、酰氧基、芳氧基、氨基、N-酰基氨基、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、硝基、氰基、环烷基、取代的环烷基、卤素、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基，取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基和被保护的OH，其中 R^6 是氢或烷基， n 是0-2， R^7 是氢或烷基。

在上述本发明的酮还原产物中，优选的化合物是其中A为含有2-12个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烃链的化合物。

在上述本发明的酮还原产物中，物别优选的化合物是仲醇，其中17位的

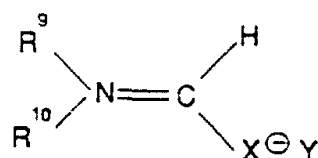


取代基连接于 β 位。

这些化合物的制备可通过常规硼氢化钠还原与A连接的羰基(没有差向异构化作用)或还原环A中的羰基或3,5-双键。如果R取代基含有羰基官能团，它可被选择性保护，用常规方法硼氢化物还原后，重新复原。

硼氢化物还原可在如水或甲醇水溶液中，在室温至50°C温度下进行，然后用常规方法分离并纯化产物。这些化合物也可作为有效的5- α 还原酶抑制剂。

本文所用术语“卤代-Vilsmeier试剂”是指如下结构的卤代二取代的甲酰胺试剂：



其中 R^9 和 R^{10} 分别选自烷基，芳基或芳烷基；X是Br或I；Y是抗衡离子，该试剂的制备可通过：

a) 优选在降温下，将氯源如草酰氯或亚硫酰氯与二取代的甲酰胺试剂如二烷基取代的甲酰胺试剂优选二甲基甲酰胺在适宜的溶剂优选二氯甲烷中反应生成氯代-Vilsmeier试剂，所述氯代

-Vilsmeier试剂优选在降温下现场与溴源或碘源优选溴化氢气体进行反应；或

b) 优选在降温下，将溴源或碘源优选草酰溴与二取代的甲酰胺试剂如二烷基取代的甲酰胺试剂优选二甲基甲酰胺在适宜的溶剂优选二氯甲烷中进行反应。

本文所用术语“降温”是指低于25°C，优选-15至15°C，最优选0至10°C。

本文和权利要求中所用术语“氰化试剂”是指在适宜的条件下能够与卤代基团反应生成氰化基团的化合物或试剂。

所述氰化基团优选通过在升温下在适宜的溶剂中将相应的卤代基团与氰化试剂反应来制备，适宜的溶剂如N, N-二甲基-N, N-丙烯脲(DMPu)，N, N-二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)，优选DMF。

本文和权利要求中所用术语“皂化剂”及其衍生物是指在适宜的条件下能够与腈反应生成羧酸取代的基团的一种化合物或试剂或一系列试剂。所述羧酸取代的基团的制备优选在升温下在适宜的溶剂如乙二醇，异丙醇或乙醇优选乙醇中将相应的氰化基团与氢氧化物碱优选氢氧化钠水溶液进行反应，接着酸化。

本文和权利要求中所用术语“升温”是指高于25°C，优选在回流温度下。

用于本发明公开的方法中的氰化试剂优选使用氰化物配合物如Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Pub. VCH Publishers, Inc. (1989) p. 861. 本文所用的氰化物配合物的实例是由KCN,

$\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$, Zn , PPh_3 就地制成的共混物。其他实例包括: $\text{Co}(\text{CN})_4^{3-}$; $\text{K}_4\text{Ni}_2(\text{CH})_6$, KCN , KCN , 催化剂 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; $\text{Co}(\text{CN})_5^{3-}$; CuCN 和 $\text{NaCu}(\text{CN})_2$ 。本文所用术语“ $\text{NaCu}(\text{CN})_2$ ”是指就地将 CuCN 和 NaCN 共混而制成的试剂。

在上述氰化配合物中, 优选的是 CuCN 和 $\text{NaCu}(\text{CN})_2$ 。

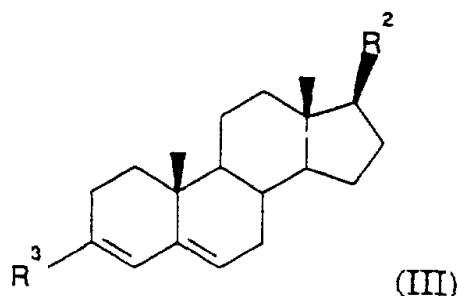
在上述氰化配合物中, 特别优选的是 $\text{NaCu}(\text{CN})_2$ 。

所述 $\text{NaCu}(\text{CN})_2$ 配合物优选通过就地将1摩尔当量的氰化钠加到氰化亚铜中来制备。

本文和权利要求中所用术语“溶剂”或“适宜的溶剂”是指溶剂如二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 乙二醇, 四氯化碳, 四氢呋喃(THF), 乙醚, 甲苯, 乙酸乙酯, 己烷, 二甲亚砜(DMSO), N, N' -二甲基- N, N' -丙烯脲, N -甲基-2-吡咯烷酮, 甲醇, 异丙醇, 二甲基甲酰胺(DMF), 水, 吡啶, 喹啉或乙醇。

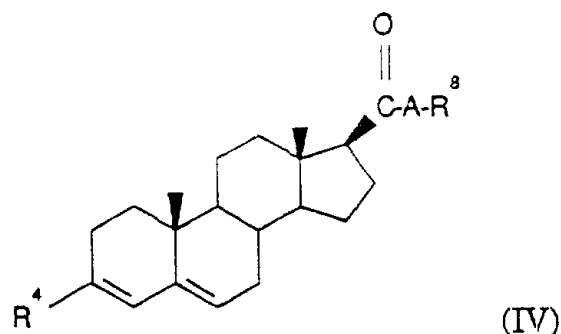
适当时, 按本领域技术人员公知的方法, 制备式(I)和式(V)化合物的药学上可接受的盐, 水合物和溶剂化物。

