



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93121434.3

[51]Int.Cl⁵

C07J 3/00

[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 姜建成

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 17 α 和17 β 取代的酰基-3-羧基3,5-二烯
甾族化合物

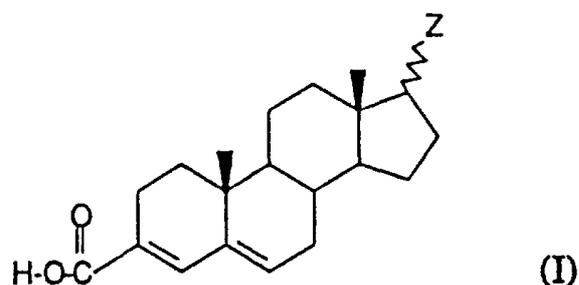
[57]摘要

本发明涉及 17 α 和 17 β -取代的酰基-3-羧基-3,5-二烯类似物的甾类合成化合物、含有这些化合物的药物组合物和使用这些化合物来抑制甾类 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方

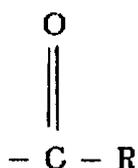
权利要求书

CPCH 9361444

1. 下式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：



式中 Z 是 α 和 β

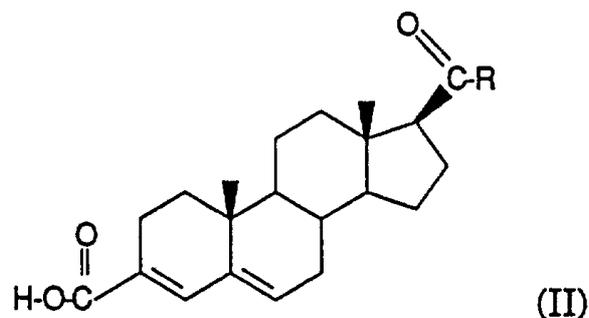


其中 R 是取代的环烷基或取代的芳基，其中

a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的、不饱和或饱和的单环或多环 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ 的环烷基；和

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ 的芳基，条件是，当 C 是 3 时，芳环含有至少两个杂原子，当 C 是 4 时，芳环含有至少一个杂原子。

2. 权利要求 1 的下式化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：



式中 R 是取代的环烷基或取代的芳基，其中

a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的、不饱和或饱和的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 的环烷基；和

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 的芳基，条件是，当 C 是 3 时，芳环含有至少两个杂原子，当 C 是 4 时，芳环含有至少一个杂原子。

3. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物或酯，其中 R 是

a) 用一个或多个卤素取代的 $C_3 - C_6$ 非芳族的、不饱和或饱和的环烷基；或

b) 用一个或多个卤素取代的 $C_6 - C_{12}$ 芳基。

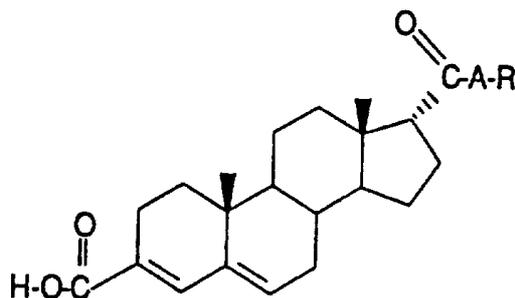
4. 权利要求 3 的化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯，其中 R 是

a) 用一个或多个卤素取代的 C_6 芳基。

5. 权利要求 4 的化合物，其为 $17\beta - (4 - \text{氟苯甲酰基}) -$

雄甾-3, 5-二烯-3-羧酸及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯。

6. 权利要求 1 的下式化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：

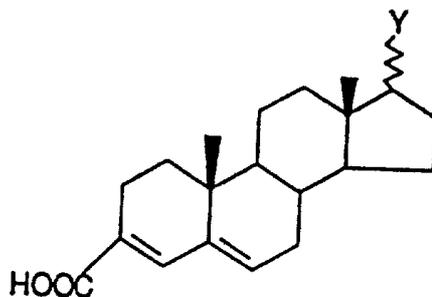


式中 R 是取代的环烷基或取代的芳基，其中

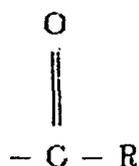
a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的、不饱和或饱和的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 的环烷基；和

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 的芳基，条件是，当 C 是 3 时，芳环含有至少两个杂原子，当 C 是 4 时，芳环含有至少一个杂原子。

7. 下式的化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：



式中 Y 是 α 或 β



其中 R 是取代的环烷基或取代的芳基，其中

a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的、不饱和或饱和的单环或多环 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ 的环烷基；和

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ 的芳基，条件是，当 C 是 3 时，芳环含有至少两个杂原子，当 C 是 4 时，芳环含有至少一个杂原子。

8. 权利要求 7 的化合物，其中 Y 取代基位于 β 位。

9. 权利要求 7 的化合物，其中 Y 取代基位于 α 位。

10. 根据权利要求 1 的化合物，其实际上是参见任一实施例的上文所定义的化合物。

11. 药物组合物，其包括根据权利要求 1 至 9 的任一化合物和药物上可接受的载体。

12. 根据权利要求 1 至 9 的任一化合物，其用于治疗。

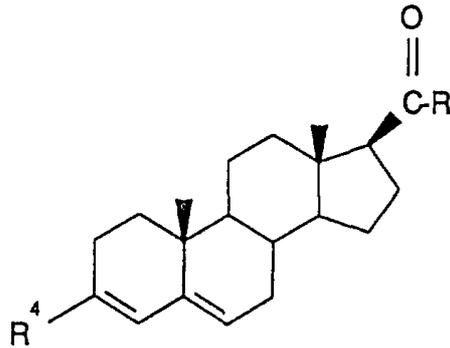
13. 根据权利要求 1 至 9 的任一化合物用于制备用作甾类 5- α -还原酶抑制剂的药物。

14. 根据权利要求 1 至 9 的任一化合物，用于制备用于治疗减小前列腺大小的药物。

15. 根据权利要求 1 至 9 的任一化合物，用于制备用于治疗前

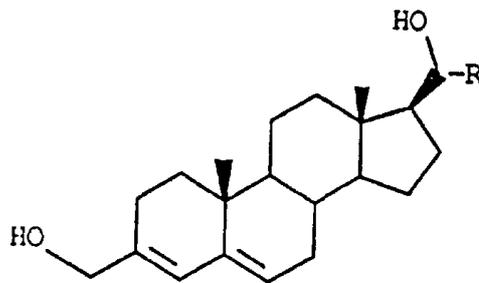
列腺癌的药物。

16. 下式的化合物：



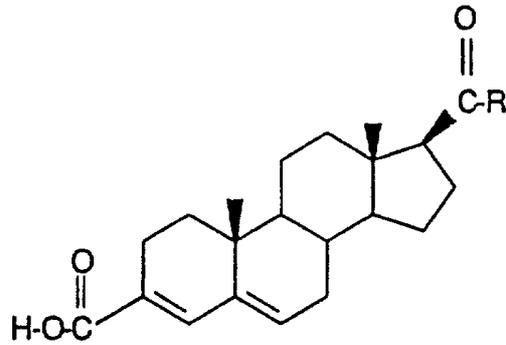
其中 R 如权利要求 1 中所定义；和 R⁴ 是氟磺酰氧基、卤素、氰基或 -CHO。

17. 下式的化合物



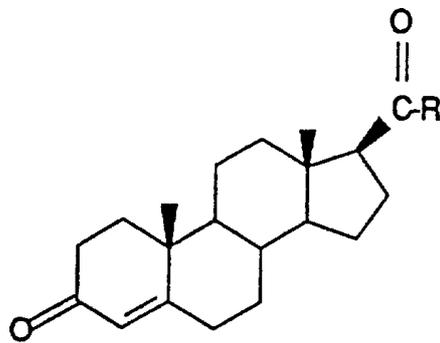
其中 R 如权利要求 1 中所定义。

18. 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，



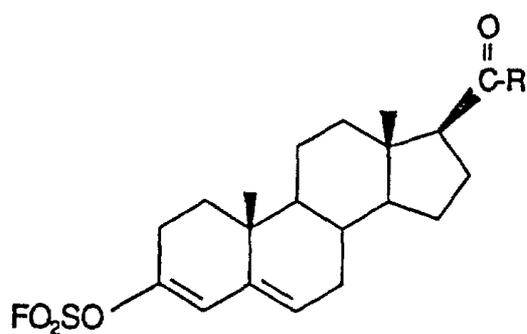
其中 R 如权利要求 1 中所定义，

该方法包括下式化合物



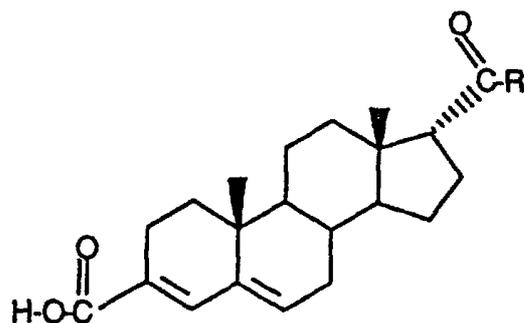
式中 R 如上所定义，

在溶剂优选二氯甲烷中与氟代碳酸酐和碱优选 2, 5 - 二叔丁基 - 3 - 甲基吡啶反应，以形成下式化合物



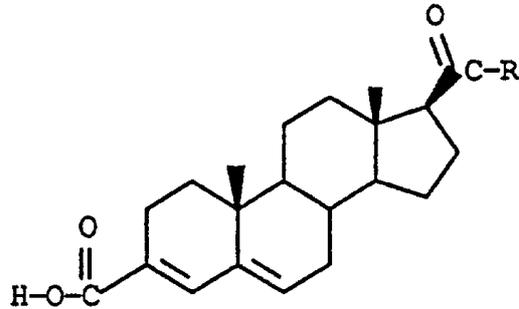
式中 R 如上所定义，接着在适合的偶合剂优选一氧化碳存在下，所说的化合物在金属催化偶合反应中进行反应，随后，如果适合的话，任意进行水解反应，而此后可任意形成其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

19. 制备下式化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯方法，



式中 R 如权利要求 1 中所定义，

该方法包括差向异构化下式 (II) 化合物



式中 R 如上所定义，

而此后可任意形成其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

20. 制备含有药物上可接受的载体或稀释剂和有效量的权利要求 1 中所述的式 (1) 化合物及其药物上可接受的盐、水合物溶剂化物和酯的药物组合物的方法，该方法包括使式 (1) 化合物与药物上可接受的载体或稀释剂结合在一起。

21. 根据权利要求 1 至 9 的任一化合物 在制备用于抑制甾类 5 - α - 还原酶的药物上的应用。

22. 抑制哺乳动物的甾类 5 - α - 还原酶的方法，该方法包括对需要这种抑制的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 至 9 的任一化合物。

23. 权利要求 1 至 9 的任一化合物和作为活性治疗物质的 α - 受体拮抗剂化合物的用途，所说的用途包括单独依次地或同时施用权利要求 1 至 9 的任一化合物和 α - 受体拮抗剂化合物。

