

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07J 73/00

A61K 31/58



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93109305.8

[45]授权公告日 1998 年 12 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1041096C

[22]申请日 93.7.29 [24]颁证日 98.10.24

[21]申请号 93109305.8

[30]优先权

[32]92.7.31 [33]GB[31]9216284.1

[73]专利权人 法米塔利亚·卡洛·埃巴有限责任公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 A·潘泽里 M·内茜 E·迪·萨尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标

事务所

代理人 全 普

[56]参考文献

EPA1200859 1986.11.12 A61K31/58

EPA155096 1985.9.18 A61K31/435

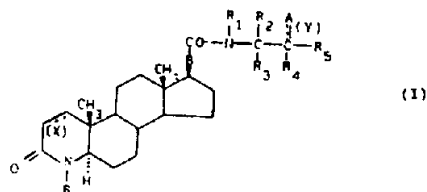
审查员 47 10

权利要求书 8 页 说明书 46 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 氟化17 β -取代的4-氮杂-5 α -雄甾烷-3-酮衍生物

[57]摘要

本发明涉及具有下式结构(I)的甾族5 α -还原酶抑制剂,其制备方法,含有这些有效物质的药物组合物,以及用于治疗人或动物的因睾酮5 α -还原酶异常而引起的疾病。式中符号……、B、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和Y的定义如正文中所述。





式中：

符号... 代表一个单键或一个双键;

B 是一个键;

R 是一个氢原子或一个 $C_1 - C_4$ 烷基;

R_1 是一个氢原子;

R₂ 是一个氢原子, 一个 C₁ - C₆ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代;

R_3 是一个氢原子, 一个 $C_1 - C_4$ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代; 另外, R_2 或 R_3 中的任一个可以是一个苯基或一个 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基, 它们或是未取代的或是被一个或多个从下列基团中挑选的取代基作环上取代: 卤素, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 羟基或三氟甲基;

R_4 是一个氢原子, 一个氟原子, 或当 Y 为双键时此基团不存在;

R_5 是一个氢原子，一个氟原子，或一个 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代；

以及其中：

当 (Y) 是一个单键时，A 是氢，氟或 $\begin{array}{c} R_6 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_8 \end{array} R_7$ 基团，其

中 R_6 ， R_7 和 R_8 各自独立地是氢，氟或一个 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子被一个或多个氟原子取代；

当 (Y) 是一个双键时，A 是 $\begin{array}{c} R_6 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R_7 \end{array}$ 基团，其中 R_6

和 R_7 各自独立地是氢，或一个 $C_1 - C_6$ 烷基，只要 R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 或 A 中至少一个含有至少一个氟原子。

2. 按照权利要求 1 的一种式 (I) 的化合物，

式中：

符号 --- 代表一个单键或一个双键；

B 是一个键；

R 是氢或甲基；

R_1 是氢；

R_2 是氢，甲基，异丙基，异丁基，仲丁基，叔丁基，三氟甲基，3, 3, 3-三氟甲基，4, 4, 4-三氟丁基，2-三氟甲基丙-1-基，1-三氟甲基乙-1-基，氟甲基，苯基；

R_3 是氢或甲基；

R_4 是氢；

R₅ 是甲基, 三氟甲基, 正丁基;

(Y) 是一个单键;



氢或氟原子, 只要至少一个 R₂, R₅ 或 A 含有至少一个氟原子。

3. 按照权利要求 1 的一种式 (I) 的化合物,

式中: 符号 ... 代表一个单键或一个双键;

B 是一个键;

R 是氢或甲基;

R₁ 是氢;

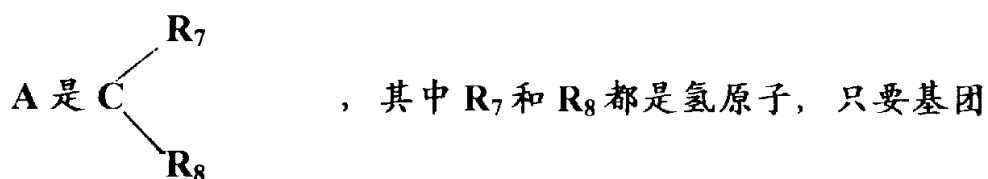
R₂ 是氢, 甲基, 异丙基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 三氟甲基, 3, 3, 3 - 三氟丙基, 4, 4, 4 - 三氟丁基, 2 - 三氟甲基丙 - 1 - 基, 1 - 三氟甲基 - 乙 - 1 - 基, 氟甲基

R₃ 是氢;

R₄ 不存在;

R₅ 是甲基, 三氟甲基, 正丁基,

(Y) 是一个双键;



R₂ 或 R₅ 中至少一个含有至少一个氟原子。

4. 按照权利要求 1 的式 (I) 化合物,

式中:

符号……代表一单键或双键，

R 是氢或甲基；

R₁ 是氢；

R₂ 是氢，甲基，异丙基，氟甲基，三氟甲基，或苯基；

R₃ 是氢，甲基，氟甲基，三氟甲基，或苯基，但 R₂ 或 R₃ 中只能有一个是苯基；

R₄ 是氢或氟；

R₅ 是氢，氟或三氟甲基；

B 是一个键；

(Y) 是一个单键；A 是氢或氟；

只要 R₂，R₃，R₄，R₅ 或 A 中至少一个含有一个氟原子。

5. 从下列各物中挑选出来的一种化合物：

N- (2, 2, 2-三氟乙基) -3-氧代-4-氮杂-5a-雄甾-1-烯-17β-羧酰胺；

N- (2, 2, 2-三氟乙基) -4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5a-雄甾烷-17β-羧酰胺；

(22R, S) -N- (2, 2, 2-三氟苯基乙基) -3-氧代-4-氮杂-5a-雄甾-1-烯-17β-羧酰胺；

(22R, S) -N- (1, 1, 1-三氟-2-苯基丙-2-基) -3-氧代-4-氮杂-5a-雄甾-1-烯-17β-羧酰胺；

(R, S) -1-三氟甲基-1-苯乙-1-胺盐酸盐；

(22R, S) -N- (4, 4, 4-三氟-3-亚甲基-2-基) -3-氧代-4-氮杂-5a-雄甾-1-烯-17β-羧酰

胺；

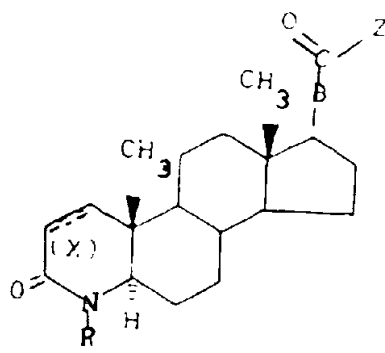
(22R, S-23R, S)-N-(4, 4, 4-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺；

N-(4, 4, 4-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺；

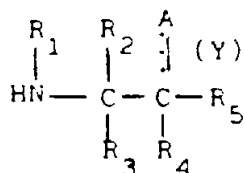
(22R, S)-N-(4, 4, 4-三氟丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺。

6.按照权利要求1的一种式(I)化合物的制备方法,该法包括:

A)使一种式(II)的化合物与一种式(III)的化合物或其盐反应,



(II)

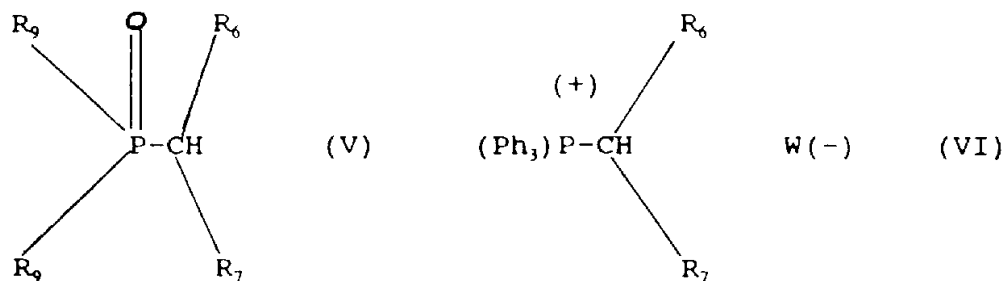
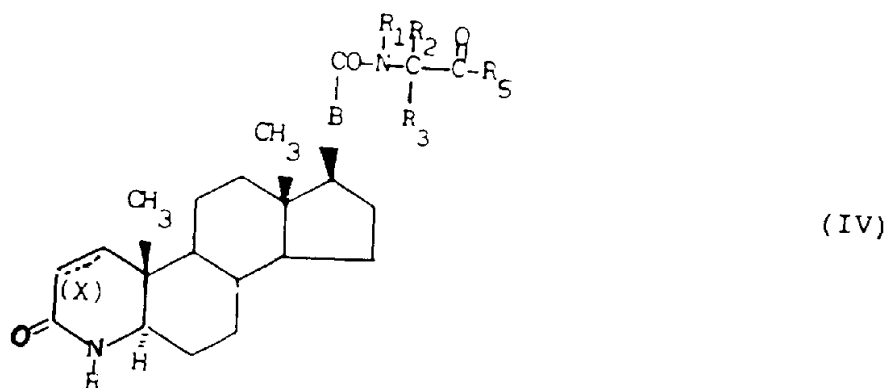