在制备本发明的式(I)化合物中, 合成了新的式(III)中间体:



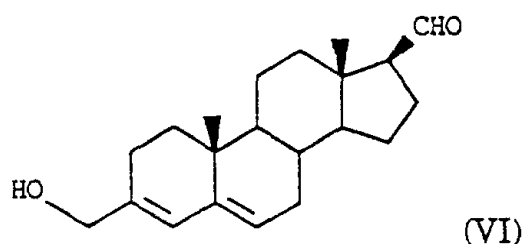
其中 R^2 是2-硫代吡啶基羰基, R^3 是氟磺酰氧基或氟基。

在合成本发明的式(I)化合物中, 也制备了新的式(IV)中间体:

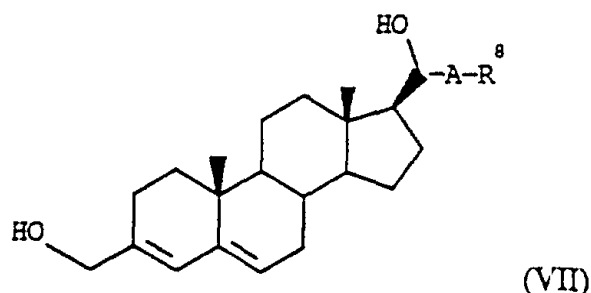


其中A如式(II)中定义， R^8 是如式(II)中定义的R或按已知反应可将其转化为R的基团，如Derek Barton 和U. S. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry: The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Pub: Pergamon Press (1979)中所述， R^4 是氟磺酰氧基，卤素，氰基或-CHO。

在合成本发明的式(I)化合物中，也制备了新的式(VI)中间体：

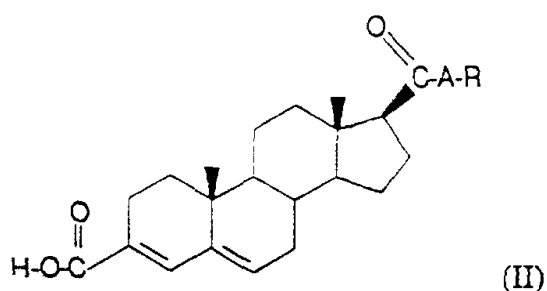


在合成本发明的式(I)化合物中，也制备了新的式(VII)中间体：

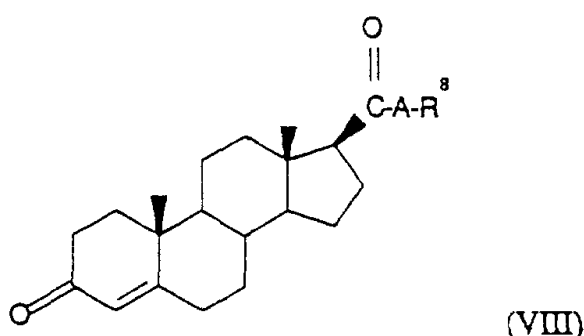


其中A和 R^8 如式(IV)中定义。

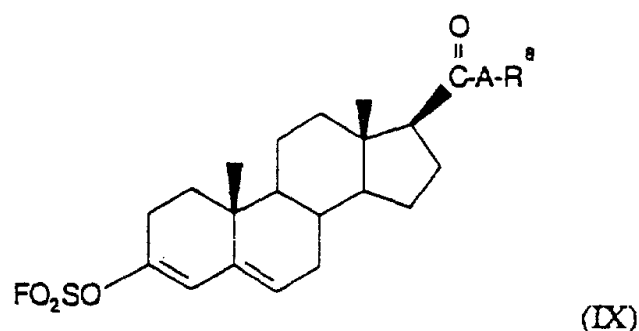
制备式(II)化合物及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂化物和酯的优选方法：



其中A是含有1-12个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烃链，R如上述式(II)中定义，该方法包括将式(VIII)化合物



其中A和 R^8 如式(IV)中定义，与氟磺酸酐和碱优选2,5-叔丁基-3-甲基吡啶在溶剂优选二氯甲烷中反应生成式(IX)化合物：

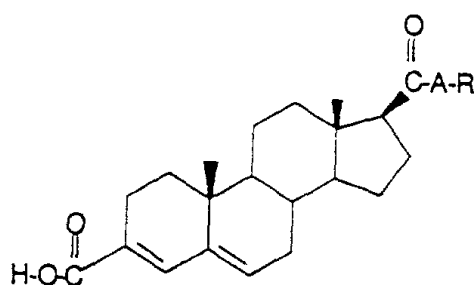


其中A和 R^8 如上所述，接着将所述化合物在合适的偶合试剂优选一氧化碳存在下进行金属催化偶合反应，然后，如果需要的话，进行任选的水解反应，若需要，也可任选将 R^8 转化为R，从而制得式(II)化

合物，然后任选制备药学上可接受的盐，水合物或溶剂化物。

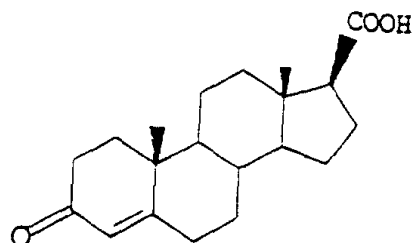
上述式(VIII)化合物的制备是优选用酰基氯如亚硫酰氯首先活化本文所述的式(X)化合物的17位羧酸取代基，或通过与2,2-二硫代吡啶反应生成硫代吡啶基酯，然后用本文所述的格利雅试剂处理。