24. 权利要求 1 至 9 的任一化合物和 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，所说的用途包括单独依次或同时施用权利要求 1 至 9 的任一化合物和 α - 受体拮抗剂化合

物。

25. 权利要求1至9的任一化合物和作为活性治疗物质的长压定的用途，所说的用途包括单独依次或同时施用权利要求1至9的任一化合物和长压定。

26. 权利要求1至9的任一化合物和长压定在制备用于治疗男式秃发药物中的用途，所说的用途包括单独依次 或同时施用权利要求1至9的任一化合物和长压定。

17 α 和 17 β 取代的酰基 - 3 - 羧基 3,
5 - 二烯甾族化合物

本发明涉及某些新颖的 17 α 和 17 β 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, 和使用这些化合物抑制甾类 5 - α - 还原酶的方法, 也发明了用于制备这些化合物的新颖的中间体和方案。

称为雄激素的一类甾族激素决定区分男性与女性的身体特征, 在产生雄激素的一些器官中, 睾丸产生这些激素的量最大, 脑中枢主要控制雄激素产生的浓度。当无效的控制引起过量的雄激素产生时, 就会导致许多身体表现和疾病状态。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都与升高的雄激素浓度有关。另外, 雄激素浓度的减少已表现出对前列腺癌具有治疗作用。

睾酮是由睾丸分泌的主要雄激素, 并且是在男性的血浆中基本的雄激素甾族化合物。现在已知的是, 5 - α - 还原雄激素是在某些组织如前列腺和皮脂腺中的活性激素。因此, 在这些组织中但不是在其他组织如肌肉和睾丸中, 循环睾酮作为二羟睾酮 (DHT) 即其 5 - α - 还原类似物的前激素。甾族化合物 5 - α - 还原酶是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐 (NADPH) 依赖酶将睾丸酮转化成 DHT。在男性生长发育中这种酶的重要性是通过在男性假两性体中的遗传甾族化合物 5 - α - 还原酶缺乏的发现而得到显著地说明。Imperato-McGinley,

J. 等人, (1979), J. Steroid Biochem. 11:637-648。

在各种疾病状态中对升高 DHT 浓度的重要性的认识已促进人们作出为合成这种酶抑制剂的许多努力。到目前为止已表明最有效的抑制剂是 3-羧基-雄-3, 5-二烯甾类衍生物。

一些 5- α -还原酶抑制剂在现有技术中是已知的。例如,

1. Bioinorganic Chemistry, 17, PP. 372-376 (1986), 由 B. W. Metcalf 等人描述了通过 3-雄甾烯-3-羧酸抑制人的甾族化合物 5- α -还原酶 (EC 1.3.1.30);

2. Biochemistry (1990) Vol. 29, PP.2815-2824, 由 M. A. Levy 等人描述了在通过 3-雄甾烯-3-羧酸抑制鼠肝甾族化合物 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), 由 D. A. Holt 等人描述的通过不饱和 3-羧酸甾族化合物抑制甾族化合物 5- α -还原酶;

4. J. Steroid Biochem. Vol. 34, NOS. 1-6, PP.571-575 (1989), 由 M. A. Levy 等人描述了在鼠前列腺甾族化合物 5- α -还原酶和 3-羧酸-17 β -取代的甾族化合物之间的作用机理;

5. J. Med. Chem. (1990) Vol. 33, PP.937-942, 由 D. A. Holt 等人描述了环状芳基羧酸的一类新颖的甾族化合物;

6. TIPS (1989.12) Vol. 10, PP.491-495, 由 D. W. Metcalf 等人描述了在良性前列腺增生、男式秃发和粉刺中的甾族化合物 5- α -还原酶的抑制剂的作用; 和

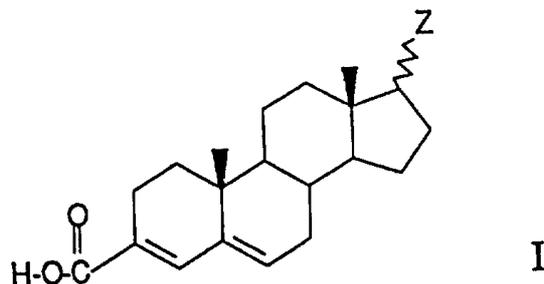
7. EPO Publ. NO. 0289 327, 由 D. A. Holt 等人 (Smithkline Bechmann) 描述了用作 5- α -还原酶抑制剂的甾类 3-羧酸衍生物。

8. EPO Publ.n.NO.0343 954 A3, 由 D.A.Holt 等人 (Smithkline Beckmann) 描述了用作 5- α -还原酶抑制剂的甾类 3-羧酸衍生物。

9. EPO Publ.n. NO.0465 142 A1, 由 G.H.Rasmusson 等人 (Merck & Co. Inc.) 描述了用作 5- α -还原酶抑制剂的甾类 3-羧酸衍生物。

然而, 在上述参考文献中没有一个明确提到, 本发明任何新颖的甾类 17 α -或 17- β 取代的酰基-3-羧酸雄甾-3, 5-二烯化合物可用作有效的睾酮 5- α -还原酶抑制剂。

本发明涉及下述式 I 化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯:



式中 Z 是 α 或 β -C-R, 其中 R 是取代的环烷基或取代的芳基, 其中

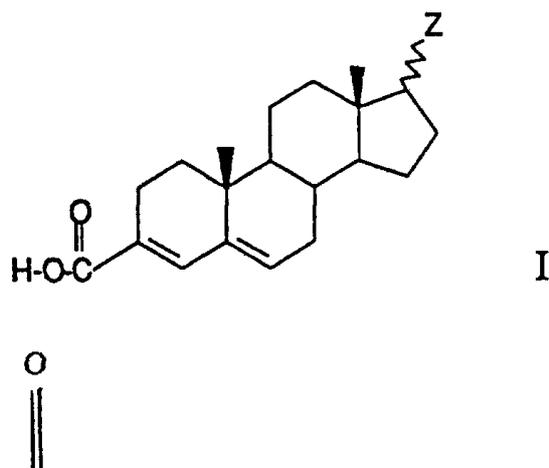
a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的不饱和或饱和的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 的环烷基; 和

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 的芳基, 条件是, 当 C 是 3 时, 芳环

含有至少二个杂原子，当C是4时，芳环含有至少一个杂原子。

本发明也涉及用于抑制哺乳动物包括人的5- α -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5- α -还原酶抑制化合物，本发明有另一方面是提供新颖的中间体和用于制备本发明5- α -还原酶抑制化合物的新方法。在本发明中还包括药物组合物，它包括药物载体和用于本发明方法中的化合物。本发明也包括本发明的5- α -还原酶抑制化合物与另外的活性组分的共同给药的方法。

抑制5- α -还原酶的本发明化合物具有下述式(1)及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：



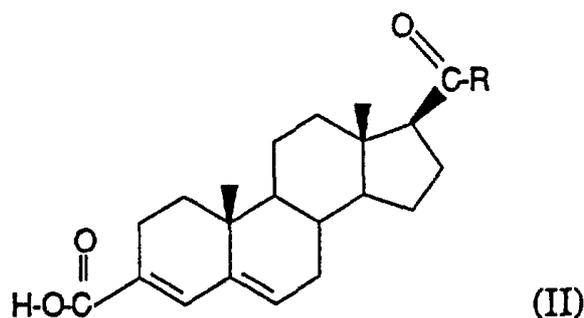
式中Z是 α 或 β -C-R，其中R是取代的环烷基或取代的芳基，其中

a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的、不饱和或饱和的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 环烷基；和

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 芳基，条件是，当C是3时，芳环含

有至少两个杂原子，当 C 是 4 时，芳环含有至少一个杂原子。

在本发明化合物中优选的是具有下述式 (II) 的那些化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯：



R 是取代的环烷基或取代的芳基，其中

a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的、不饱和或饱和的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 的环烷基；和

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 芳基，条件是，当 C 是 3 时，芳环含有至少两个杂原子，当 C 是 4 时，芳环含有至少一个杂原子。

在本发明式 II 化合物中优选的是其中 R 为下述定义的那些化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯，

a) 被一个或多个卤素取代的 $C_3 - C_8$ 非芳族的、不饱和或饱和的环烷基；或

b) 被一个或多个卤素取代的 $C_6 - C_{12}$ 芳基。

在式 II 化合物中较优选的是其中 R 为 a) 被一个或多个卤素取代的 C_6 芳基的那些化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯。

在式II化合物中最优选的是其中卤素为氟的那些化合物及其药上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯。

在式II化合物中最最优选的是：

17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯。

本文中使用的术语“α”遵循标准的化学术语，并且指的是向下连接，即相应的取代基在纸平面以下相连。

本文中使用的术语“β”遵循标准的化学术语，并且指的是向上连接，即相应的取代基在纸的平面以上相连。

本文中使用的C_x-C_y指的是具有X至Y个碳原子的部分。

本文中使用的术语“芳基”（除非另有说明）指的是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环C₃-C₁₂芳基，条件是，当C是3时，芳环含有至少两个杂原子，当C是4时，芳环含有至少一个杂原子。

本文中使用的取代芳基的芳基的实例包括：氟苯基，三氟甲基苯基和二氟苯基。

本文中使用的取代芳基的芳基的优选实例包括：4-氟苯基、4-三氟甲基苯基和3,5-二氟苯基。

本文中使用的术语“C₆-C₁₂芳基”指的是（除非另有说明）苯基、萘基、3,4-亚甲二氧基苯基、吡啶基或联苯基。

本文中使用的术语“C₆芳基”指的是（除非另有说明）苯基。

本文中使用的术语“取代的”指的是（除非另有说明），主化学结构具有一个或多个卤素取代基。

本文中使用的术语“环烷基”指的是（除非另有说明）非芳族的、

不饱和或饱和的单环或多环 $C_3 - C_{12}$ 环烷基。

本文中使用的环烷基和取代环烷基的实例包括：4-氟环己基和2-氟环己基。

本文中使用的术语“杂原子”指的是氧、氮和硫。

本文中使用的术语“卤素”指的是选自溴、碘、氯和氟的取代基。

本文中使用的术语“治疗”和其引申意义指的是预防性治疗或治疗性治疗。

本文中使用的术语“金属催化偶合反应”指的是，在适合的有机溶剂（优选甲苯、二甲亚砜、二氯乙烷、二甲基甲酰胺或 THF）中，在金属催化剂（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）]存在下，使制备的3-氟甲基磺酸酯或3-氟磺酸酯化合物与碱（优选叔胺碱如三乙胺、吡啶或三丁基胺）， $C_1 - C_6$ 醇（当需要酯时）或 $C_1 - C_6$ 羧酸盐（优选为 KOAC）（当需要酸时）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-甲苯基膦或1,1-双（二苯基膦基）二茂铁（dppf）] 反应，在此形成金属配合物，接着加入偶合剂。