(III)

式中符号... , R和B的定义如权利要求1, Z是一个羧基

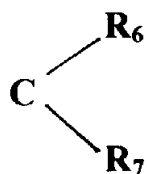
EXERCISES

B)使一种式(IV)的化合物与一种式(V)或(VI)的化合物反应,



式中符号 --- , R, R₁, R₂, R₃ 和 B 的定义如权利要求 1 所述, R₅ 是一个 C₁ - C₆ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代; 式中 R₆ 和 R₇ 的定义如权利要求 1 所述, 各 R₉ 是甲氧基, 乙氧基或苯基, W 是一个卤原子, 这样得到一种式 (I) 的化合物, 式中符号 --- , R, R₁, R₂, R₃, 和 B 的定义如上, R₅ 是一个 C₁ - C₆ 烷基, 其中一个或多个氢原子任

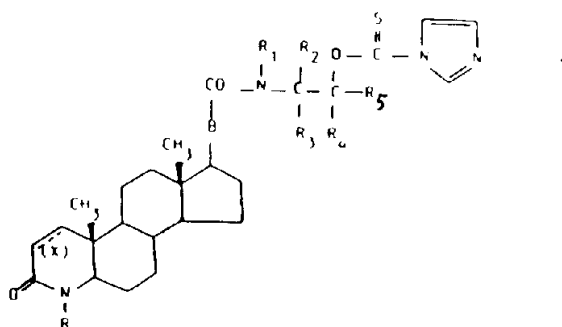
选地被一个或多个氟原子取代, (Y)是一个双键, R_4 不存在,
A 是



基团, 其中 R_6 和 R_7 的定义如权利要求 1 所述;

或者

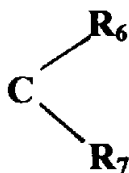
C)使一种式 (VII) 的化合物还原



(VII)

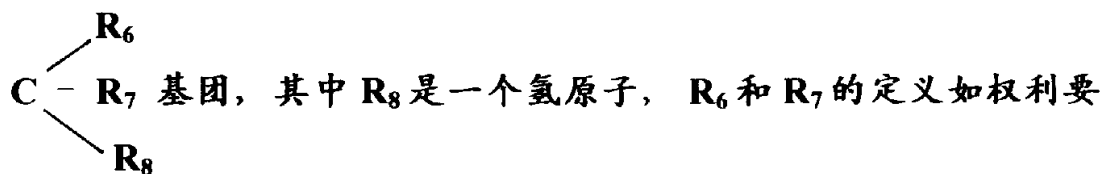
式中符号 $\cdots$, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 和 B 的定义如权利要求 1 所述, R_4 是氢, 这样得到一种式 (I) 的化合物, 式中符号 $\cdots$, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 和 B 的定义如权利要求 1 所述, R_4 和 A 是氢, (Y) 是一个单键; 和/或

D)使一种式 (I) 的化合物氢化, 式中符号 $\cdots$, R , R_1 , R_2 , R_3 , 和 B 的定义如权利要求 I 所述, R_4 不存在, R_5 是氢或 $C_1 - C_6$ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代, (Y) 是一个双键, A 是



基团, 其中 R_6 和 R_7 的定义如权利要求 1 所述, 这样

得到一种式 (I) 的化合物, 式中 (X) 和 (Y) 是单键, R, R₁, R₂, R₃ 和 B 的定义如权利要求 1 所述, R₄ 是氢, R₅ 是氢或 C₁ - C₆ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代, A 是



求 1 所述; 和/或

E)使一种式 (I) 的化合物脱氢, 式中符号, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, B 和 A 的定义如权利要求 1 所述, (X) 是一个单键, 这样得到一种式 (I) 的化合物, 式中 (Y), R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, B 和 A 的定义如权利要求 1 所述, (X) 是一个双键; 和/或如果需要, 把式 (I) 各异构物的混合物分离成各个单一的异构物。

7.一种抑制睾酮 5 α - 还原酶的药物组合物, 该组合物包含一种药用载体和/或稀释剂和作为有效成分的按照权利要求 1 的一种式 (I) 的化合物。

8.按照权利要求 1 的一种式 (I) 的化合物用来制造用作睾酮 5 α - 还原酶抑制剂的药剂。

说 明 书

氟化 17β -取代的 4-氮杂 — 5α -雄甾烷-3-酮衍生物

本发明涉及氟化 17β -取代的 4-氮杂— 5α -雄甾烷-3-酮衍生物、它的制备方法、含这类成分的药剂组合物以及用这些化合物通过抑制睾酮 5α -还原酶作为雄激素作用的抑制剂。

在某些雄激素反应组织中，睾酮的作用主要是通过其 5α -还原代谢物，二氢睾酮 (DHT) 来调节的 (Bruchowsky N., Wilson J. D.; J. Biol. Chem. 243, 5953, 1968)。把睾酮转化成二氢睾酮是靠 5α -还原酶催化的，而当 5α -还原酶被抑制时，二氢睾酮的形成减少，其特异雄激素作用就被削弱或阻断。

5α -还原酶抑制剂可用于治疗雄激素过多症候，例如某些前列腺疾病，诸如治疗良性前列腺增生和前列腺癌，和某些皮肤—毛发病候，诸如痤疮，皮脂溢出，女性多毛症和男性斑秃病 (Sitteri P. K., Wilson J. D., J. Clin. Invest. 49, 1737, 1970; Price V. H., Arch. Dermatol. 111, 1496, 1975; Sandberg A. A., Urology 17, 34, 1981)。乳腺癌治疗也能利用 5α -还原酶抑制剂，因为已知该肿瘤由于雄激素的存在而恶化。雄甾—4-烯-3-酮- 17β -羧酸及其甲酯 (Voigt and Hsia, Endo-Crinology 92, 1216 (1973))；加拿大专利

970,692)是被称作 5α -还原酶抑制剂的最早甾族化合物之一。

业已发现,两种有3-酮-4,5-二烯结构的5,10-扩环,甾族化合物是大鼠附睾 5α -还原酶的选择性抑制剂(Robaire 等人, J. Steroid Biochem. 8, 30) — 310 (1977)。

文献报道, (20R)-4-重氮-21-羟基-20-甲基- 5α -孕甾烷-3-酮及其类似物是睾酮 5α -还原酶的酶活化抑制剂(Blohm 等人, Biochem. Biophys. Res. Comm. 95, 273-80 (1980); 美国专利4,317,817)。

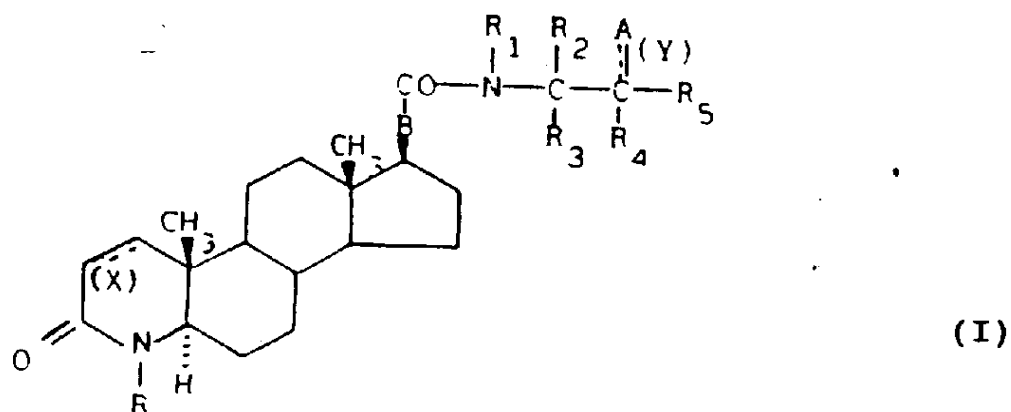
通过向底物型3-酮- Δ^4 -孕甾酮和雄激素分子中引入一个6-亚甲基部分已经制成 5α -还原酶的另外系列的导向酶的不可逆抑制剂(Petrow 等, Steroids 38, 352-53 (1981); 美国专利4,396,615)。