制备式(II)化合物及其药学上可接受的盐，水合物，溶剂化物和酯的优选方法：

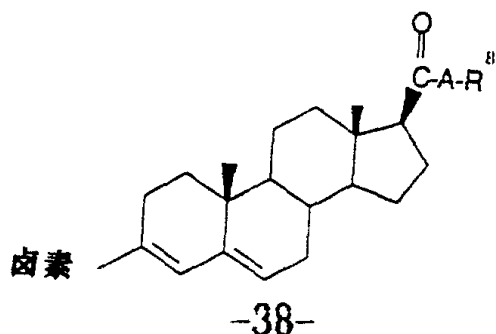


其中A和R如上定义，

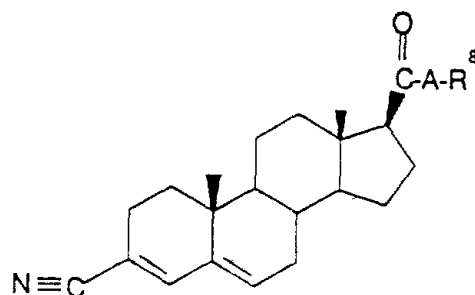
该方法包括在降温下将下式化合物：



在卤代-Vilsmeier试剂和溶剂存在下进行反应，然后用格利雅试剂处理，生成下式化合物：

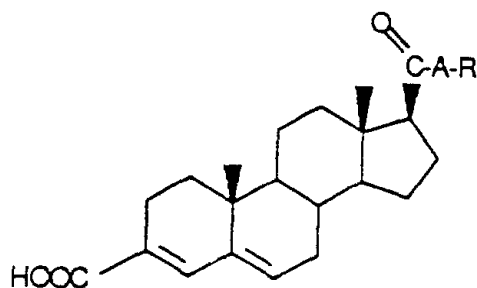


其中A和R⁸如式(IV)中所述, 接着, 在适宜的溶剂中将所述化合物与氰化试剂反应生成下式化合物:



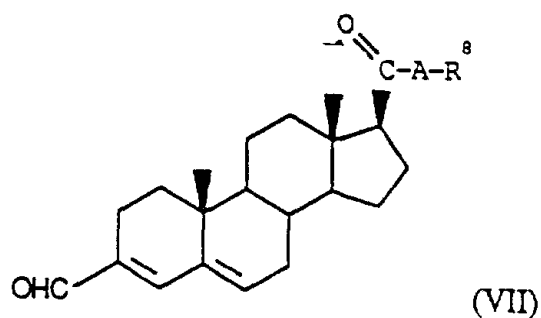
其中A和R⁸如上定义, 接着皂化所述化合物, 若需要可任选将R⁸转化为R, 从而制得式(II)化合物, 然后任选制得药学上可接受的盐, 水合物或溶剂化物。

制备下式化合物及其药物上可接受的盐, 水合物, 溶剂化物和酯的方法:



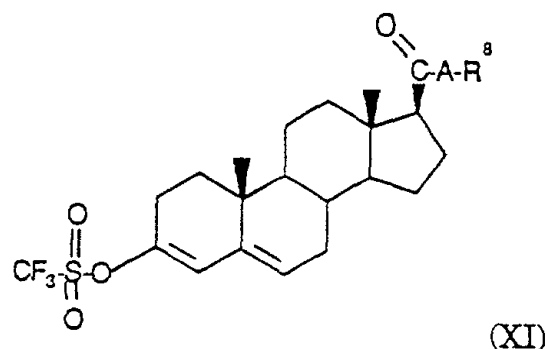
该方法包括:

(i) 氧化式(VII)化合物



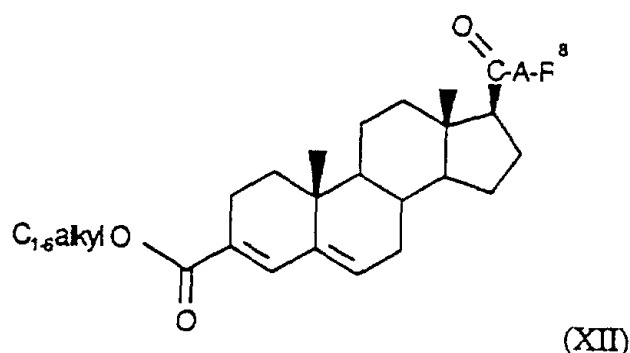
其中A和R⁸如式(IV)中定义,

(ii) 将式(XI)化合物



其中A和R⁸如上所述, 在合适的偶合试剂优选一氧化碳存在下进行金属催化偶合反应, 接着, 如果需要的话, 进行任选的水解反应,

(iii) 水解式(XII)化合物:



其中A和R⁸如上所述,

并且如果需要的话, 可任选将R⁸转化为R, 然后任选制得其药学上可接受的盐, 水合物或溶剂化物。

由于本发明的药物活性化合物抑制甾类5- α -还原酶活性, 因此它们在治疗通过降低DHT活性能产生所需治疗效果的疾病和病症中具有治疗功效。这些疾病和病症包括普通粉刺, 皮脂溢, 女性多毛症, 男式秃发, 前列腺疾病如良性前列腺肥大和前列腺癌。