本文中使用的术语“偶合剂”指的是能够与所说的金属配合物反应以形成酯或羧酸取代基的化合物。正如本文中所述的那样，一氧化碳是优选的偶合剂，当将其加入金属催化偶合反应时，便产生所需的羧酸基。

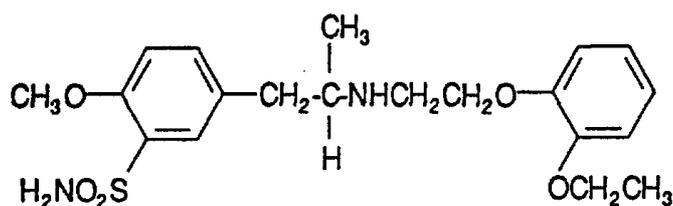
式（1）化合物和式（V）化合物包括在本发明的药物组合物中并用于本发明的方法中。当 $-COOH$ 存在时，可使用药物上可接受的酯，例如甲基、乙基、新戊酰氧基甲基等的酯和现有技术中已知的那些酯，从而改进其溶解性或水解特性；以便用作能持续释放的前体

药物制剂。

本文中使用的术语“ α -受体拮抗剂”指的是已知的一类 α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物，例如描述在Lafferty等人的美国专利4,963,547中，它们被用作治疗血管疾病如糖尿病、心血管疾病、良性前列腺肥大和眼高血压。

用于本发明组合物和方法中的优选的 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-氟-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基噻吩并[4,3,2-ef][3]-苯并吡啶因和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。

本文中使用的术语“amsulosin”指的是下述结构的化合物及其盐、水合物和溶剂化物。

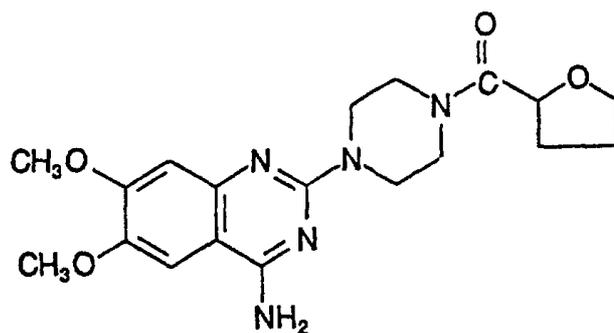


在化学上，amsulosin 被称为 (一) - (R) - 5 - [2 - [[2 - (0 - 乙氧基苯氧基) 乙基] 氨基] 丙基] - 2 - 甲氧基苯磺酰胺。

Amsulosin 被公开在美国专利 4,703,063 并在美国专利 4,987,125 中提出保护，其被用于治疗下尿道机能障碍；

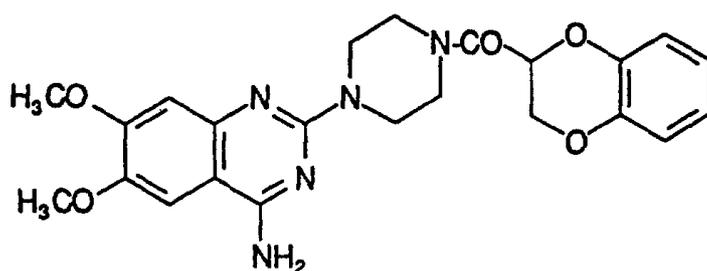
本文中使用的术语“特拉唑嗪”指的是下述结构的化合物及其盐、

水合物和溶剂化物



在化学上，特拉唑嗪被称为 1 - (4 - 氨基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 喹唑啉基) - 4 - [(四氢 - 2 - 呋喃甲酰基) 羰基] 哌嗪。特拉唑嗪被公开在美国专利 4 , 2 5 1 , 5 3 2 中。

本文中使用的术语“多沙唑嗪”指的是下式的化合物及其盐、水合物和溶剂化物。

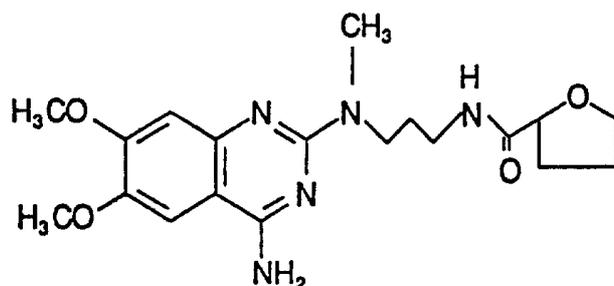


在化学上，多沙唑嗪被称为 1 - (4 - 氨基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 喹唑啉基) - 4 - [(2 , 3 - 二氢 - 1 , 4 - 苯并二噁英 - 2 - 基) 羰基] 哌嗪。

多沙唑嗪被公开在美国专利 4 , 1 8 8 , 3 9 0 中。

本文中使用的术语“alfuzosin”指的是下式的化合物及其盐、

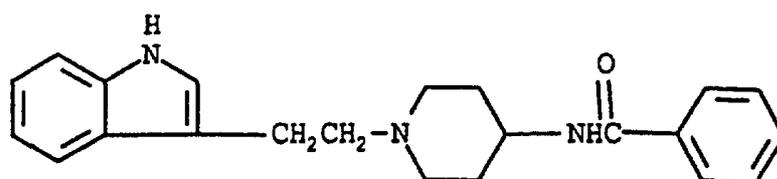
水合物和溶剂化物。



在化学上，alfuzosin 被称为 N - [3 - [(4 - 氨基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 喹啉基) 甲基氨基] 丙基] 四氢 - 2 - 咪喃甲酸胺。

alfuzosin 被公开在美国专利 4 , 3 1 5 , 0 0 7 中。

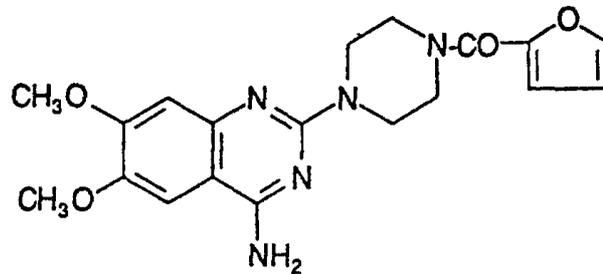
本文中使用的术语“呋喃咪唑”指的是下式的化合物及其盐、水合物和溶剂化物。



在化学上，呋喃咪唑被称为 N - [1 - [2 - (1 H - 咪唑 - 3 - 基) 乙基] - 4 - 哌啶基] 苯甲酰胺。

呋喃咪唑被公开在美国专利 3 , 5 2 7 , 7 6 1 中。

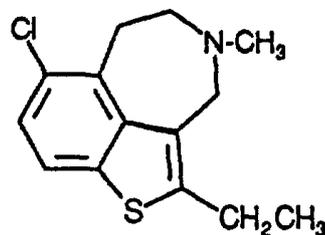
本文中使用的术语“咪唑啉”指的是下式的化合物及其盐、水合物和溶剂化物。



在化学上哌啶嗪被称为 1 - (4 - 氨基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 嘧啶基) - 4 - (2 - 呋喃基羰基) 哌啶。

哌啶嗪被公开在美国专利 3, 5 1 1, 8 3 6 中。

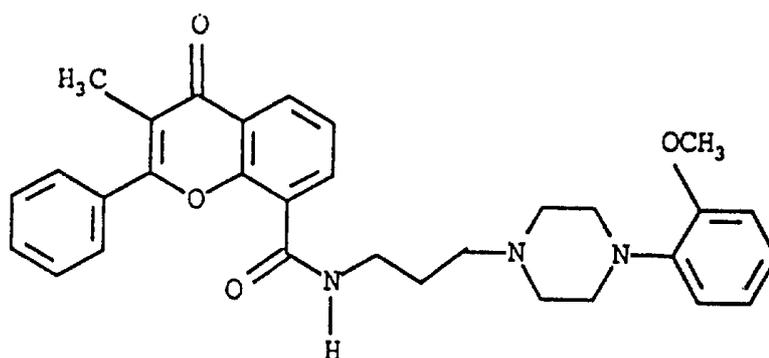
本文中使用的 “ 7 - 氯 - 2 - 乙基 - 3 , 4 , 5 , 6 - 四氢 - 4 - 甲基噻吩并 [4 , 3 , 2 - e f] [3] 苯并吡啶因 ” 指的是下述结构的化合物及其盐、水合物和溶剂化物。



7 - 氯 - 2 - 乙基 - 3 , 4 , 5 , 6 - 四氢 - 4 - 甲基噻吩并 [4 , 3 , 2 - e f] [3] 苯并吡啶因被公开在美国专利 5, 006, 521 中。此外, 作为 α - 肾上腺素能受体拮抗剂而公开于美国专利 5, 0 0 6, 5 2 1 中的所有化合物都是用于本发明的优选的 α - 肾上腺素能受体拮抗剂。

本文中使用的 “ 8 - { 3 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌啶基] 丙基氨基甲酰基 } - 3 - 甲基 - 4 - 氧代 - 2 - 苯基 - 4 H -

1-苯并吡喃”指的是下述结构的化合物及其盐、水合物和溶剂化物。

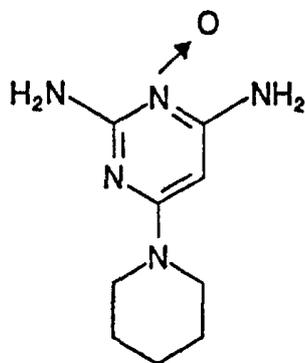


8 - { 3 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基氨基
甲酰基 } - 3 - 甲基 - 4 - 氧代 - 2 - 苯基 - 4 H - 1 - 苯并吡喃
被公开在Leonardi等人(Recordati S.A)的 EPO Publ.NO. 0558245
A1中。

此外，作为 α - 肾上腺素能受体拮抗剂而公开于EPO Publ.No.
0558245 A1中的所有化合物都是用于本发明的优选的 α - 肾上腺素能
受体拮抗剂。

通过使用Lafferty I所述试验，本领域技术人员可容易地测定除
了本文特别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，所有这类化合物都包括在本文使用的术语“ α - 肾上腺
素能受体拮抗剂”的范围之内。

本文中使用的术语“长压定”指的是下式的化合物：



在化学上，长压定被称为 2，4 - 嘧啶二胺 6 - (1 - 哌啶基) - 3 - 氧化物。长压定在 Rogaine[®] 中是活性组分；Rogaine[®] 由 Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan 销售作为用于促进头发生长的表面溶液。

本文中使用的术语“芳香酶抑制剂”指的是防止雄激素转化成雌激素的已知的一类甾族和非甾族化合物，例如其描述在 Gormley 等人的国际公布号 WO 92 / 18132 中。Gormley 等人公开的芳香酶抑制剂当与 5 - α - 还原酶抑制剂结合使用时，可用于治疗良性前列腺增生。