新近报道了作为对睾酮的 5α -还原酶非竞争性抑制剂的3-羧基甾族化合物的不饱和衍生物(Biorg. chem. 17, 372-376 (1989); 欧洲专利申请0289327)。

4-氮杂甾族化合物是迄今研究得最多的甾族 5α -还原酶抑制剂。该领域中熟知的化合物在非常大量的出版物和专利文献中有报道。特别是17 β -酰胺及其代谢物在下列文献中有报道: J. Med. Chem. 27, 1690-1701 (1984), J. Med. Chem. 29, 2298-2315 (1986), 欧洲专利申请0.004,949; 美国专利4,377,584; 欧洲专利申请0.155,096; 美国专利4,845,104; 欧洲专利申请

0,462,662; 欧洲专利申请0,484,094 A2; 美国专利4,859,681; 世界专利91/12261。

本发明提供下式(I)的化合物



式中:

符号.....代表一个单键或一个双键;

B 是一个键或一个 $C_1 - C_8$ 直链或支链亚烷基;

R 是一个氢原子或一个 $C_1 - C_4$ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代;

R_1 是一个氢原子; 或一个 $C_1 - C_8$ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代; 或一个苄基;

R_2 是 a) 氢原子, 氟原子, $C_1 - C_8$ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代; $C_5 - C_7$ 环烷基; 或 $C_8 - C_9$ 环烷基烷基; b) 一个芳基或 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基, 它们或是未取代的或是被一个或多个从下列基团中挑选的取代基作环上取代: 卤素, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 羟基或三氟甲基;

R_3 是 a) 氢原子, 氟原子, $C_1 - C_4$ 烷基, 其中一个或多个氢原

子任选地被一个或多个氟原子取代； b) 芳基或 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基，它们或是未取代的或是被一个或多个从下列基团中挑选的取代基作环上取代：卤素， $C_1 - C_4$ 烷基， $C_1 - C_4$ 烷氧基，羟基或三氟甲基；

R_4 是氢原子，氟原子，或当 Y 为双键时此基团不存在；

R_5 是氢原子，氟原子，或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代； R_6

以及其中：

当 (Y) 是一个单键时，A 是氢，氟或 $-C-R_7$ 基团，其中 R_7 ，

R_8

R_7 和 R_8 各自独立地是氢，氟或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子被一个或多个氟原子取代；

当 (Y) 是一个双键时，A 是 $C \begin{array}{l} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{array}$ 基团，其中 R_6 和 R_7 各自

独立地是氢，氟或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代；只要至少一个 R， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 或 A 中含有至少一个氟原子。

在本专利说明书的式中的点线 (" " " ") 表示 α -构型的取代基，即在环面以下，楔形线 () 表示 β -构型的取代基，即在环面以上。侧链中手性中心的构型未特别指出；本发明意思是包括单纯的 "R" 或 "S" 差向异构物及其 "R/S" 混合物。

式 (I) 化合物的代谢物和代谢前体也在本发明的范围以内。

在本专利说明书中，环烷基烷基的烷基和脂族部分可以是直链或

支链的。

$C_1 - C_4$ 烷基可以是 例如甲基，乙基，异丙基，正丁基或叔丁基。该 $C_1 - C_4$ 烷基可以是一未取代的或者被一个或多个，最好是一，二或三个氟原子取代，并可以是例如三氟甲基，2，2，2-三氟乙基，氟甲基或二氟甲基。

$C_1 - C_6$ 烷基可以是 例如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，新戊基，正己基或异己基。 $C_1 - C_6$ 烷基可以是未取代的或者被一个或多个，最好是一到六个或一到三个氟原子取代，并可以是例如氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，2，2，2-三氟乙基，3，3，3-三氟丙-1-基或4，4，4-三氟丁-1-基，1-三氟甲基乙-1-基，2-三氟甲基丙-1-基，1，1，1，3，3，3-六氟丙-2-基，4，4，5，5，5-五氟戊基，3，3，3，2，2，-五氟丙-1-基。

$C_6 - C_7$ 环烷基可以是例如环戊基，环己基或环庚基最好是环己基。

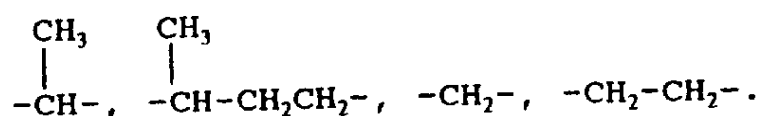
$C_6 - C_9$ 环烷基烷基可以是例如，($C_6 - C_7$ 环烷基)烷基最好是($C_6 - C_7$ 环烷基)甲基或($C_6 - C_7$ 环烷基)乙基，特别是环己基甲基，环己基乙基或环庚基甲基，最好是环己基甲基。

芳基可以是例如，未取代的苯基或被一个或多个，最好是一个氯，溴，氟， $C_1 - C_4$ 烷基最好是甲基， $C_1 - C_4$ 烷氧基最好是甲氧基，羟基或三氟甲基取代，特别是4-甲基苯基，4-羟基苯基，4-甲氧基苯基，4-三氟甲基苯基、4-氟苯基。

$C_7 - C_{10}$ 芳烷基可以是例如，苯基($C_1 - C_4$ 烷基)最好

是苄基，该苄基或是未取代的或者被一个或多个，最好是一个或两个氯，溴，氟， $C_1 - C_4$ 烷氧基最好是甲氧基，羟基或三氟甲基取代，特别是4-羟基苄基，4-甲氧基苄基，4-羟基-3-甲氧基苄基，3,4-二甲氧基苄基，4-三氟甲基苄基，2-氟苄基，3-氟苄基，4-氟苄基，3-氟-4-羟基苄基。

$C_1 - C_6$ 直链或支链亚烷基可以是例如直链或支链 $C_1 - C_4$ 亚烷基，特别是，例如，



当 R 是 $C_1 - C_4$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代时，它最好是甲基或2,2,2-三氟乙基；

当 R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代时，它最好是甲基，乙基，异丙基，异丁基，仲丁基，叔丁基，2,2,2-三氟乙-1-基，1-三氟甲基乙-1-基，1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基，2-三氟甲基丙-1-基；2,2,3,3,3-五氟丙-1-基，

当 R_2 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代时，它最好是甲基，异丙基，异丁基，仲丁基，叔丁基，氟甲基，三氟甲基，2,2,2-三氟乙-1-基，1-三氟甲基乙-1-基，3,3,3-三氟丙基，1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基，2-三氟甲基丙-1-基，4,4,4-三氟丁基；

当 R_2 是 $C_6 - C_7$ 环烷基时，它最好是环己基；

当 R_2 是 $C_6 - C_9$ 环烷基烷基时，它最好是环己基甲基；

当 R_2 是芳基时，它最好是苯基；

当 R_2 是未取代 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基时，它最好是苄基；

当 R_2 是取代 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基时，它最好是对一三氟甲基苄基；

当 R_3 是 $C_1 - C_4$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代时，它最好是甲基，氟甲基，三氟甲基；

当 R_3 是芳基时，它最好是苯基；

当 R_3 是未取代 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基时，它最好是苄基；

当 R_3 是未取代 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基时，它最好是对一三氟甲基苄基；

当 R_5 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代时，它最好是甲基，正丁基，三氟甲基或五氟乙基；

R_6

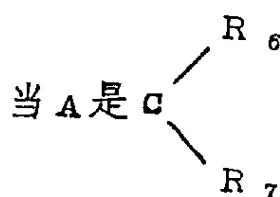
|

当 A 是 $-C-R_7$ 基团时，它最好是甲基，氟甲基，二氟甲

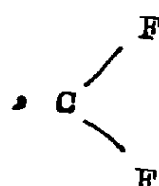
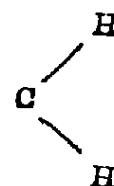
|