在测定抑制人5 α -还原酶的功效中，使用下列方法：

制备用作重组甾类5 α -还原酶同功酶1源的膜颗粒

用Dounce玻璃与玻璃连接的手动均化器(Kontes Glass Co., Vineland, N. J.)，将含有表达重组人甾类5 α -还原酶同功酶1的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(Andersson, S., Berman, D. M., Jenkins, E. P., 和 Russell, D. W. (1991) Nature 354, 159-161)在20mM磷酸钾，pH6.5，含有0.33M蔗糖，1mM二硫苏糖醇和50 μ M NADPH的缓冲液(缓冲液A)中均化。通过离心分离(100,000 $\times$ g 4 $^{\circ}$ C下60分钟)分出膜颗粒，再悬浮于20mM磷酸钾，pH6.5，含有20%甘油，1mM二硫苏糖醇和50 μ M NADPH的缓冲液(缓冲液B)中，将悬浮的颗粒溶液在-80 $^{\circ}$ C下贮存。

制备用作甾类5 α -还原酶同功酶2源的前列腺膜颗粒

融化冷冻的人前列腺并切成小块(Brinkmann Polytron Sybron Corp., Westbury, New York)。用Sonifier (Branson Sonic Power Co.)超声处理溶液3至5分钟，接着在Dounce手动均化器中手动均化。由不同的速度在600或是1000 $\times$ g 20分钟，140,000 $\times$ g 60分钟，4 $^{\circ}$ C下离心分离得到前列腺颗粒。将由140,000 $\times$ g离心分离得到的颗粒用5至10倍组织体积的上述缓冲液洗涤，并以140,000 $\times$ g的速度离心分离。所得颗粒再悬浮于缓冲液B中，将颗粒悬浮液在-80 $^{\circ}$ C下贮存。

制备用作重组甾类5 α -还原酶同功酶2源的膜颗粒

用Dounce手动均化器，将含有表达重组人甾类5 α -还原酶同功酶2的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞在20mM磷酸钾，pH6.5，含有0.33M蔗糖，1mM二硫苏糖醇和50 μ M NADPH的缓冲液(缓冲液A)中均化。通过离心分离(100,000 $\times$ g 4 $^{\circ}$ C下60分钟)分出含有重组人酶的膜颗

粒，再悬浮于20mM磷酸钾，pH6.5，含有20%甘油，1mM二硫苏糖醇和50 μ M NADPH的缓冲液(缓冲液B)中。将悬浮的颗粒溶液在-80℃下贮存直至使用。

酶活性和抑制剂功效的试验

将定量的 [14 C] 睾酮 (50至55mCi/mmol) 的乙醇液和可变量的有效抑制剂的乙醇液装入试管中并在真空下浓缩至干。向每一试管中加入缓冲液，10 μ l (重组同功酶1或重组同功酶2) 或20 μ l (由人前列腺组织得到的同功酶2) 的10mM NADPH液和等份量的甾类5 α -还原酶抑制剂直至最终体积为0.5ml。人甾类5 α -还原酶同功酶1的试验是用被表达在CHO细胞中的重组蛋白的50mM磷酸盐缓冲液pH7.5的试样进行的，而同功酶2的试验是用前列腺颗粒悬浮液和/或被表达在CHO细胞中的重组蛋白的50mM柠檬酸盐缓冲液pH5.0进行的。

将溶液在37℃下培养20或30分钟后，通过加入4ml乙酸乙酯和0.25 μ mol作为载体的睾酮，5 α -二氢睾酮，雄甾烷二醇和雄甾烷二酮之一使反应停止。将有机层移至第二支试管中，在Speed Vac中蒸发至干。然后将残余物溶于40 μ l氯仿中，接着点在20×20cm预先划槽的硅胶TLC板(Si 250F-PA, Baker Chemical)上的各槽中，并用丙酮:氯仿(1:9)展开两次。用BIOSCAN Imaging Scanner (Bioscan Inc., Washington, D. C.) 测定底物和产物带的放射化学含量。计算转化为产物的回收的放射标记的百分数，由此确定酶的活性。所有培养均在消耗不多于20%底物(睾酮)下进行。

通过酶活性的倒数(1/速度)对抑制剂浓度变量作图，将试验所得数据用计算机拟合成线性函数；通过Dixon分析(Dixon, M. 1953)确定视抑制常数(K_i , app)。

用已知方法 (Levy, M. (1989), Biochemistry, 29: 2815-2824) 计算抑制常数 (Ki) 的值。

本发明范围的药物活性化合物用于抑制需要如此治疗的哺乳动物包括人。

本发明范围的化合物经试验表明对同功酶1其活性为85Ki (nM) 至2Ki (nM)，对同功酶2其活性为7Ki (nM) 至0.2Ki (nM)。在本发明的化合物和用于本发明的药物组合物和本发明方法的化合物中，特别优选的化合物是17 β -(苯丙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(环己基乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(2-环己基-1-氧代乙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(3-甲基-3-苯基-1-氧代丁基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(3-(4-羟苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸，17 β -(4-氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸和17 β -(2,6-二氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

本发明的药物活性化合物可配制成合适的剂型如胶囊剂，片剂或注射制剂。可使用固体或液体药物载体，固体载体包括淀粉，乳糖，硫酸钙二水合物，白土，蔗糖，滑石粉，明胶、琼脂，果胶，阿拉伯胶，硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体包括糖浆，花生油，橄榄油，盐水和水。类似地，载体或稀释剂可包括任何延长释放的物质，如单独或与蜡一起使用的甘油-硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。固体载体的量可较大地变化，但是优选大约25mg至大约1g/剂量单