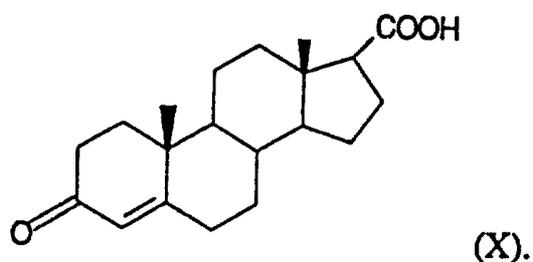
用于本发明组合物和方法中的优选的芳香酶抑制剂是 4 - (5，6，7，8 - 四氢咪唑并 [1，5 - α] 吡啶 - 5 - 基) 苯基氨 (fadrazole)。Fadrazole 公开在美国专利 4，728，645 中。此外，公开于 Gormley 等人的国际公布号 WO 92 / 18132 中的具有芳香酶抑制活性的所有化合物都是用于本发明的优选的芳香酶抑制剂。

正如本文中所述的，当本文所述的 5 - α - 还原酶抑制剂与另外一种或多种活性组分一起使用时，所述 5 - α - 还原酶抑制剂可以与

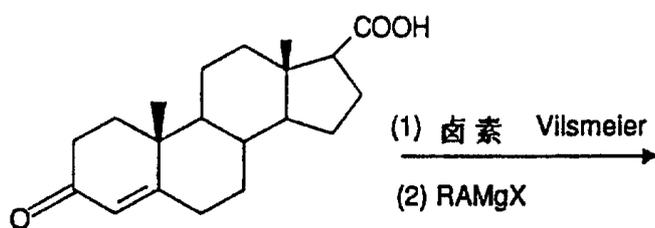
所述另外的一种或多种活性组分共同给药。

本文中使用的术语和其引申意义“共同给药”指的是，本文所述的 5 - α - 还原酶抑制化合物与另外一种或多种活性组分同时给药或以任何方式分别依次给药，所述其他组分是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病症的其他化合物，或已知当与 5 - α - 还原酶抑制剂结合使用时具有效用的化合物。如果不是同时给药，则优选将所述化合物以彼此接近的时间间隔给药，此外，对于所述化合物能否以相同的剂型给药是无关紧要的，如一种化合物可局部给药，而另一种化合物可口服给药。

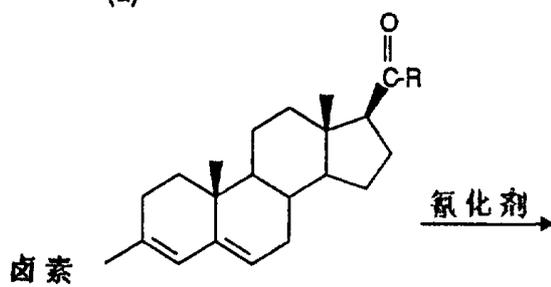
本发明的新的式 (II) 化合物可由下述流程 1 - 3 及实施例中概述的方法由下式已知和易得的甾类酸来制备。



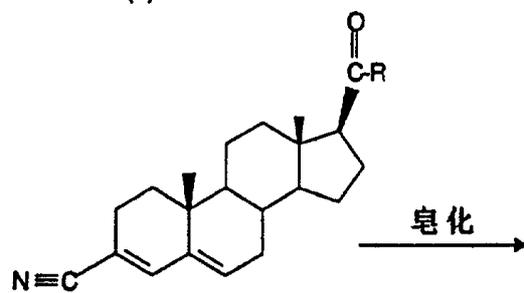
流程 I



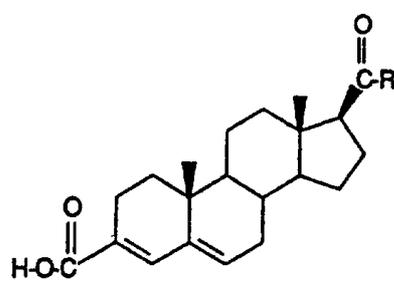
(a)



(b)

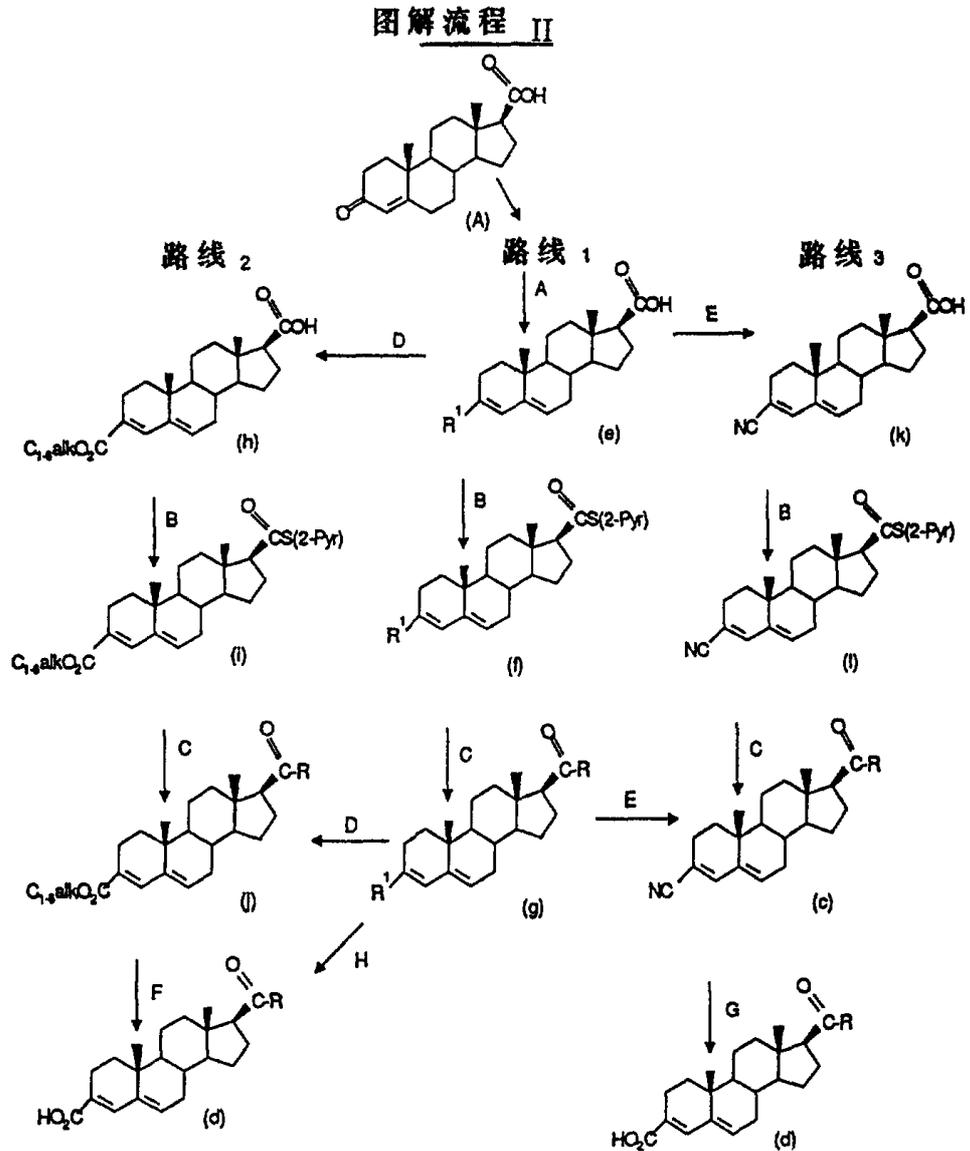


(c)



(d)

流程 I 概述了式 II 化合物的形成。在流程 I 中所用的化合物 (b) 的制备是在适合的溶剂优选二氯甲烷中，用如下文所述的卤素 - Vilsmeier 试剂处理化合物 (a)，接着用如下文所述的过量的格利雅试剂骤冷。3-氰基衍生物 (c) 的制备是在适合的溶剂优选二甲基甲酰胺中，用如下文所述的氰化剂处理化合物 (b)。如下文所述，将 17-酰基衍生物 (c) 皂化，生成化合物 (d)。



流程 II 概述了式 II 化合物的形成。流程 II 中所用的是式 IV 所述的化合物，其中 R^1 是 CF_3O_2SO- 或 FO_2SO- 。在流程 II 所用的烷基化方法（步骤 c）中，吡啶硫基酯与 $Li-R$ 或 $XMgR$ （ $X = Cl, Br$ ）格利雅试剂（如下文所述的）优选溴化 4-氟苯基镁反应，以一步或两步形成所需产物，优选 17 β -(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸。

在路线 1 中，在适合的有机溶剂优选二氯甲烷中，于约 $-20^\circ C$ 至 $20^\circ C$ 优选 $0^\circ C$ 下，通过用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（a），将烯酮酸（a）转化成 3-三氟甲磺酸酯或 3-氟磺酸酯衍生物（e）（步骤 A）。

在适合的有机溶剂溶液优选四氢呋喃/甲苯中，于室温下，通过使用 2,2-二硫基吡啶基和三苯基膦处理（e）约 8-14 小时来制备活性酯（f）（步骤 B）。

在四氢呋喃或乙醚溶剂中，于约 -50 至 $-70^\circ C$ 的温度下，用如下文所述的格利雅试剂处理（f）1-16 小时来制备 17-酰基衍生物（g）（步骤 c）。

在含有乙酸钪催化剂、三苯基膦和叔有机胺优选三乙胺的适合的有机溶剂优选甲醇中，于约室温下在羧基化条件优选使一氧化碳气体鼓泡通过（g）溶液的条件下，处理（g）1-16 小时来制备 3-烷基酯（j）（步骤 D）。然后使化合物（j）与适合的碱优选碳酸钾反应并将其酸化（步骤 F）生成化合物（d）。