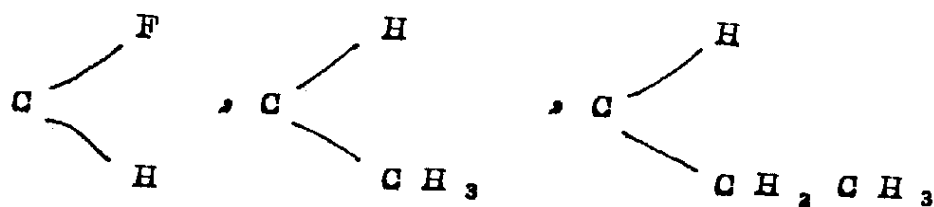
R_8

基，三氟甲基，乙基，正丙基；



基团时，它最好是





按照本发明优选的化合物类别是:

1) 式(I)的化合物式中:

符号.....代表一个单键或一个双键;

B是一个键;

R 是氢, 甲基或2, 2, 2-三氟乙基;

R₁ 是氢;

R₂ 是氢, 甲基, 异丙基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 三氟甲基, 3, 3, 3-三氟丙基, 4, 4, 4-三氟丁基, 2-三氟甲基丙-1-基, 1-三氟甲基乙-1-基, 氟甲基, 苄基, 苯基;

R₃ 是氢或甲基;

R₄ 是氢;

R₅ 是甲基, 三氟甲基, 正丁基;

(Y) 是一个单键;

R₆

|

A 是-C-R₇基团, 式中R₆是氢或氟, R₇和R₈都是氢或

|

R₈

氟原子, 只要至少一个R₁, R₂, R₅或A基团含至少一个氟原子。

2) 式 (I) 的化合物式中:

符号.....代表一个单键或一个双键;

B 是一个键;

R 是氢、甲基或 2, 2, 2-三氟乙基;

R₁ 是氢;

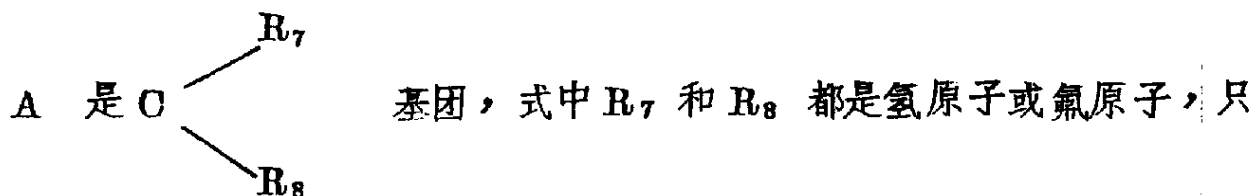
R₂ 是氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、三氟甲基、3, 3, 3-三氟丙基, 4, 4, 4-三氟丁基, 2-三氟甲基丙-1-基, 1-三氟甲基乙-1-基, 氟甲基、苄基、苯基;

R₃ 是氢;

R₄ 不存在;

R₅ 是甲基、三氟甲基、正丁基;

(Y) 是一个双键;



要至少一个 R、R₂、R₅ 或 A 基团含有至少一个氟原子。

3) 式 (I) 的化合物式中:

符号.....代表一个单键或一个双键;

R 是氢、甲基或 2, 2, 2-三氟乙基;

R₁ 是氢, 2, 2, 2-三氟乙基和 2, 2, 3, 3, 3-五氟丙-1-基, 甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基;

R₂ 是氢、甲基、异丙基、氟甲基、三氟甲基、苄基或苯基;

R₃ 是氢、甲基、氟甲基、三氟甲基、苄基或苯基;

R₄ 是氢或氟;

R_5 是氢、氟或三氟甲基;

B 是一个键;

(Y)是一个单键;

A 是氢或氟; 只要至少一个 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 或 A 基团含有一个氟原子。

属于本发明的优选的特定化合物的实例是:

1) N-(4,4,4-三氟-3-甲基-丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

2) N-(1,1,1-三氟-3-甲基-丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

3) N-(4,4,4-三氟-3-甲基-丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

4) N-(1,1,1-三氟-3-甲基-丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

5) N-(5-甲基-2-二氟甲基-己-3-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

6) N-(3-二氟甲基-庚-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

7) N-(5-甲基-2-二氟甲基-己-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

8) N-(3-二氟甲基-庚-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

9) N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基-丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

- 10) N-(1,1,1-三氟-3-亚甲基-丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 11) N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基-丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 12) N-(1,1,1-三氟-3-亚甲基-丁-1-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 13) N-(5-甲基-2-二氟亚甲基-己-3-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 14) N-(3-二氟亚甲基-庚-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 15) N-(5-甲基-2-二氟亚甲基-己-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 16) N-(3-二氟亚甲基-庚-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 17) N-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 18) N,N-二(2,2,2-三氟乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 19) N-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 20) N,N-二(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 21) N-甲基-H-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;

- 22) N-异丁基-N-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 23) N-(1-氟-2-甲基-丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 24) N-(1,3-二氟-2-甲基-丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 25) N-(1,3-二氟-2-氟甲基-丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 26) N-(5,5,5-三氟-2,4-二甲基戊-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 27) N-(4,4,4-三氟-2,3-二甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 28) N-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 29) N-(5,5,5-三氟-2,4-二甲基戊-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 30) N-(4,4,4-三氟-2,3-二甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 31) N-(4,4,4-三氟丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 32) N-(5,5,5-三氟-2-甲基戊-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 33) N-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;

- 34) N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 35) N-(5,5,5-三氟-4-亚甲基-2-甲基戊-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 36) N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基-2-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 37) N-(2,2,2-三氟乙基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;
- 38) N-异丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 39) N-异丙基-N-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 40) N-(2,2,2-三氟苯基乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 41) N-(1,1,1-三氟-2-苯基丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 42) N-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
- 43) N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺; 和
- 44) N-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺。

上列各化合物的结构式,按其顺序号,以式(I)的取代基为准列入下表内:

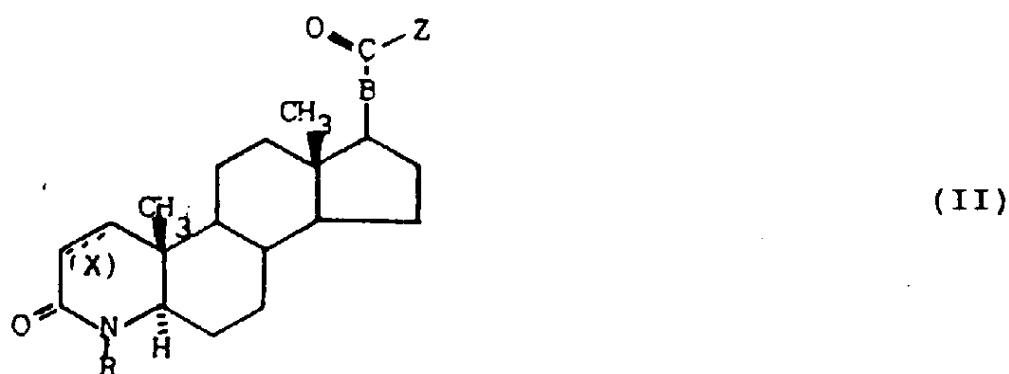
	(Y)	A	R ₅	B	(X)	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	单	CH ₃	CF ₃	键	单	CH ₃	H	CH ₃	H	H
2	"	CH ₃	CH ₃	"	"	CH ₃	H	CF ₃	H	H
3	"	CH ₃	CF ₃	"	"	H	H	CH ₃	H	H
4	"	CH ₃	CH ₃	"	"	H	H	CF ₃	H	H
5	"	CHF ₂	CH ₃	"	"	CH ₃	H	i-but	H	H
6	"	CHF ₂	n-but	"	"	CH ₃	H	CH ₃	H	H
7	"	CHF ₂	CH ₃	"	"	H	H	i-but	H	H
8	"	CHF ₂	n-but	"	"	H	H	CH ₃	H	H
9	双	CH ₂	CF ₃	"	"	CH ₃	H	CH ₃	H	--
10	"	CH ₂	CH ₃	"	"	CH ₃	H	CF ₃	H	--
11	"	CH ₂	CF ₃	"	"	H	H	CH ₃	H	--
12	"	CH ₂	CH ₃	"	"	H	H	CF ₃	H	--
13	"	CF ₂	CH ₃	"	"	CH ₃	H	i-but	H	--
14	"	CF ₂	n-but	"	"	CH ₃	H	CH ₃	H	--
15	"	CF ₂	CH ₃	"	"	H	H	i-but	H	--
16	"	CF ₂	n-but	"	"	H	H	CH ₃	H	--