位。当使用液体载体时，制剂可采用下列剂型：糖浆剂，酏剂，乳剂，软明胶胶囊，无菌注射液和安瓿，或含水或不含水的液体悬浮液。

药物制剂可按药剂师的常规方法制备，包括对于片剂当需要时进行混合、造粒和压制，或适当时进行混合，填充和溶解成份，得到所需的口服或肠胃外给药产品。

在上述药物剂量单位中的本发明药物活性化合物的剂量是有效的，无毒量的，优选的剂量范围是0.01-1000mg/kg活性化合物，优选0.1-100mg/kg。当治疗需要甾类5- α -还原酶抑制作用的病人时，选定的剂量优选每天口服或肠胃外给药1-6次。优选的肠胃外给药形式包括表面的，直肠的，通过注射和连续灌输而经皮下的给药形式。人服用的口服剂量单位优选含有0.1至500mg活性化合物。优选使用低剂量的口服给药。然而，当对病人来说是安全和方便时，也可使用高剂量的肠胃外给药。

本发明的抑制哺乳动物包括人的甾类5- α -还原酶活性的方法，包括给需要如此抑制的患者施用抑制甾类5- α -还原酶为有效量的本发明的药物活性化合物。

本发明还提供了式(I)化合物或式(V)化合物在制备用于抑制甾类5- α -还原酶的药物中的用途。

本发明也提供了用于治疗良性前列腺肥大的药物组合物，它包括式(I)化合物或式(V)化合物和药物上可接受的载体。

本发明也提供了用于治疗前列腺癌的药物组合物，它包括式(I)化合物或式(V)化合物和药物上可接受的载体。

本发明还提供了制备含有药物上可接受的载体或稀释剂和式(I)

化合物或式(V)化合物的药物组合物的方法，该方法包括将式(I)化合物或式(V)化合物与药物上可接受的载体或稀释剂混合。

当本发明化合物按本发明给药时，未发现不可接受的毒性作用。

此外，本发明的药物活性化合物可与其他活性成份共同给药，如已知用于治疗普通粉刺，此脂溢，女性多毛症，男式秃发，良性前列腺肥大或前列腺癌病症的其他化合物，或当与5- α -还原酶抑制剂结合使用时已知具有功效的化合物。特别优选的是本文公开的5- α -还原酶抑制剂与用于治疗男式秃发的长压定共同给药，特别优选的是本文公开的5- α -还原酶抑制剂与用于治疗良性前列腺肥大的 α -受体拮抗剂共同给药，优选的是本文公开的5- α -还原酶抑制剂与用于治疗良性前列腺肥大的芳香酶抑制剂共同给药，优选的是本文公开的5- α -还原酶抑制剂与用于治疗良性前列腺肥大的 α -受体拮抗剂和芳香酶抑制剂共同给药。

无需进一步详细描述，相信本领域技术人员使用前面所描述的内容可最大程度地利用本发明，因此下列实施例仅用于说明本发明而不是对本发明范围的任何限制。

实施例1-对应于流程I

17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

(i) 17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3-溴-3,5-二烯

氮气氛下，向烧瓶中加入100ml二氯甲烷和6.12ml (2.5摩尔当量) 二甲基甲酰胺。将溶液冷却至0-5°C，用6.9ml (2.5摩尔当量) 草酰氯处理同时保持温度为0-10°C。生成白色沉淀，搅拌1小时后，将

50.1g (19.6摩尔当量)的溴化氢气体鼓泡通入溶液同时保持温度为0-10℃。悬浮液变成澄清无色溶液。通过真空蒸馏使溶液体积减少大约一半,从而使溶液脱气,然后用二氯甲烷使溶液恢复至原体积。重复浓缩/回添步骤,将10.0g (1摩尔当量)雄甾-4-烯-3-酮-17 β -羧酸加到所得的白色悬浮液中,然后将混合物加热至室温并搅拌2小时。将反应混合物倾入含有100ml二氯甲烷和1摩尔当量溴化苯乙基镁的容器中使反应骤冷,同时保持温度为0-10℃。将混合物搅拌30分钟,加入大约100ml水,用硅藻土滤板过滤两相混合物,分出有机相,通过真空蒸馏使体积减少至约原体积的一半,用丙酮使溶液恢复至原体积。重复浓缩/添加步骤两次以上。将所得的丙酮溶液(大约300ml)加热至大约50℃,并用大约100ml水处理使产物沉淀。将悬浮液冷却,过滤分离并干燥得到产物17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3-溴-3,5-二烯。

(ii) 17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3-氰基-3,5-二烯

将搅拌着的17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3-溴-3,5-二烯(50g, 1摩尔当量), 氰化亚铜(11.0g, 1摩尔当量)和二甲基甲酰胺(200ml)的混合物加热回流3.5小时。将反应冷却至90-100℃, 搅拌下倾入100ml浓氨水和200ml水中使反应骤冷, 用25ml二甲基甲酰胺洗涤反应烧瓶, 然后也加到上述骤冷溶液中。所得悬浮液用每份200ml二氯甲烷萃取两次, 用硅藻土滤板过滤有机萃取液。有机相用的三份200ml 50/50v/v浓氨水/水洗涤, 接着用两份200ml水洗涤。真空浓缩有机相至150ml, 然后加入250ml乙醇。真空下再将溶液浓缩至150ml, 加入250ml乙醇。真空浓缩溶液至300ml, 加入30ml水诱导结晶。所得悬浮液在0-5℃下冷却2小时。过滤收集固体产物并在65℃下真空干