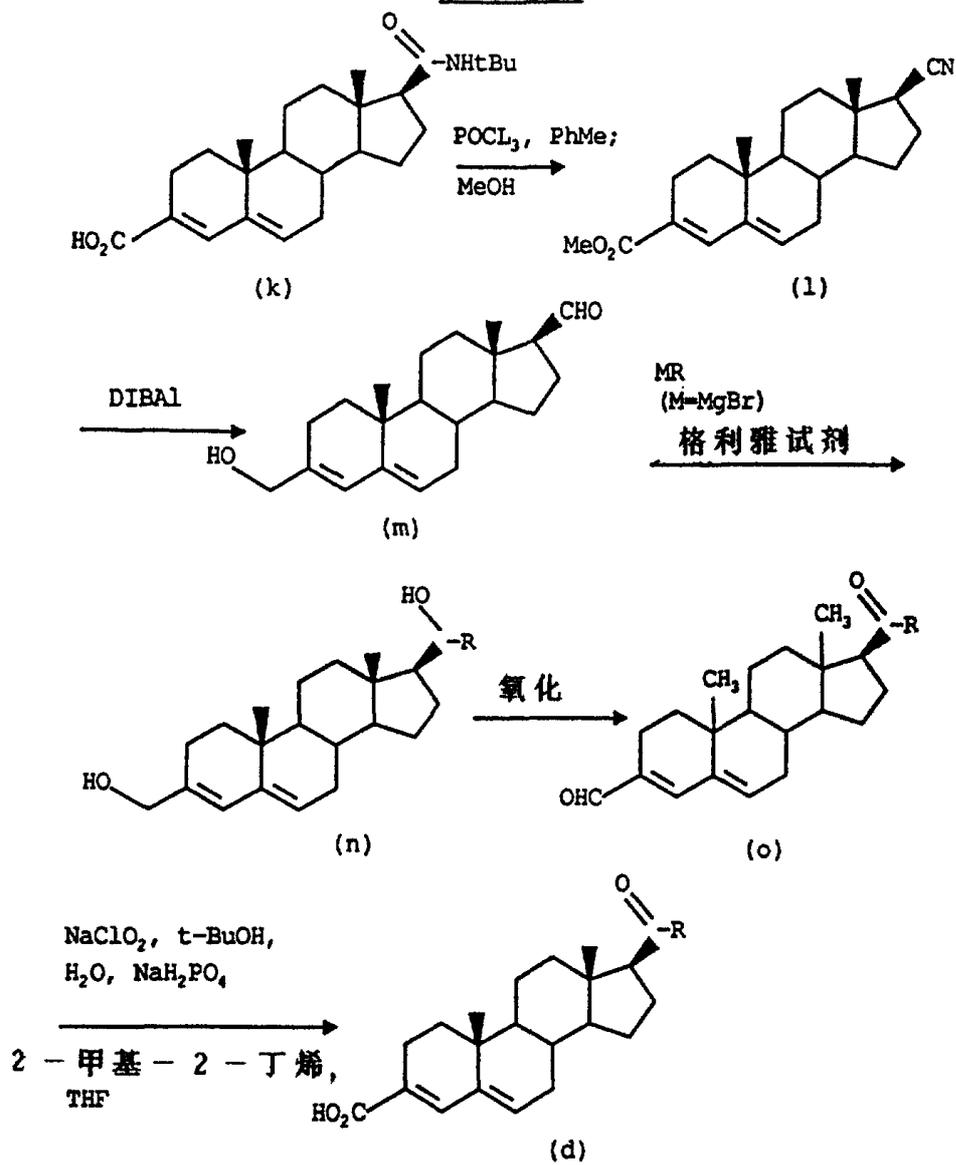
在含有钪催化剂优选双（三苯基膦）二乙酸钪（II）和碱优选乙酸钠的适合的非醇溶剂优选 DMF 中，优选于升温下在羧基化条件优选使一氧化碳气体鼓泡通过（g）溶液的条件下，处理（g）也可制

备化合物 (d) (步骤 H) 。

路线 2 包括通过上述步骤 A 将原料甾类酸 (a) 转化成 3-三氟甲磺酸酯或 3-氟磺酸酯衍生物 (e) ；通过步骤 D 将 (e) 羧基化成为 (h) ；通过步骤 B 形成活性 2-吡啶基硫代酯 (i) ；通过步骤 C 形成 17-酰基化合物 (j) ；通过步骤 F 将 3-酯水解成为 3-酸最终产物 (d) 。

路线 3 包括通过上述的步骤 A 将原料甾类酸 (a) 转化成为 3-三氟甲磺酸酯或 3-氟磺酸酯衍生物 (e) 。在适合的溶剂优选二甲基甲酰胺中，通过用氰化剂 (如下文所述) 处理 (e) 来制备 3-氟基衍生物 (k) (步骤 E) 。通过步骤 B 由 (k) 来制备活性 2-吡啶基硫代衍生物 (l) 。形成 17-酰基化合物 (c) 包括通过步骤 C 使 (l) 反应。将 17-酰基衍生物 (C) 皂化 (步骤 G) (如下所述) 生成化合物 (d) 。

流程 III



流程 III 概述了式 II 化合物的形成。

如流程 III 所述，将化合物 (k) 在甲苯中用磷酰氯处理接着用甲醇处理来制备化合物 (l)。

式 (l) 化合物与还原剂优选氢化二异丁基铝反应，生成式 (m) 化合物。在四氢呋喃或乙醚溶剂中，于约 -50°C 至 -70°C 的温度下，通过用格利雅试剂 (如流程 II 所述) 处理式 (m) 化合物 1-16 小时来制备式 (n) 化合物。

通过氧化式 (n) 化合物来制备式 (o) 化合物。所述氧化反应优选使用四丙基铵过钨酸盐或琼斯试剂。

通过氧化式 (o) 化合物来制备式 (d) 化合物。所述氧化反应优选使用亚氯酸钠。

本文中用于包括在本发明范围内的所有物质的 X M g R 型格利雅试剂是可得到的或由本领域技术人员很容易地制备。

例如，当 R 是氟苯基时，上述物质可通过用适合的溴-氟苯基如 4-溴苯基氟化物的原料衍生得到。

由于这种揭示，以形成用于本发明的适合的格利雅试剂的其他卤代苯对于本领域技术人员来说将是显而易见的。

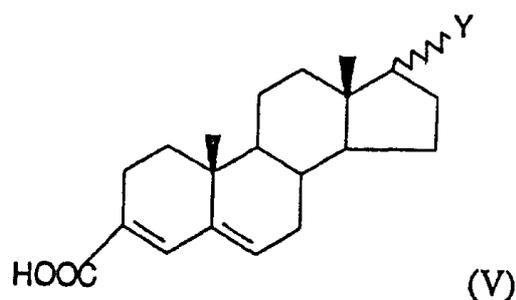
通过下述的一般方法，由含有相应 β 取代基的化合物来制备其中 Z 位于 α 位的式 I 化合物。

一般方法 A

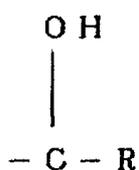
在适合的溶剂优选乙二醇或二甲亚砜中，于温度高于 100°C 优选于回流温度下，向式 (II) 取代的 1,7- β 甾类 5- α -还原酶抑制化合物的搅拌溶液中加入碱如氢氧化物或醇盐碱，优选氢氧化钠、氢氧化钾或甲醇钠，经分离和处理后得到相应的 α -差向异构体。

在确定用于进行差向异构作用的适合的溶剂中，当原料 17β,5α-还原酶抑制甾类化合物含有活性取代基或含有例如对亲核进攻敏感的不饱和键时，优选二甲亚砜或其他非活性高沸点溶剂。并且，当不考虑原料 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，可以使用乙二醇或其他活性高沸点溶剂。

也包括在本发明范围内的是式 (I) 化合物的酮还原产物，即下式的仲醇及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯。



式中 Y 是 α 或 β

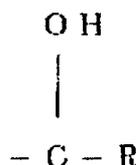


其中 R 是取代的环烷基或取代的芳基，其中

a) 取代的环烷基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的非芳族的、不饱和或饱和的单环或多环 C₃ - C₁₂ 环烷基；和。

b) 取代的芳基是任意含有一个或多个杂原子且被一个或多个卤素取代的单环或多环 C₃ - C₁₂ 芳基，条件是，当 C 是 3 时，芳环含有至少两个杂原子，当 C 是 4 时，芳环含有至少一个杂原子。

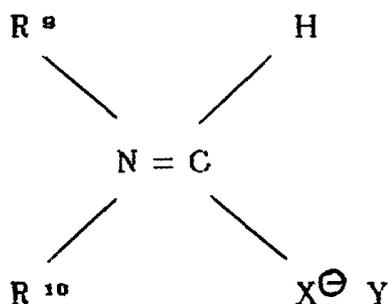
在上述本发明的酮还原产物中特别优选的化合物是其中 1,7-取代基（如下式）被连在 β 位的仲醇。



在环 A 或 3,5-双键中没有差向异构化或还原羧基的情况下，这些化合物可以通过常规的硼氢化钠还原羰基来制备。

氢硼化物的还原反应可在例如水或含水甲醇中于室温至 50 °C 的温度下进行。然后用常规方法将该产物分离和提纯。该化合物也可用作有效的 5- α -还原酶抑制剂。

本文中使用的术语“卤素-Vilsmeier 试剂”指的是下述结构的卤化二取代的甲酰胺试剂：



式中 R^9 和 R^{10} 各自选自烷基、芳基或芳烷基，X 是 Br 或 I，Y 是抗衡离子，所述试剂制备方法如下：

a) 优选在适合的溶剂优选二氯甲烷中，于低温下，使氯化物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反应，形成氯-Vilsmeier 试剂，所述氯-Vilsmeier 试剂优选在低温下与溴化物源或碘化物源优选溴化氢气体就地进行反应，或

b) 优选在适合的溶剂优选二氯甲烷中，于低温下，使溴化物源或碘化物源优选草酰溴与二取代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反应。

本文中使用的术语“低温”指的是 25°C 以下，优选在 -15°C 和 15°C 之间，最优选在 0°C 和 10°C 之间。

在本文中和权利要求书中使用的术语“氰化剂”指的是在适合的条件下能够与卤化基团反应形成氰化基团的化合物或试剂。

所述氰化基团的制备优选是在适合的溶剂如 N, N-二甲基-N, N-亚丙基脲 (DMPU)、N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 优选 DMF 中，于高温下，使相应的卤化基团与氰化剂反应。

本文中和权利要求书中使用的术语“皂化”和其引申意义指的是在适合的条件下能够与腈反应形成羧酸取代基团的化合物或试剂或一系列试剂。所述的羧酸取代基团的制备优选是在适合的溶剂如乙二醇、异丙醇或乙醇优选乙醇中，于高温下，使相应的氰化基团与氢氧化物碱优选氢氧化钠水溶液反应并随后酸化。

本文和权利要求书中使用的术语“高温”指的是高于 25°C ，优选在回流温度下。

用于本发明公开方法中的优选的氰化剂使用氰化物配合物，例如在 Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. Pub: VCH Publishers, Inc. (1989) P. 861 中所述。用于本发明的氰化物配合物的实例是 KCN 、 $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 Zn 、 PPh_3 就地形成的共混合物。其他的实例包括： $\text{Co}(\text{CN})^{3-4}$ ；

$K_4Ni_2(CN)_6$, KCN; KCN, 催化剂 $Pd(PPh_3)_4$; $Co(CN)_3 \cdot 5H_2O$; CuCN 和 $NaCu(CN)_2$ 。本文中使用的术语“ $NaCu(CN)_2$ ”指的是由 CuCN 和 NaCN 就地共混合形成的试剂。