	(Y)	A	R ₅	B	(X)	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
17	单	F	F	链	双	H	H	H	H	F
18	u	F	F	u	u	H	CF ₃ -CH ₂	H	H	F
19	u	F	F	u	u	H	H	CF ₃	H	F
20	u	F	F	u	u	H	CF ₃ CH- CF ₃	CF ₃	H	F
21	u	F	F	u	u	H	CH ₃	H	H	F
22	u	F	F	u	u	H	i-Bu	H	H	F
23	u	H	F	u	u	H	H	CH ₃	CH ₃	H
24	u	H	F	u	u	H	H	CH ₂ F	CH ₃	H
25	u	H	F	u	u	H	H	CH ₂ F	CH ₂ F	H
26	u	CH ₃	CF ₃	u	单	H	H	i-Pr	H	H
27	u	CH ₃	CF ₃	u	u	H	H	CH ₃	CH ₃	H
28	u	CH ₃	CF ₃	u	双	H	H	CH ₃	H	H
29	u	CH ₃	CF ₃	u	u	H	H	i-Pr	H	H
30	u	CH ₃	CF ₃	u	u	H	H	CH ₃	CH ₃	H
31	u	H	CF ₃	u	u	H	H	CH ₃	H	H

	(Y)	A	R ₅	B	(X)	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
32	单	H	CF ₃	键	双	H	H	i-Pr	H	H
33	"	H	CF ₃	"	"	H	H	CH ₃	CH ₃	H
34	双	CH ₃	CF ₃	"	"	H	H	CH ₃	H	--
35	"	CH ₃	CF ₃	"	"	H	H	i-Pr	H	--
36	"	CH ₃	CF ₃	"	"	H	H	CH ₃	CH ₃	--
37	单	F	F	"	单	CH ₃	H	H	H	F
38	"	F	F	"	双	H	i-Pr	H	H	F
39	"	F	CF ₃	"	"	H	i-Pr	H	H	F
40	"	F	F	"	"	H	H	Ph	H	F
41	"	F	F	"	"	H	H	Ph	CH ₃	F
42	"	F	F	"	"	H	H	Ph	Ph	F
43	"	F	F	"	"	H	H	CH ₃	CH ₃	F
44	"	F	F	"	"	H	H	CH ₃	CF ₃	F

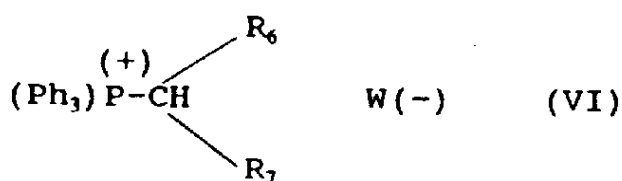
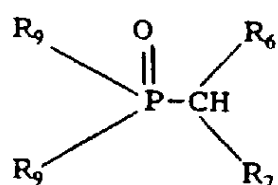
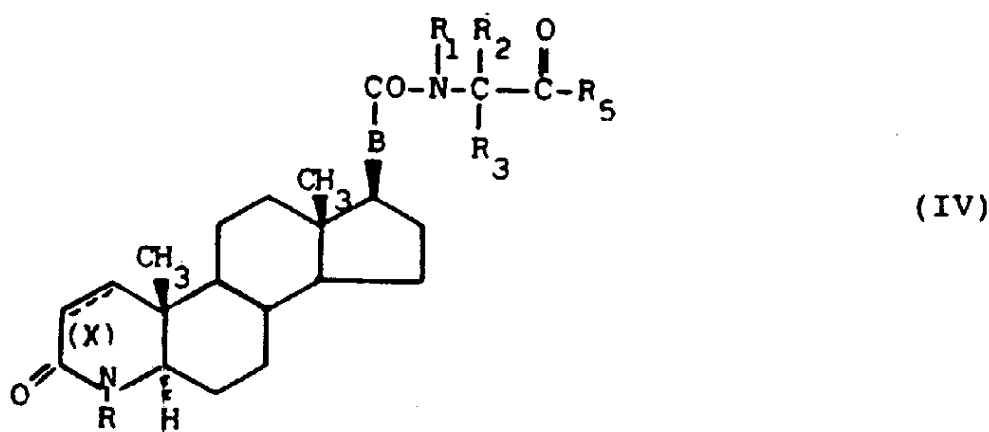
式(I)化合物的制备方法包括:

(A)使一种式(II)的化合物与一种式(III)的化合物或其盐反应,

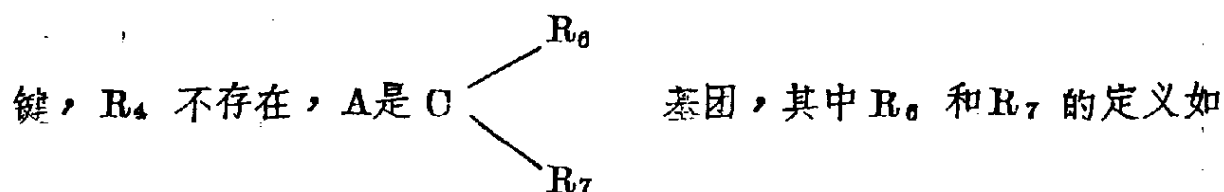


式中符号....., R和B的定义如上, Z是羧基的活性官能团, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和A的定义如上, 这样得到式(I)的化合物, 式中符号....., R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , B和A的定义如上; 或者

B)使一种式(IV)的化合物与一种式(V)或(VI)的化合物反应

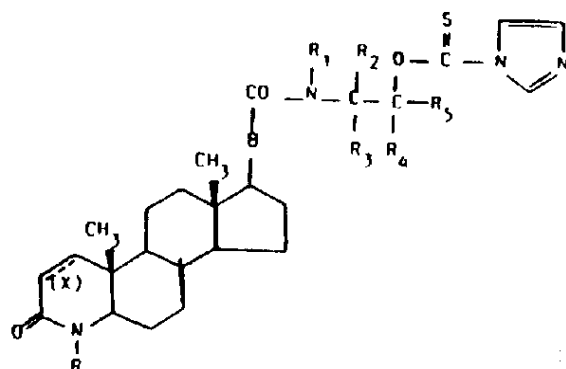


式中符号……，R，R₁，R₂，R₃和B的定义如上，R₅是一个C₁—C₆烷基，其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代。式中R₆和R₇的定义如上，各R₉是甲氧基，乙氧基或苯基，W是一个卤原子，这样得到式(I)的化合物，式中符号……，R，R₁，R₂，R₃和B的定义如上，R₅是一个C₁—C₆烷基其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代，(Y)是一个双键，R₄不存在，A是C



上；或者

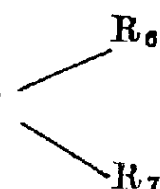
C) 使一种式 (VII) 的化合物还原



(VII)

式中符号....., R, R₁, R₂, R₃, R₅ 和 B 的定义如上, R₄ 是氢, 这样得到一种式 (I) 的化合物式中符号....., R, R₁, R₂, R₃, R₅ 和 B 的定义如上, R₄ 和 A 是氢, (Y) 是一个单键; 如果需要,

D) 使一种式 (I) 的化合物氢化, 式中符号....., R, R₁, R₂, R₃ 和 B 的定义如上, R₄ 不存在, R₅ 是氢或 C₁—C₆ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代, (Y)

是一个双键, A 是 C  基团, 其中 R₆ 和 R₇ 的定义如上,

这样得到式 (I) 的化合物, 式中 (X) 和 (Y) 是单键, R, R₁, R₂, R₃ 和 B 的定义如上, R₄ 是氢, R₅ 是氢或 C₁—C₆ 烷基, 其中一个或多个氢原子任选地被一个或多个氟原子取代,