燥，得到17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3-甙基-3,5-二烯。

(iii) 17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

将17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3-甙基-3,5-二烯(20.0g, 1摩尔当量), 50% 氢氧化钠水溶液(80ml, 30摩尔当量) 和乙醇(200ml) 的混合物加热回流18小时。反应悬浮液冷却至50℃，然后将其加到搅拌着的6N盐酸(300ml) 和二氯甲烷(200ml) 的混合物中。水相的最终pH为1.5-2.0。分离有机相并用250ml二氯甲烷再萃取水相。合并的有机相与2g脱色炭搅拌1小时，然后用硅藻土滤板过滤。真空浓缩有机相至120ml，加入200ml乙酸乙酯。将悬浮液再真空浓缩至120ml，加入200ml乙酸乙酯。将所得悬浮液再真空浓缩至最终体积120ml，并加热回流2小时。悬浮液在0-5℃下冷却两小时并过滤。65℃下真空干燥固体产物得到17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

实施例2-对应于流程II

17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

(i) 3-(三氟甲磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸

将雄甾-4-烯-3-酮-17 β -羧酸(8.0g, 25mmol), 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(16.6g; 62mmol) 和三氟甲磺酸酐(11ml, 66mmol) 的二氯甲烷溶液在5℃下搅拌20小时。蒸发有机溶剂并将残余物溶于四氢呋喃水(99.5 : 0.5) 和4-二甲基氨基吡啶(9.0g) 中，然后用盐酸酸化，接着进行常规处理得到13g标题化合物(产率92%)，MP 182℃。

(ii) S-(2-吡啶基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -硫代羧酸酯

将3-(三氟甲磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸(6.2g,

14.9mmol), 三苯基膦(9.92g, 38mmol)和2,2'-二吡啶基二硫化物(8.68g, 39.5mmol)的CH₂Cl₂(50ml)溶液在氮气氛下搅拌20小时。浓缩反应混合物,将残余物直接通过硅胶,蒸发合适的组份得到4.0g标题化合物(50%产率)。MP120-122°C。

(iii) 17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-三氟甲磺酸酯

在大约-50°C下,向S-(2-吡啶基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17β-硫代羧酸酯(0.3g; 0.56mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中加入溴化苯乙基镁(1.6mmol)。将反应混合物加热至大约-10°C,用饱和氯化铵水溶液稀释,常规处理后,接着用柱色法分离,得到166mg标题化合物(产率60%),MP98-99°C。

(iv) 17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

将17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-三氟甲磺酸酯(0.125g; 0.23mmol), 乙酸钾(0.130g, 1.32mmol)和双(三苯基膦)二乙酸钯(II)(0.015g, 0.02mmol)的DMF(3ml)混合物用一氧化碳吹洗2分钟,并在CO气氛,60°下搅拌2小时。反应混合物用水稀释;用0.5N HCl酸化并用乙酸乙酯萃取,将乙酸乙酯萃取液用水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残余物进行硅胶柱色谱纯化,用己烷:乙酸乙酯:乙酸70:30:1洗脱,所得固体由乙腈中重结晶,得到17mg(17%)白色固体,MP218-220°C。

实施例3-对应于流程II

17β-(4-氟苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

按照实施例2(i-iv)的方法,用溴化4-氟苯乙基镁代替步骤iii中的溴化苯乙基镁,制得标题化合物。

实施例4-对应于流程II

17 β -(苯丙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

按照实施例2(i-iv)的方法，用溴化苯丙基镁代替步骤iii中的溴化苯乙基镁，制得标题化合物。MP 208-210°C。

实施例5-对应于流程II

17 β -(苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

按照实施例2(i-iv)的方法，用氯化苄基镁代替步骤iii中的溴化苯乙基镁，制得标题化合物。MP 258°C。

实施例6-对应于流程II

17 β -(环己基乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

按照实施例2(i-iv)的方法，用溴化环己基乙基镁代替步骤iii中的溴化苯乙基镁，制得标题化合物。MP 247°C。

实施例7-对应于流程III

17 β -(2,6-二氟苄基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

按照实施例10(i-V)的方法，用溴化2,6-二氟苄基镁代替步骤iii中的溴化4,4,4-三氟丁基镁，制得标题化合物。

实施例8-对应于流程II

17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

(i) 3-(氟磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸

将雄甾-4-烯-3-酮-17 β -羧酸，2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶和氟

磺酸酐的二氯甲烷溶液在5℃下搅拌20小时，反应混合物用盐酸和水洗涤。浓缩有机相，将所得残余物用柱色谱纯化得到标题化合物。

(ii) S-(2-吡啶基)-3-(氟磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17β-硫代羧酸酯。

将3-(氟磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17β-羧酸，三苯基磷和2,2'-二吡啶基二硫化物的甲苯溶液在氮气氛下搅拌20小时。浓缩反应混合物，并将残余物直接通过硅胶，蒸发合适的组份得到标题化合物。

(iii) 17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-氟磺酸酯

在大约-50℃下，向S-(2-吡啶基)-3-(氟磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17β-硫代羧酸酯的四氢呋喃溶液中加入溴化苯乙基镁。将反应混合物加热至大约-10℃，并用饱和氯化铵水溶液稀释。常规处理后，接着柱色谱分离，得到标题化合物。