在上述氰化物配合物中优选的是 CuCN 和 $NaCu(CN)_2$ 。

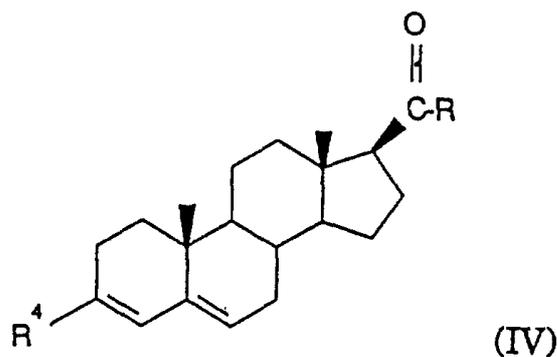
在上述氰化物配合物中特别优选的是 $NaCu(CN)_2$ 。

所述 $NaCu(CN)_2$ 配合物优选是通过将 1 摩尔当量的氰化钠就地加到氰化亚铜中来制备的。

本文中和权利要求书中使用的术语“溶剂”或“适合的溶剂”指的是下述的溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、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'-亚丙基脲、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。

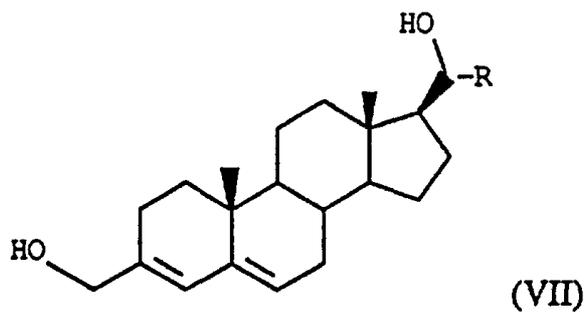
式 (I) 和式 (V) 化合物的药物上可接受的盐、水合物和溶剂化物当适合时可通过本领域技术人员熟知的方法来制备。

在制备本发明的式 (I) 化合物中, 合成了下述式 (IV) 的新中间体:



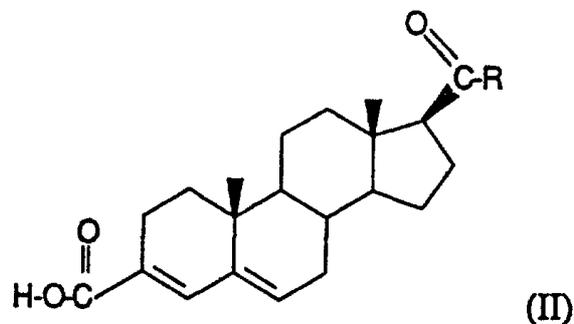
式中 R 如式 (II) 中所定义, R⁴ 是氟磺酰基氧基、卤素、氨基或 CHO。

在合成本发明式 (I) 化合物中还制备了下式的新中间体。



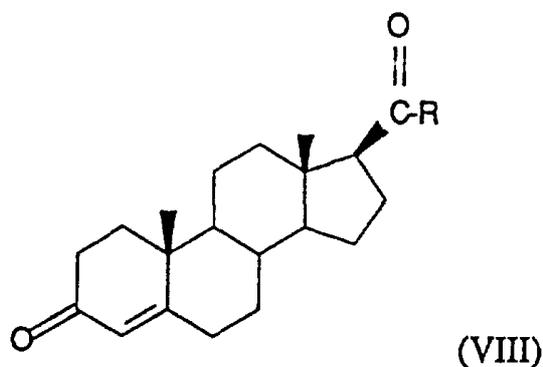
式中 R 如式 I 中所定义。

用于制备下述式 (II) 化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯的优选方法包括



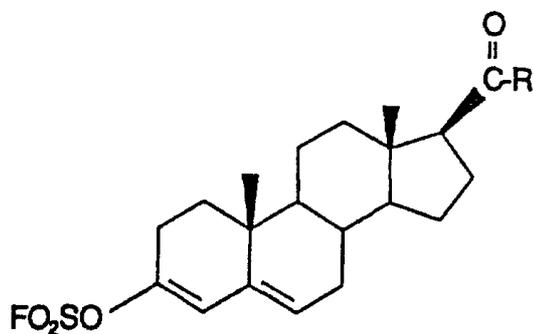
(式中 R 如上述式 (II) 中所定义)

使下式化合物



(式中 R 如式 (II) 中所定义)

在溶剂优选二氯甲烷中与氟磺酸酐和碱优选 2, 5 - 二叔丁基 - 3 - 甲基吡啶反应, 形成下式化合物

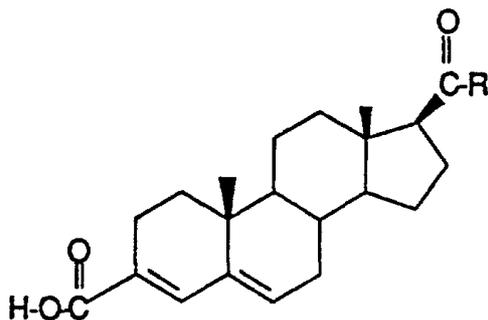


式中 R 如上所定义, 接着在适合的偶合剂优选一氧化碳存在下, 使所述化合物在金属催化偶合反应中进行反应, 随后, 如果适合的话, 任意进行水解反应, 形成式 (II) 化合物, 而此后可任意形成其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

上述式 (VIII) 化合物的制备首先是活化结构式 (X) 化合物的 17 - 位羧酸取代基 (如本文所述), 优选用酰氯如亚硫酸酰氯来活化, 或者通过与 2, 2 - 二硫基吡啶基反应形成硫代吡啶基酯, 然后用格利

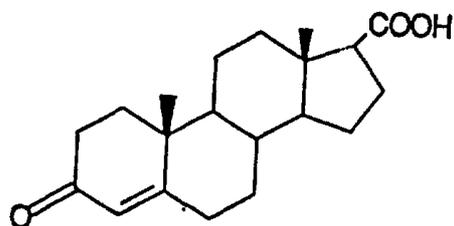
雅试剂处理（如本文所述）。

用于制备下述式（II）化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯的优选方法包括

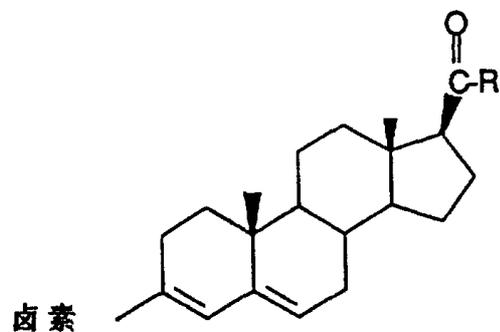


（式中 R 如式（II）中所定义）

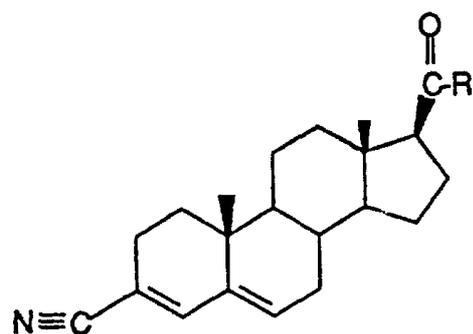
使下式化合物



在卤素 - Vilsmeier 试剂和溶剂存在下进行反应，然后用过量的格利雅试剂骤冷，形成下式化合物

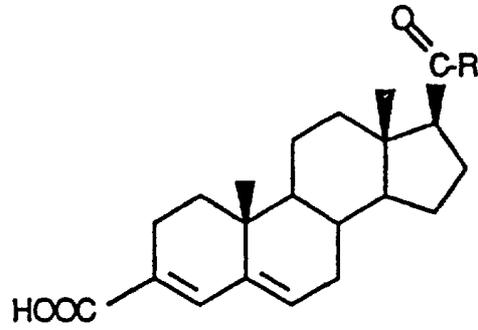


式中 R 如上所定义，接着，在适合的溶剂中，使所述化合物与氰化剂反应，形成下式化合物，



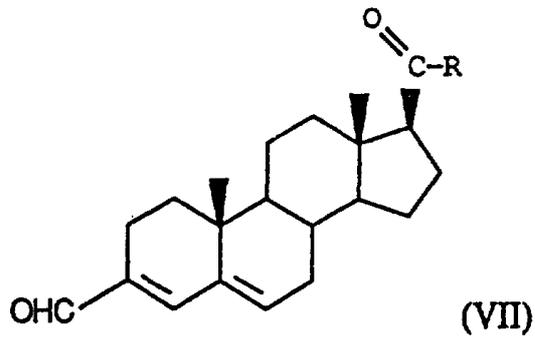
式中 R 如上所定义，然后皂化所述化合物，形成式 (II) 化合物，而此后可任意形成其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

用于制备下式化合物及其药物上可接受的盐、水合物、溶剂化物和酯的优选方法包括



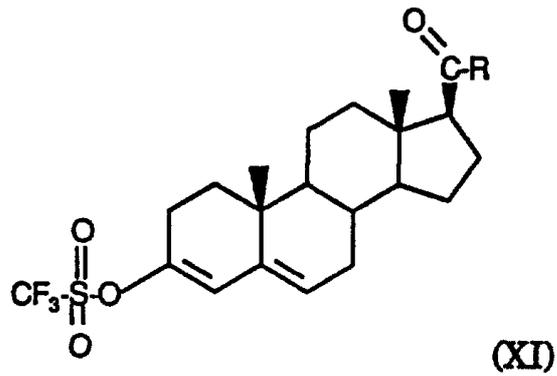
(式中 R 如式 (II) 中所定义)

(i) 氧化式 (VII) 化合物



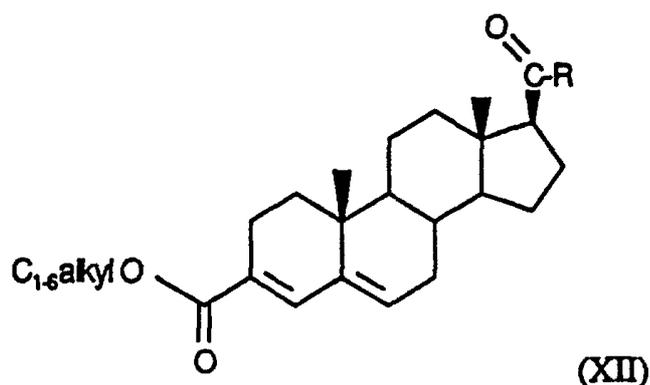
式中 R 如式 (IV) 中所定义, 或

(ii) 使式 (XI) 化合物



(式中 R 如上所定义) 在适合的偶合剂优选一氧化碳存在下, 在金属催化偶合反应中进行反应, 接着, 如果适合的话, 任意进行水解反应, 或

(iii) 水解式 (XII) 化合物



式中 R 如上所定义,

而此后可任意形成其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化合物。

因为本发明的药物活性化合物抑制甾类 5- α -还原酶活性, 它们在治疗其中 DHT 活性的减少会产生所需的治疗效果的疾病和病症方面具有治疗作用。这类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, 以及前列腺癌。

在测定抑制人的 5- α -还原酶的效力方面, 使用下述方法:

用作重组体甾类 5- α -还原酶的同功酶 1 来源的膜颗粒的制备

使用 Dounce 玻璃-玻璃手动均化器 (Kontes Glass Co., Vineland, N.J.), 将含有表达重组体人的甾类 5- α -还原酶的同功酶 1 (Andersson, S., Berman, D.M., Jenkins, E.P., 和 Russell, D.W. (1991) Nature 354, 159-161) 的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞在 20 mM 磷酸钾, PH 6.5 的缓冲液中均化, 该缓冲液含有 0.33 M 蔗糖、

1 m M二硫苏糖醇和 5 0 μ M N A D P H (缓冲液 A)。膜颗粒通过离心 (1 0 0 , 0 0 0 \times g 于 4 $^{\circ}$ C 下 达 6 0 分钟) 分离, 并且再悬浮于 20 m M 磷酸钾中, 其 P H 为 6 . 5 , 含有 2 0 % 丙三醇、1 m M 二硫苏糖醇和 5 0 μ M N A D P H (缓冲液 B)。悬浮的颗粒溶液于 - 8 0 $^{\circ}$ C 下储存。

用作甾类 5 α - 还原酶的同功酶 2 来源的前列腺膜颗粒的制备

将冷冻的人的前列腺解冻并切碎成小块 (Brinkmann Polytron (Sybron Corp., Westbury, New York)。用 Sonifier (Branson Sonic Power Co.) 将该溶液进行超声处理 3 至 5 分钟, 接着在 Dounce 手动均化器中进行手工均化。通过于 4 $^{\circ}$ C 在 6 0 0 或 1 0 0 0 \times g 下 差 速 离 心 2 0 分钟和在 1 4 0 , 0 0 0 \times g 下 离 心 6 0 分钟得到前列腺颗粒。由 1 4 0 , 0 0 0 \times g 离心得到的颗粒用 5 至 1 0 倍于组织体积的上述缓冲液洗涤并在 1 4 0 , 0 0 0 \times g 下离心。所得颗粒悬浮于缓冲液 B 中, 并且该颗粒悬浮液于 - 8 0 $^{\circ}$ C 下储存。

用作重组体甾类 5 - α - 还原酶的同功酶 2 来源的膜颗粒的制备

使用 Douce 手动均化器, 将含有表达重组体人的甾类 5 - α 还原酶的同功酶 2 的中国仓鼠卵巢 (C H O) 细胞在 2 0 m M 磷酸钾 P H 6 . 5 的缓冲液中均化, 该缓冲液含有 0 . 3 3 M 蔗糖、1 m M 二硫苏糖醇和 5 0 μ M N A D P H (缓冲液 A)。将含有重组体人酶的膜颗粒通过离心 (1 0 0 , 0 0 0 \times g 于 4 $^{\circ}$ C 下 达 6 0 分钟) 分离, 并再悬浮于 2 0 m M 磷酸钾中, 其 P H 为 6 . 5 , 含有 2 0 % 丙三醇、1 m M 二硫苏糖醇和 5 0 μ M N A D P H (缓冲液 B)。悬浮的颗粒溶液于 - 8 0 $^{\circ}$ C 下储存直到使用。

酶活性和抑制剂效力的试验

将在乙醇中恒定量的 [^{14}C] 睾酮 (5.0 至 5.5 $\mu\text{Ci}/\text{nmol}$) 和在乙醇中可变量的潜在的抑制剂沉积于试管中, 并在真空中浓缩至干。向每个试管中加入缓冲液, 即 10 μl (重组体同功酶 1 或同功酶 2) 或 20 μl (来自人的前列腺组织的同功酶 2) 的 1.0 mM NADPH 和等份的甾类 5- α -还原酶抑制剂至最终体积 0.5 ml 。进行人的甾类 5- α -还原酶同功酶 1 的试验是用在 CHO 细胞中表达的重组蛋白在 5.0 mM 磷酸盐缓冲液 (PH 7.5) 中的试样, 而进行同功酶 2 的试验是用人的前列腺颗粒悬浮体和 / 或在 CHO 细胞中表达的重组蛋白在 5.0 mM 柠檬酸盐缓冲液 (PH 5.0) 中的悬浮液。

该溶液于 37 $^{\circ}\text{C}$ 保温培养 20 或 30 分钟后, 通过加入 4 ml 乙酸乙酯和 0.25 μmol 作为载体的睾酮、5 α -二氢睾酮、雄烷二醇和雄烷二酮之一使反应物聚冷。有机层移至第二个试管中并在 Speed VAC. 中蒸发至干。残余物溶于 40 μl 氯仿中, 点在 20 \times 20 cm 预先刻槽的硅胶 TLC 板 (Si 250 F-PA, Baker Chemical) 的各个线上并用丙酮: 氯仿 (1:9) 展开二次。在底物和产物的谱带中的放射化学含量用 BIOSCAN Imaging Scanner (Bioscan Inc., Washington, D.C.) 来测定。计算转化成产物的回收放射性标记百分数, 由此测定酶活性。所有保温培养的进行都消耗不大于 20% 的底物 (睾酮)。

通过酶活性的倒数 (1 / 速率) 对可变的抑制剂浓度制图将试验所获得的数据用计算机拟合成线性函数; 通过 Dixon 分析 (Dixon, M. (1953)) 来测定表观抑制常数 (K_i, app)。

抑制常数 (K_i) 的数值由已知方法 [Levy, M (1989), Biochemis

-try, 29:2815-2824] 来计算。

在本发明范围内的药物活性化合物用于抑制需要这种抑制的哺乳动物包括人的甾类 5 - α - 还原酶。

在本发明范围内的化合物已进行了试验，并显示出对于同功酶 1 的活性为 8.5 Ki (nM) 和对同功酶 2 的活性为 2 Ki (nM)。在本发明的化合物及用于本发明药物组合物和本发明方法的化合物中的特别优选的化合物是 17 β - (4 - 氟苯甲酰基 - 雄甾) - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸。

本发明的药物活性化合物可加入到适合的剂型如胶囊剂、片剂或注射制剂中。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、石膏粉、蔗糖、滑石、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。同样地，载体或稀释剂可以包括任何延时释放的物质如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，它们可单独使用或与蜡一起使用。固体载体的量变化很大，但优选每个剂量单位为约 25 mg 至 1 g。当使用液体载体时，制剂为下述形式：糖浆剂、酏剂、乳剂、软明胶胶囊、无菌注射液如安瓿，或含水或不含水的悬浮液。

按照药物化学家常用的方法来制备药物制剂，所述方法包括当需要时对于片剂形式的混合、制粒和压制，或当适合时，混合、填充和溶解所述组分，得到所需的口服或非肠道的产品。

如上所述，在药物剂量单位中的本发明药物活性化合物的剂量将是有效的、无毒的量，优选选自范围这 0.01 - 1000 mg / kg 的活性化合物，最好为 0.1 - 100 mg / kg。当治疗需要对甾类 5 - α 还原酶抑制的病人时，优选将选择的剂量每日 1 - 6 次口服

或非肠道给药。非肠道给药的优选形式包括通过注射和连续输注进行局部、直肠、经皮给药。对人给药的口服剂量单位优选含有 0.1 至 500 mg 活性化合物。优选使用较低剂量的口服给药。然而,当对患者是安全和适合时,也可使用较高剂量的非肠道给药。

抑制包括人在内的哺乳动物的甾类 5 - α - 还原酶活性的本发明的方法包括给需要这种抑制作用的受治疗者施用抑制甾类 5 - α - 还原酶有效量的本发明化合物。

本发明还提供了在用于抑制甾类 5 - α - 还原酶的药物生产中式 (I) 化合物或式 (V) 化合物的用途。

本发明还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) 化合物及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) 化合物及药物上可接受的载体。

本发明另外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,它包括将式 (I) 化合物或式 (V) 化合物与药物上可接受的载体或稀释剂结合在一起。

当按照本发明施用本发明的化合物时,希望没有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分共同给药,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病症的其他化合物,或已知当与 5 - α - 还原酶抑制剂结合使用时具有效用的化合物。特别优选的是本文所公开的 5 - α - 还原酶抑制剂和长压定共同给药,用于治疗男式秃发。另外特别

优选的是本文所公开的 5- α -还原酶抑制剂和 α -受体拮抗剂共同给药，用于治疗良性前列腺肥大。优选的是本文所公开的 5- α -还原酶抑制剂和芳香酶抑制剂共同给药，用于治疗良性前列腺肥大。另外优选的是本文所公开的 5- α -还原酶抑制剂、 α -受体拮抗剂和芳香酶抑制剂共同给药用于治疗良性前列腺肥大。

在没有进一步详细描述的情况下，相信利用上述的说明本领域技术人员便能够最充分地利用本发明。因此，下述实施例被认为仅仅是作为举例说明，并且不是以任何方式对本发明范围的限制

实施例 1 - 对应流程 1

17 β - (4-氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸 (i)、17 β - (4-氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3 - 溴 - 3, 5 - 二烯。

在氮气氛下，向烧瓶中加入 100 ml 二氯甲烷和 6.12 ml 二甲基甲酰胺。溶液冷却至 0 - 5 °C。并用 6.9 ml 草酰氯处理，同时保持温度在 0 - 10 °C 之间，形成白色沉淀物。在搅拌 1 小时后，使 50.1 g 氯化氢气体鼓泡通过该溶液，同时保持温度 0 - 10 °C 之间。该悬浮液变成透明无色溶液。通过真空蒸馏使溶液脱气减少溶液体积约二分之一，并用二氯甲烷恢复原来的体积。重复进行这种浓缩/再填充的过程。将 10.0 g 雄甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮 - 17 β - 羧酸加入得到的白色悬浮液中，该混合物温热至室温并搅拌 2 小时。将反应混合物加入含有 100 ml 二氯甲烷和过量的溴化 4-氟苯甲酰基镁的容器使其骤冷，同时保持温度在 0 - 10 °C 之间。该混合物搅拌 30 分钟，加入约 100 ml 水，两相混合物通过硅藻土滤垫过滤。分离出有机相，并通过真空蒸馏减少至约其体积的一半。该溶液用丙

酮恢复至它原来的体积。这种浓缩/再填充过程再重复两次。所得丙酮溶液(约300ml)温热至约50℃并用约100ml水处理以便沉淀产物。悬浮液被冷却,通过过滤并干燥,分离该产物,即17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3-溴-3,5-二烯。

(ii) 17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3-氟基-3,5-二烯

将17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3-溴-3,5-二烯(50g)、氟化亚铜(11.0g)和二甲基甲酰胺(200ml)的搅拌混合物加热至回流达3.5小时,反应物冷至90-100℃,并在搅拌下加到100ml浓氨水和200ml水的溶液中使其骤冷,反应烧瓶用25ml二甲基甲酰胺冲洗,也将其加入骤冷溶液中。所得悬浮液每次用200ml二氯甲烷萃取两次,有机萃取液通过硅藻土滤垫过滤,有机相用三份200ml 50/50 V/V浓氨水/水洗涤,接着用两份200ml水洗涤。有机相在真空下浓缩至150ml并加入250ml乙醇,该溶液在真空下再次浓缩至150ml并加入250ml乙醇。该溶液在真空下浓缩至300ml,并加入30ml水以便诱导结晶。所得悬浮液于0-5℃冷却2小时。通过过滤收集固体产物并于65℃下真空干燥,得到17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3-氟基-3,5-二烯。