R_6

|

A是 $C-R_7$ 基团，其中 R_8 是一个氢原子， R_6 和 R_7 的定义如

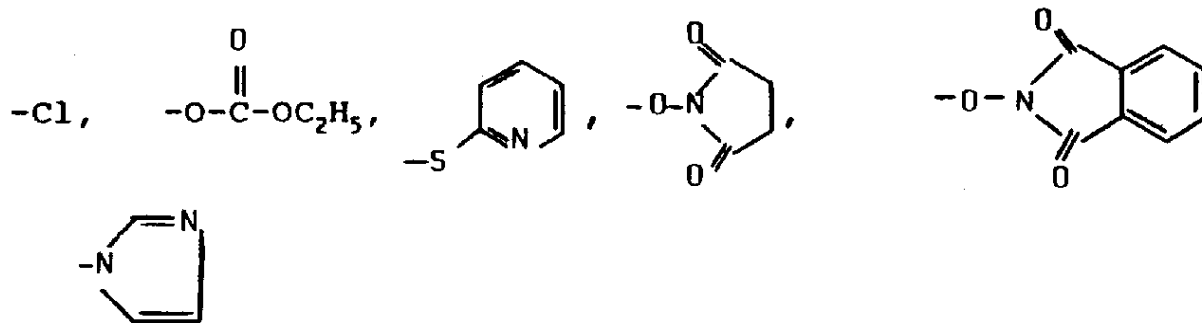
↓

R_8

上；和/或

E) 使一种式 (I) 的化合物脱氢，式中符号 $\cdots$ ， R ， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ，B和A的定义如上，(X是一个单键，这样得到一种式 (I) 的化合物式中 (Y)， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ，B和A的定义如上，(X是一个双键；如果需要，把异构体混合物分离成各个单一的异构物。

在式 (II) 的化合物中乙基团是羧酸官能团的活化基团，用来形成酰胺和肽键；它可以是例如，下列基团之一：



式 (II) 的化合物与式 (III) 的化合物按照方法 A) 的反应，可以例如在下列溶剂中进行：二氯甲烷，乙酸乙酯，四氢呋喃，二甲基甲酰胺，苯，甲苯，反应温度在约 $0^\circ C$ —约 $100^\circ C$ 之间变化，反应时间从约 1 小时到约 48 小时不等。

当式 (III) 的化合物呈盐形式时，必须向反应混合物中添加一

种化学计算量的有机碱，诸如吡啶，或一种三—C₁—C₆—烷基胺，最好是三乙胺。

式 (N) 的化合物与式 (V) 的化合物按照方法 B) 的反应，可以在通常的 Horner — Wadsworth — Emmons 反应条件下进行。

例如，使溶于无水溶剂中的式 (V) 的化合物与一种烷基胺锂或烷基锂衍生物反应，该无水溶剂诸如乙醚或四氢呋喃，该烷基胺锂诸如二异丙基胺锂，该烷基锂衍生物诸如丁基锂或氢化钠。反应温度在约—78 °C—约 0 °C 之间变化，反应时间从半小时到 3 小时，在氮或氩的惰性气氛下反应。然后把溶于四氢呋喃的式 (N) 化合物加到反应混合物中，使反应在室温——反应混合物的回流温度之间继续进行几个小时到一两天。

在式 (VI) 的化合物中，W 是一个卤原子，最好是碘原子。式 (N) 的化合物与式 (VI) 的化合物按照方法 B) 的反应可以在通常的 Wittig 反应条件下进行。

例如，使式 (VI) 的化合物与强碱诸如烷基胺锂（如二异丙基胺锂）或烷基锂（如丁基锂）或碱金属氢化物（如氢化钠）或碱金属醇盐（如叔丁醇钾）在一种溶剂或其混合物中反应。该溶剂诸如二甘醇二甲醚，二甲基亚砷 (DMSO)，四氢呋喃，乙醚，苯，甲苯反应温度从约—78 °C 到室温不等，最好是在氮或氩的惰性气氛下反应。

然后用式 (N) 的化合物处理这样得到的内盐，使反应在室温——反应混合物的回流温度之间继续进行几个小时到几天。

式 (VII) 的化合物按照方法 C) 进行还原，可以用三正丁基氢

化锡处理式 (VI) 的化合物，有时在有偶氮二异丁腈 (AIBN) 作为游离基引发剂的情况下在一种溶剂诸如甲苯中反应。反应温度在室温——溶剂的回流温度之间，反应时间从 1 小时到 4 小时不等。

式 (I) 的化合物按照方法 D) 进行脱氢，可以在下列条件下进行：在溶剂诸如甲醇，乙醇，乙酸乙酯中，在有约 10 %——30 % 氢化催化剂诸如 5 % Pd / c 或 10 % Pd / c，阮内镍的情况下，在 1 大气压的氢压下，在室温下，反应时间从半小时到 3 小时。

式 (I) 的化合物按照方法 E) 的脱氢，(最好是用 R 是氢的式 (I) 化合物进行)，可以用一种合适的脱氢剂诸如氯酞，苯亚硒酸酐或二氯二氟苯醌 (DDQ)，在一种无水溶剂诸如氯苯，二噁烷，二甲苯，甲苯或苯中，且任选地在有 B₃TF₃A [双 (三甲基硅烷基) 三氟乙酰胺] 的存在下进行。反应温度在室温——溶剂的回流温度之间，反应时间大致从约 2 小时到约 24 小时不等。

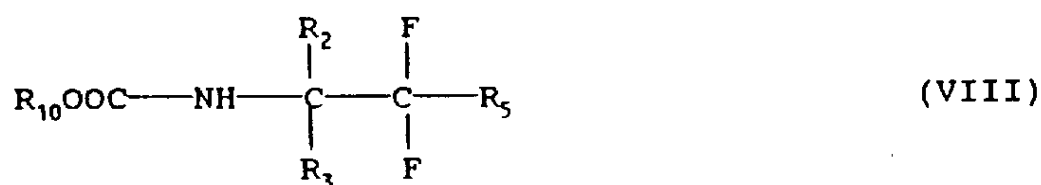
反应最好是在惰性气氛，例如氮气氛下进行。

式 (II) 的化合物是已知的化合物，或者能够按照已知的方法从已知的化合物制备。

式 (III) 的化合物是市场上买得到的，或者是可用已知的方法合成的。例如通过使相应的三氟酰胺 (见 JOC 24, 1256—59 (1959)) 或从相应的酮类 (Tetrahedron 31 (39) . 5547—50 (1990)) 还原，或者使相应的 N-羟基胺 (JOC 32, 3197 (1967)) 或异氰酸酯还原 (DE-A-3326875 和 DE-A-3611195)。

式 (III) 的化合物，式中 R₂，R₃ 和 R₅ 的全部含义如上，只

是 R_1 是氢， Y 是一个单键， A 和 R_4 是氟原子，该化合物可通过水解式 (VII) 的氨基甲酸酯而制得



式中 R_2 ， R_3 和 R_5 的全部含义如上，只是 R_{10} 是 $C_1 - C_4$ 烷基，最好是乙基或苄基。

水解是通过用 48% 氢溴酸处理在一种溶剂中的氨基甲酸酯来实现的。该溶剂诸如二噁烷，四氢呋喃，乙醇。反应温度是反应混合物的回流温度，反应时间从 5 小时到 24 小时。式 (VII) 的氨基甲酸酯的制法是，使式 (K) 的化合物与式 (X) 的有机镁化合物反应，



式中 R_{10} ， R_2 和 R_5 的定义如上，式中 R_3 的定义如上， Mg 是镁原子， X 是卤原子，最好是氯，溴或碘。

反应在一种无水溶剂诸如乙醚或四氢呋喃中进行，反应温度在 $-10^\circ C$ 与反应混合物的回流温度之间变化，反应时间从 30 分钟到 4

小时。

式 (X) 化合物的制法是，使式 (XI) 的化合物与式 (XII) 的化合物反应



式中 R_{10} 的定义如上，式中 R_2 和 R_5 的定义如上。氮杂正磷 (XI) 和氟化酮 (XII) 之间的反应是在氮杂—Wittig 反应文献中报道的通常条件下进行的。