(iv) 17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸甲酯

将17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-氟磺酸酯，三苯基磷，乙酸钨II，三乙胺，甲醇和二甲基甲酰胺的溶液在一氧化碳气氛下剧烈搅拌20小时。常规处理后，接着用柱色谱分离，得到标题化合物。

(v) 17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

将17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸甲酯，K₂CO₃，水和甲醇的混合物加热大约5小时，酸化后，接着进行常规处理，得到标题化合物。

实施例9-对应于流程II

17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

(i) 3-(氟磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸

按照实施例8(i)的方法制备标题化合物。

(ii) 3-氰基-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸

将3-(氟磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸的二甲基甲酰胺溶液在回流下用过量的氰化亚铜处理。反应溶液倾入氨水中使其骤冷，并过滤。将滤出的固体溶于二氯甲烷/盐酸水溶液。常规处理后。用柱色谱分离，得到标题化合物。

(iii) S-(2-吡啶基)-3-氰基-雄甾-3,5-二烯-17 β -硫代羧酸酯

按照实施例2(ii)的方法，用实施例9(ii)制备的3-氰基-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸代替3-(三氟甲磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -羧酸，制得标题化合物。

(iv) 3-氰基-17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯

按照实施例2(iii)的方法，用实施例9(iii)制备的S-(2-吡啶基)-3-氰基-雄甾-3,5-二烯-17 β -硫代羧酸酯代替S-(2-吡啶基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -硫代羧酸酯，制得标题化合物。

(V) 17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

将3-氰基-17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯，过量的氯化钠和乙醇的混合物加热回流。所得混合物用盐酸水溶液处理，用二氯甲烷萃取，常规处理后，用柱色谱分离，得到标题化合物。

实施例10-对应于流程III

17 β -(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

(i) 17 β -氰基-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸甲酯

将磷酰氯(40ml, 429mmol) 加到(17 β)-17-N-叔丁基甲酰氨基雄甾-3,5-二烯-3-羧酸(15.5g, 39mmol)的苯(500ml)溶液中, 并加热回流。12小时后, 反应用MeOH(10ml)处理, 然后用NaHCO₃水溶液处理, 用CH₂Cl₂萃取, 干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩, 色谱纯化(硅胶, 20%EtOAc/己烷), 重结晶(EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为黄色固体。

(ii) 17 β -甲醛基-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇

在室温下, 将氢化二异丁基铝(1.0M甲苯液, 60ml, 60mmol)加到(17 β)-17-氰基-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸甲酯(10g, 29mmol)的甲苯(200ml)溶液中, 3.5小时后, 用H₂SO₄(700ml)水溶液骤冷反应, 并搅拌2小时。有机层用盐水、水萃取, 然后干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩并色谱纯化(20% EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为黄色固体。

(iii) 17 β -(5,5,5-三氟-1-羟戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇

在0℃下, 将溴化4,4,4-三氟丁基镁(0.25M的THF液, 4.0ml, 1.0mmol)加到(17 β)-17-甲醛基-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇(50mg, 0.16mmol)的THF溶液中, 0.5小时后, 用氯化铵水溶液使反应骤冷。水层用EtOAc萃取, 将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩并色谱纯化(硅胶, 20% EtOAc), 得到标题化合物。

(iv) 17 β -(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醛

在室温下, 将四丙基铵过钨酸盐(10mg, 0.028mmol)加到(17 β)-17-(5,5,5-三氟-1-羟戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇(65mg,

0.15mmol) 和 4-甲基吗啉 N-氧化物 (80mg, 0.68mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.0ml) 溶液中。1 小时后，将反应混合物用快速色谱纯化 (硅胶，20% EtOAc/80% 己烷)，得到标题化合物。

(v) 17 β -(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

在室温下，将亚氯酸钠 (53mg, 0.6mmol) 加到 17 β -(5,5,5-三氟-1-氧代戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醛 (50mg, 0.12mmol)，磷酸钠-元-水合物 (140mg, 1.18mmol) 在 2-甲基-2-丁烯的 THF (2.0M, 3.0ml) 溶液， H_2O (0.5ml) 和叔丁醇 (0.5ml) 中的混合物中。6 小时后，加入乙酸 (3.0ml)，然后水层用 EtOAc (10ml) 萃取，将合并的有机萃取液干燥 (MgSO_4)，过滤，浓缩，快速色谱纯化 (硅胶，1% AcOH/19% EtOAc/80% 己烷) 得到标题化合物，为白色蜡状固体。ESMS m/e 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 11-对应于流程 III

17 β -(2-环己基-1-氧代乙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

i) 17 β -(2-环己基-1-氧代乙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

按照实施例 10 (i)-(V) 的方法，只是用溴化环己基甲基镁代替步骤 iii 中的溴化 4,4,4-三氟丁基镁，制得标题化合物，为白色固体，MP 257°C 分解，MS (DCI/ NH_3) m/e 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 12-对应于流程 III

17 β -(3-甲基-3-苯基-1-氧代丁基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

i) 17 β -(3-甲基-3-苯基-1-氧代丁基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

按照实施例 10 (i)-(V) 的方法，只是用溴化 2-甲基-2-苯基丙基

镁代替步骤iii中的溴化4,4,4,-三氟丁基镁,制得标题化合物,为白色固体,MP192°C分解,MS(DCI/NH₃)m/e 461 [M+H]⁺。

实施例13-对应于流程III

17β-(3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

i) 17β-(3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

按照实施例10(i)-(V)的方法,只是用氯化(4-甲氧基苯基)乙基镁代替步骤iii中的溴化4,4,4,-三氟丁基镁,制得标题化合物,为白色固体,MS(DCI/NH₃)m/e 463 [M+H]⁺。