(iii) 17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

将17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3-氟基-3,5-二烯(20.0g)、50%氢氧化钠水溶液(80ml)和乙醇(200ml)的混合物加热至回流达1.8小时。该反应悬浮液冷至50℃并将其加

到 6 N 盐酸 (3 0 0 ml) 和二氯甲烷 (2 0 0 ml) 的搅拌混合物中。水相的最终 PH 为 1 . 5 - 2 . 0 。分离有机相, 并且水相用 250ml 二氯甲烷进行反萃取。合并的有机相用 2 g 活性炭搅拌 1 小时并通过硅藻土滤垫过滤。有机相在真空下浓缩至 1 2 0 ml 并加入 2 0 0 ml 乙酸乙酯。该悬浮液在真空下再次浓缩至 1 2 0 ml 并加入 2 0 0 ml 乙酸乙酯。所得悬浮液在真空下浓缩至最终体积 1 2 0 ml 并加热回流 2 小时。悬浮液于 0 - 5 °C 冷却 2 小时并将其过滤。固体产物在真空下于 6 5 °C 干燥, 得到 1 7 β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3 , 5 - 二烯 - 3 - 羧酸。

实施例 2 - 对应流程 II

1 7 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 - 1 7 β - 羧酸

将雄 - 4 - 烯 - 3 - 酮 - 1 7 β - 羧酸 (8 . 0 g ; 2 5 mmol) 、 2 , 6 - 二叔丁基 - 4 - 甲基吡啶 (1 6 . 6 g ; 6 2 mmol) 和三氟甲磺酸酐 (1 1 ml ; 6 6 mmol) 的二氯甲烷溶液于 5 °C 下搅拌 2 0 小时。蒸发有机溶剂, 残余物溶于含有 4 - 二甲基氨基吡啶 (9 . 0 g) 的四氢呋喃水溶液 (9 9 . 5 : 0 . 5) 中, 将其用盐酸进行酸化, 接着经常规处理得到 1 3 g 标题化合物 (9 2 % 收率) 。 MP 1 8 2 °C 。

(ii) S - (2 - 吡啶基) - 3 - (三氟甲磺酰氧基) 雄甾 - 3 , 5 - 二烯 - 1 7 β - 硫代羧酸酯

将 3 - (三氟甲磺酰氧基) 雄甾 - 3 , 5 - 二烯 - 1 7 β - 羧酸 (6 . 2 g ; 1 4 . 9 mmol) 、三苯基膦 (9 . 9 2 g ; 3 8 mmol) 和 2 , 2' - 二吡啶基二硫化物 (8 . 6 8 g ; 3 9 . 5 mmol) 的

CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液在氮气氛下搅拌 20 小时。将反应混合物浓缩，残余物直接通过硅胶，蒸发适当的馏分，得到 4.0 g 标题化合物 (50% 收率)。MP 120 - 122 °C。

(iii) 17 β - (苯乙基羧基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 三氟甲磺酸酯

于约 -50 °C 下，向 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 (0.3g; 0.56 mmol) 的四氢呋喃 (20 ml) 溶液中加入溴化苯乙基镁 (1.6 mmol)。将反应混合物温热至约 -10 °C，并用饱和氯化铵水溶液稀释，常规处理后接着通过柱色谱分离，得到 166 mg 标题化合物 (60% 收率)。MP 98 - 99 °C。

(IV) 17 β - (苯乙基羧基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸

将 17 β - (苯乙基羧基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 三氟甲磺酸酯 (0.125 g; 0.23 mmol)、乙酸钾 (0.130g; 1.32 mmol) 和双(三苯基膦)二乙酸钨(II) (0.015g; 0.02 mmol) 的 MDF (3 ml) 的混合物用一氧化碳吹洗 2 分钟并在 CO 气氛下于 60 °C 搅拌 2 小时。反应物用水稀释，用 0.5 N HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯萃取液用水洗涤并将其干燥 (MgSO₄) 和在减压下蒸发。残余物在硅胶柱上进行色谱分离，用己烷：乙酸乙酯：乙酸 (70 : 30 : 1) 来洗脱。所得固体经乙腈重结晶得到 17 mg (17%) 白色固体。MP 218 - 220 °C。

实施例 3 - 对应流程 II

17 β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸

按照实施例 2 (i-iv)，用溴化 4 - 氟苯甲酰基镁代替步骤 iii

中的溴化苄基镁来制备标题化合物。MP 255℃。

实施例 4 - 对应流程 II

17β - (4-氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸

(i) 3 - (氟磺酰氧基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 17β - 羧酸

将雄甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮 - 17β 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于 5℃ 搅拌 20 小时。该反应混合物用盐酸水溶液和水洗涤。浓缩有机相，所得残余物用柱色谱提纯得到标题化合物。

(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、三苯基膦和 2, 2' - 二吡啶基二硫化物的甲苯溶液在氟气氛中搅拌 20 小时。浓缩反应混合物，残余物直接通过硅胶并蒸发适当的馏分得到标题化合物。

(iii) 17β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 氟磺酸酯

于约 - 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 4 - 氟苯甲酰基镁。反应混合物温热至约 - 10℃ 并用饱和氯化铵水溶液稀释。常规处理后接着通过柱色谱分离，得到标题化合物。

(iv) 17β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸甲酯

将 17β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 氟磺酸酯、三苯基膦、乙酸钡 (II)、三乙胺、甲醇和二甲基甲酰胺的

溶液在一氧化碳气氛中剧烈搅拌 20 小时。通过柱色谱后序分离的常规处理得到标题化合物。

(V) 17β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸

将 17β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸甲酯、 K_2CO_3 、水和甲醇的混合物加热回流约 5 小时。酸化后接着进行常规处理得到标题化合物。

实施例 5 - 对应流程 II

17β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 3 - 羧酸

(i) 3 - (氟磺酰氧基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 17β - 羧酸

按照实施例 4 (i) 来制备该标题化合物

(ii) 3 - 氟基 - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 17β - 羧酸

将 3 - (氟磺酰氧基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 17β - 羧酸的二甲基甲酰胺溶液在回流下用过量的氟化亚胺处理。反应溶液倒入氨水中骤冷并将其过滤，滤出的固体溶于二氯甲烷 / 盐酸水溶液中。常规处理和经柱色谱分离得到标题化合物。

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

按照实施例 2 (ii) 的方法，用 3 - 氟基 - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 17β 羧酸 (如实施例 5 (ii) 中制备的) 代替 3 - (三氟甲磺酰氧基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 17β - 羧酸来制备该标题化合物。

(iv) 3 - 氟基 - 17β - (4 - 氟苯甲酰基) - 雄甾 - 3, 5 - 二烯

按照实施例 2 (iii) 的方法，用 S - (2 - 吡啶基) - 3 - 氟基 - 雄甾 - 3, 5 - 二烯 - 17β 硫代羧酸酯 (如实施例 5 (iii))

中制备的)代替S-(2-吡啶基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-雄甾-3,5-二烯-17 β -硫代羧酸酯并用溴化4-氟苯甲酰基镁代替溴化苯基镁来制备该标题化合物。

(V) 17 β -(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

将3-氨基-17 β -(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯、过量的氢氧化钠和乙醇的混合物加热回流。所得混合物用盐酸水溶液骤冷并用二氯甲烷萃取。经常规处理和柱色谱分离得到标题化合物。

实施例6-对应流程III

17 β -(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

(i) 17 β -氨基-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸甲酯

将磷酰氯加到(17 β)-17-N-叔丁基甲酰氨基雄甾-3,5-二烯-3-羧酸的甲苯(500ml)溶液中并加热至回流。12小时后,反应物用甲醇(10ml)处理,然后用NaHCO₃水溶液处理,用CH₂Cl₂萃取,经干燥(MgSO₄)、过滤、浓缩、色谱分离和重结晶,得到标题化合物。

(ii) 17 β -甲醛基-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇

将氢化二异丁基铝于室温加入到(17 β)-17-氨基雄甾-3,5-二烯-3-羧酸甲酯的甲苯溶液中。3.5小时后,反应物用H₂SO₄水溶液骤冷并搅拌2小时。有机层用盐水、水萃取,然后干燥(MgSO₄)、过滤、浓缩和色谱分离,得到标题化合物。

(iii) 17 β -(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇

将溴化 4-氟苯甲酰基镁于 0℃ 加到 (17β)-17-甲醛基-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇的四氢呋喃溶液中。0.5 小时后, 反应物用氯化铵水溶液骤冷, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机萃取液经干燥 (MgSO₄)、过滤、浓缩和色谱分离, 得到标题化合物。

(iv) 17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醛

将四丙基铵过钨酸盐于室温加到 (17β)-17-(5,5,5-三氟-1-羟戊基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醇和 4-甲基吗啉 N-氧化物的 CH₂Cl₂ (2.0 ml) 溶液中。1 小时后, 反应物进行快速色谱分离, 得到标题化合物。

(v) 17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

在室温下, 将亚氯酸钠加到在四氢呋喃、H₂O 和叔丁醇中的 17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-甲醛、磷酸钠、一元-水合物的 2-甲基-2-丁烯中的混合物中。6 小时后, 加入乙醇, 然后水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机萃取液经干燥 (MgSO₄)、过滤、浓缩和快速色谱分离, 得到标题化合物。

实施例 7 - 对应一般方法 A

17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸

将 17β-(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸和过量的氢氧化钠加到 250 ml 三颈圆底烧瓶中。向该烧瓶中加入作为溶剂的二甲亚砜。混合物加热至回流达 3 小时。一般处理后通过制备性 HPLC 进行分离, 得到标题化合物。

实施例 8

用于施用式 (I) 化合物的口服剂型的制备是将按下表 1 所示比

例的成分筛选、混合并填充到硬明胶胶囊中。

表 I

<u>成分</u>	<u>量</u>
17 β -(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3-羧酸	50mg
硬酯酸镁	5mg
乳糖	75mg

实施例 9

按照所示的比例，将下述表 II 中所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和式 (I) 化合物与 10% 明胶溶液进行混合和造粒。湿颗粒进行筛选、干燥、与淀粉、滑石和硬脂酸混合，经筛选和压制成为片剂。

表 II

<u>成分</u>	<u>量</u>
17 β -(4-氟苯甲酰基)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	5mg
硬脂酸	3mg

实施例 10

75mg 17 β -(4-氟苯甲酰基)-雄甾-3,5-二烯-3

一羧酸分散于 2.5 ml 生理盐水中，制备注射制剂。

虽然通过上面的叙述举例说明了本发明的优选的实施方案，但应当认识到本发明并不限于本文所公开的明确的说明书，并且保留对下述权利要求范围内所出现的所有改变的权利。