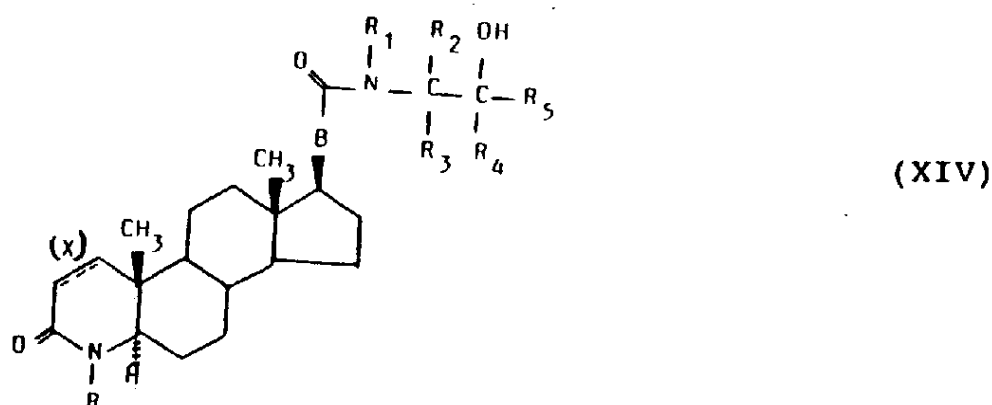
式 (X)，(XI) 和 (XII) 的化合物是已知的化合物或者能够按照已知方法合成。式 (IV) 化合物的制法是，例如使式 (II) 的化合物与式 (XIII) 的 α -氨基酮反应



式中 R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_5 的定义如上。例如，反应在一种惰性溶剂诸如二氯甲烷，乙酸乙酯，四氢呋喃，二甲基甲酰胺，苯，甲苯中进行。反应温度在约 0°C 与约 100°C 之间变化，任选地在有一种有机碱诸如吡啶，对一二甲基氨基吡啶或三乙胺的存在下，反应时间从半小时到 5 天不等。式 (XIII) 的化合物经常以 N 盐衍生物（例如盐

酸盐或三氟乙酸盐)的形式应用。在这种情况下, 必须向反应混合物中加入一种化学计算量的有机碱诸如, 吡啶或三- C_1-O -烷基胺, 最好是三乙胺。

式(VII)化合物的制法是, 使式(XIV)的化合物与式(XV)的化合物反应

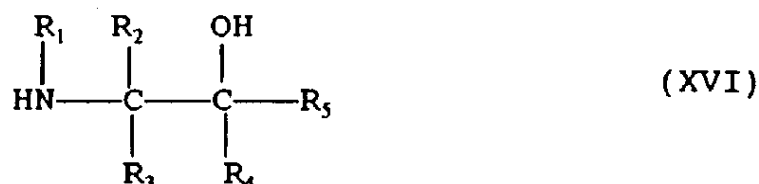


式中符号....., B, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 的定义如上, R_4 是氢。

反应的进行条件是, 把式(XIV)的醇和过量式(XV)的1, 1-硫代羰基二咪唑的混合物在无水溶剂诸如1, 2-二氯乙烷, 二氯甲烷, 四氢呋喃中回流。反应时间从约1小时到8小时不等, 最好

是在一种惰性气氛例如氮气下进行。

式 (XIV) 化合物的制法是，例如，使式 (II) 的化合物与式 (XV) 的化合物反应



式中符号……，R 和 B 的定义如上， R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_5 的定义如上， R_4 是氢。

反应可在一种溶剂诸如二氯甲烷或乙酸乙酯中进行。反应温度在约 0°C 到 70°C 之间变化，任选地在有一种有机碱诸如 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 三烷基胺，最好是三乙胺的存在下，反应时间从 2 小时到 24 小时不等。

式 (XVI) 的化合物经常以盐的衍生物，最好是盐酸盐的形式应用，而氨基是在有一种有机碱诸如 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 三烷基胺，最好是三乙胺的情况下就地形成的。

式 (XV) 和 (XVI) 的化合物是市场上买得到的化合物，或可用已知的化合物制得。

式 (V)，(VI) 和 (XIII) 的化合物是已知的化合物，或能用已知方法合成。

本发明的化合物特异地抑制睾酮 5α -还原酶，因而是强效的抗雄激素物质。例如，本发明化合物对 5α -还原酶的抑制效应按照下文报道的方法进行离体和在体测定。

5 α —还原酶抑制作用的离体测定

5 α —还原酶抑制作用的测定是把增生的人体前列腺匀浆的颗粒部分作为酶源的。按 $140,000 \times g$ 离心处理前列腺匀浆来制备颗粒部分。所得的微粒沉淀物经数次洗涤后重新悬浮在缓冲液中，按等份试样含约 10 mg 蛋白质/ ml 在 -80°C 下贮藏。

5 α —还原酶的测定法是，最后体积为 0.5 ml ，在 40 mM TRIS—HCl 缓冲液 (pH 5.5) 中，含 1 mM 二硫苏糖醇， 5 mM NADPH， $1 \mu\text{M}$ [^{14}C] 睾酮，酶制剂等份试样和各种抑制剂。在 37°C 下温育 30 分钟后，加入 2 ml 冷乙醚使反应终止，分出有机相，在氮气氛下蒸发后并重新悬浮在乙酸乙酯中。用氯仿，丙酮和正己烷 (2:1:2) 作展开溶剂系，在薄层色谱的硅胶 F254 板 (Merck) 上把该提取液中的睾酮代谢物分离。

扫描薄层板上的放射活性并从薄层色谱分析器 (Berthold) 打印的定量曲线图来分析硅胶板上的放射性。用分数表示的睾酮 5 α —还原作用的计算方法是，建立 5 α —还原代谢物 (5 α —二氢睾酮，3 α —和 3 β —雄甾烷二醇) 区段中 ^{14}C —放射性与睾酮和 5 α —还原代谢物区总放射性的关系式。通过画出 “% 抑制作用” 对 “抑制剂浓度对数” 的关系曲线来确定使 5 α —还原酶活性降低 50% (IC_{50}) 所需的各化合物的浓度。

5 α —还原酶的在体抑制作用

采用大鼠抗雄激素作用的标准试验方法。在轻度醚麻醉下经阴囊切开术将青春期前 22 日龄的雄鼠去势。在睾丸切除后第七天，经皮下植入 1 cm 长的填充 25% 睾酮和 75% 胆甾醇的 Silastic® 管 (Dow—Corning Model NO 602—265) 作为

雄激素代替物。然后使大鼠（7只动物/组）口服试验化合物治疗，每日一次连续7天。最后给药的24小时后，处死大鼠，分离出腹前列腺并称重。对照动物（睾酮对照物）接受赋形剂（0.5 ml/kg 0.5%甲基纤维素/0.4%吐温80）。一组去势的大鼠未植入睾酮（去势对照动物）。

按照下式计算对T-诱发的前列腺增生反应的抑制作用平均百分率：

$$\% \text{抑制作用} = 100 \times (W_{TC} - W_1) / (W_{TC} - W_{OC})$$

式中 W_{TC} ， W_{OC} 和 W_1 分别是睾酮对照物，去势对照动物和抑制剂处理组的平均前列腺重量。

举例来说，用本发明的一些代表性化合物得到的结果如下表所示：

表1：5 α -还原酶的离体和在体抑制作用

	化合物	离体抑制作用 IC ₅₀ (nm)	前列腺重量的 % 抑制作用 (按3 mg/kg / 天 P.O.)
	40	21	51
	41	12	54

从表1报道的结果很明显，新型化合物在离体和在体都是非常强

效的 5α -还原酶抑制剂。由上面指出的活性看，本发明的化合物在下列情况下是治疗有效的：希望借助对 5α -还原酶的抑制作用降低雄激素的作用诸如前列腺良性增生，前列腺癌和乳腺癌，和某些皮肤一毛发症候诸如痤疮，皮脂溢出，女性多毛症和男性斑秃病。因而，哺乳动物，如人或动物可用这样一种方法来治疗，该法是服用有效剂量的上述式 (I) 的化合物。

本发明化合物的毒性是完全微不足道的，以致能够安全地供治疗之用。本发明的化合物能够以各种各样的剂型给药，例如口服的片剂、胶囊，糖衣片或薄膜包衣片，液态溶液或悬浮剂；直肠给药的栓剂；肠道外给药例如肌肉注射或静脉注射或灌注；局部给药例如霜剂。

剂量取决于病人的年龄、体重，病情和给药途径；例如成人口服采用的每次剂量可以是约 $1-200\text{ mg}$ ，日服 $1-3$ 次。如前所述，本发明包括的药剂组合物是由本发明的一种化合物同一种药用赋形剂（载体或稀释剂）组成的。