实施例14-实施例13的官能团互换

17β-(3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

在0°C下,将三溴化硼(0.4ml,0.4mmol,1.0M的CH₂Cl₂液)滴加到17β-(3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸(60mg,0.129mmol)的CH₂Cl₂(2.0ml)溶液中,并搅拌0.5小时,然后加热至室温,再搅拌2.5小时。用0.5N HCl(5.0ml)使反应骤冷,然后用CH₂Cl₂(2×10ml)萃取。将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄),过滤,真空浓缩,色谱纯化(硅胶,1% Ac OH/19% EtOAc/80%己烷),得到标题化合物,为黄色固体,MS(DCI / NH₃)m/e 449 [M+H]⁺。

实施例15-对应于一般方法A

17α-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

向250ml三颈园底烧瓶中加入17β-(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸和过量的氢氧化钠。然后向烧瓶中加入作为溶剂的二甲亚

矾，将混合物加热回流3小时。常规处理后，通过制备型HPLC分离，得到标题化合物。

实施例16

17 β -[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-3,5-雄甾二烯-3-羧酸

(i) S-(2-吡啶基)-雄甾-4-烯-3-酮-17 β -硫代羧酸酯

将3-氧代-4-雄甾烯-17 β -羧酸(0.95g, 3mmol)，三苯基膦(1.6g, 6mmol)，2,2'-二吡啶基二硫化物(1.32g, 6mmol)和甲苯(250ml)的混合物在氮气氛、室温下搅拌过夜。真空浓缩所得的均相溶液，并色谱纯化(硅胶，30% EtOAc的己烷液)，得到0.87g(71%)白色固体。

(ii) 17 β -[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-雄甾-4-烯-3-酮

在-78°C下，将溴化对氟苯乙基镁(5mmol的10ml THF液)缓慢地加到S-(2-吡啶基)-1-雄甾-4-烯-3-酮-17 β -硫代羧酸酯(1.2g, 3mmol)的THF(30ml)溶液中，30分钟后，用饱和的NH₄Cl使混合物骤冷，并用EtOAc萃取。将有机萃取液用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，真空浓缩并色谱纯化(硅胶15% EtOAc的己烷液→20% EtOAc的己烷液)，得到油状物0.78g(62%)。

(iii) 17 β -[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-雄甾-3,5-二烯-3-磺酸三氟甲酯

向17 β -[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-雄甾-4-烯-3-酮(0.77g, 1.8mmol)和2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(0.51g, 2.5mmol)的CH₂Cl₂(20ml)溶液中缓慢加入三氟甲磺酸酐(0.75g, 2.7mmol)。在室温下搅拌2小时后，反应混合物用稀释的HCl，水稀释的NaHCO₃，盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，真空浓缩，色谱纯化(硅胶，己烷5%

→EtOAc的己烷液), 得到0.44g白色固体(产率44%)。

(iv) 17 β -[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-3,5-雄甾二烯-3-羧酸

将17 β -[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-雄甾-3,5-二烯-3-磺酸三氟甲酯(0.28g, 0.5mmol), 乙酸钨(II)(5.6mg, 0.025mmol), 三苯基膦(13mg, 0.05mmol), 乙酸钾(0.19g, 2mmol)和DMF(6ml)的混合物在60°C, CO气氛下加热2.5小时。将冷却的混合物用冰水稀释, 用稀HCl酸化并用CH₂Cl₂萃取。有机萃取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 色谱纯化(硅胶, 1% AcOH/19% EtOAc/80%己烷)。从甲醇-丙酮中重结晶, 得到标题化合物0.12g(53%)。mp220-220°C。元素分析C₂₉H₃₅FO₃ 0.25H₂O(455.1)

	计算值	实测值
C	76.54	76.61
H	7.86	7.88

MS(DCI/NH₃) m/e 451 [M+H]⁺。

实施例17

17 β -[1(R)-羟基-3-苯基丙基]-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸和
17 β -[1(S)-羟基-3-苯基丙基]-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

(i) 将按照实施例2(i-iv)方法制备的17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸(50mg的10ml MeOH和1ml H₂O溶液)的溶液用2当量的LiBH₄处理。混合物加热至40°C并搅拌过夜。加入EtOAc并将混合物过滤, 干燥并浓缩, 色谱纯化(硅胶, 用30%EtOAc的己烷液, 0.5%HOAc洗脱), 得到未确定C-20立体化学的标题化合物。

(ii) 用本领域技术人员容易获得的和已知的分离方法, 得到纯的(R)

和(S)形式。

实施例18

按下表1所示的比例，将所列各成份通过过筛，混合，装填至硬明胶胶囊中，制得服用式I化合物的口服剂型：

表 I

成 份	量
17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸	50mg
硬脂酸镁	5mg
乳糖	75mg

实施例19

将下表II所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和式(I)化合物按所示比例与10%明胶溶液混合并造粒。将湿颗粒过筛、干燥，与淀粉，滑石粉和硬脂酸混合，然后过筛并压制成片剂。

表 II

成 份	量
17 β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸	100mg
硫酸钙二水合物	150mg
蔗糖	20mg
淀粉	10mg
滑石粉	5mg
硬脂酸	3mg

实施例20

将75mg 17β -(苯乙基羰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸溶于25ml 常规盐水中制得注射制剂。

尽管上面说明了本发明的优选实施方案，但应当理解：本发明不应被限制于在此公开的精确说明书，并且保留以后对下列权利要求范围作任何改变的权利。