含有本发明化合物的药剂组合物通常按照常规的方法制备，并以适宜的药剂形式用药。

例如，固体口服型可以包括，除有效化合物外，有稀释剂，例如乳糖，葡萄糖，蔗糖，纤维素，玉米淀粉或马铃薯淀粉；润滑剂，例如硅石粉、滑石粉，硬脂酸，硬脂酸镁或硬脂酸钙，和/或聚乙二醇；粘合剂，例如淀粉，阿拉伯胶，明胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，例如淀粉，藻酸，藻酸盐或羟基乙酸淀粉钠；泡沸腾混合剂；染料；甜味剂；润湿剂诸如卵磷脂，乙氧基化山梨醇，硫酸月桂酯；以及通常用于药剂配方中的无毒和药理上惰性物质。该制剂可用已知方法制造，例如借助于混合制粒，压片，包

糖衣，或包膜方法。口服用的液体分散剂可以是例如糖浆剂，乳剂和悬浮液。

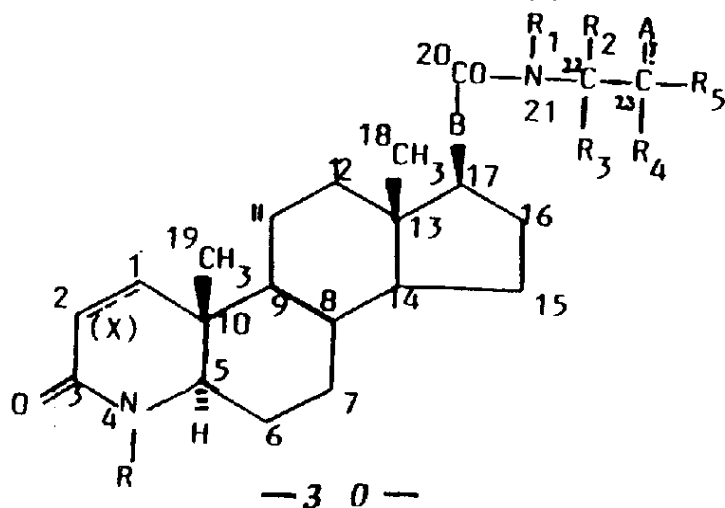
糖浆剂可含有作为载体的例如蔗糖或带甘油和／或甘露糖醇和／或山梨糖醇的蔗糖；特别是糖尿病人用药的糖浆剂可含有作为载体的例如山梨糖醇，该物是不能代谢成葡萄糖或者以极少量代谢成葡萄糖的物质。

悬浮液和乳剂可含有作为载体的例如天然树胶，琼脂，藻酸钠，果胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素，或聚乙烯醇。

肌肉注射用的悬浮液或溶液除有效化合物外可含有药用载体，例如灭菌水，橄榄油，油酸乙酯，二醇例如丙二醇，如果需要，可加入适量的利度卡因盐酸盐。静脉内注射或灌注溶液可含有作为载体的例如无菌水，或者最好是无菌，含水等渗盐水溶液。

栓剂除有效化合物外，可含有药用载体，例如可可脂，聚乙二醇，聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。常规的载体可用作局部配方制剂。下列各实施例具体说明，但不是限制本发明。

所报道的NMR数据是在含氘氯仿(CDCl_3)中测定的，除非另有说明，并从百万分之一(δ)低磁场四甲基硅烷报道。按照用于各实施例的命名原则，各化合物中位次编号如下：



实 施 例 1

N-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺[(I); X=双键; Y=单键; B=键; R=H; R₁=H; R₂=H; R₃=H; R₄=F; R₅=F; A=F]。

把3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -硫代羧酸-2-吡啶酯(102.5 mg)和2,2,2-三氟乙胺(0.55 ml)的混合物在无水四氢呋喃(2.5 ml)中回流4小时。

真空下除去溶剂,用快速色谱(洗脱液:乙酸乙酯/二氯乙烷 20:1)提纯该黄色固体,这样得到110 mg白色结晶固体标题化合物(熔点220—221°C,二氯甲烷)。

NMR (CDCl₃, δ): 6.77 (d, 1H, H(1)), 5.8 (dd, 1H, H(2)), 5.56 (t, 1H, CONHCH₂CF₃), 5.52 (bs, 1H, NH), 4.18 and 3.70 (2m, 2H, CONHCH₂CF₃), 3.31 (dd, 1H, H(5 α)), 0.96 (s, 3H, CH₃(19)), 0.78 (s, 3H, CH₃(18)).

MS (m/z): 398 M⁺

383 M - $\cdot$ CH₃|⁺

使用合适的原料和按照类似方法制备的各化合物列举如下:

N-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(5-甲基-2-二氟甲基己-3-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(3-二氟甲基庚-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(5-甲基-2-二氟甲基己-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(3-二氟甲基庚-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(5-甲基-2-二氟亚甲基己-3-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(3-二氟亚甲基庚-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N—(5—甲基—2—二氟亚甲基己—3—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾烷—17 β —羧酰胺;

N—(3—三氟亚甲基庚—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾烷—17 β —羧酰胺;

N, N—二(2, 2, 2—三氟乙基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

N—(1, 1, 1, 3, 3, 3—六氟丙—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

N, N—二(1, 1, 1, 3, 3, 3—六氟丙—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

N—甲基—N—(2, 2, 2—三氟乙基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

N·异丁基—N—(2, 2, 2—三氟乙基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

N—(1—氟—2—甲基丙—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

N—(1, 3—二氟—2—甲基丙—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

N—(1, 3—二氟—2—氟甲基丙—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺;

实 施 例 2

N—(2, 2, 2—三氟乙基)—4—甲基—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾烷—17 β —羧酰胺[(I): X=单键; Y=单键; B=键; R=CH₃; R₁=H; R₂=H; R₃=H; R₄=F;

$R_5 = F; A = F$]。

向 2, 2, 2-三氟乙胺盐酸盐 (948.5 mg) 在无水四氢呋喃 (10 ml) 的悬浮液中加入三乙胺 (0.973 ml)。室温下搅拌 15 分钟后, 加入固体 4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -硫代羧酸 2-吡啶酯 (426 mg), 混合物加热回流 4 小时。

在真空下除去挥发物, 用快速色谱在硅胶柱 (洗脱液: 乙酸乙酯/二氯甲烷 20:1) 提纯粗制品, 得到 330 mg 标题化合物 (熔点 242—244°C)

NMR ($CDCl_3$) δ : 5.65 (m, 1H, NH), 4.5–3.5 (m, 2H, CH_2CF_3), 3.1 (dd, 1H, H(5 α)), 2.9 (s, 3H, N- CH_3), 0.87 (s, 3H, CH_3 (19)) 0.67 (s, 3H, CH_3 (18)).

元素分析

$C_{22}H_{23}F_3N_2O_2$ 计算值: C 63.75%,

H 8.02%,

N 6.76%

实测值: C 63.44%,

H 7.78%,

N 6.67%

按照类似方法和使用合适的原料制备的各化合物列举如下:

N-异丙基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-1-烯-17 β -羧酰胺;

N-异丙基-N-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺。

实 施 例 3

(22 R S)-N-(2,2,2-三氟苯乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺 [(I); X=双键; Y=单键; B=键; R=H; R₁=H; R₂=Ph; R₃=H; R₄=F; R₅=F; A=F]。

向(R S)-2,2,2-三氟苯基乙胺盐酸盐(205 mg)在无水二甲基甲酰胺(4 ml)的溶液中加入三乙胺(0.270 ml)。室温下搅拌30分钟后加入固体3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -硫代羧酸2-吡啶酯(200 mg)，混合物加热到100℃ 8小时。

用水稀释并用乙酸乙酯抽提反应混合物；用1N盐酸和水洗涤有机提取液直到呈中性为止，用硫酸钠干燥并减压蒸出溶剂。

剩余物用快速色谱在硅胶柱(洗脱液：乙酸乙酯/二氯甲烷 20:1)提纯，得到125 mg标题化合物(熔点260-265℃)

NMR (CDCl₃) δ : 7.38 (s, 5H, Ph), 6.77 (d, 1H, H(1)), 5.95-5.70 (m, 3H, H(2) + NH(21) + CH(CF₃)Ph), 5.21 (s, 1H, NH(4)), 3.33 (dd, 1H, H(5 α)), 0.99 and 0.94 (2s, 3H, CH₃(19)), 0.72 and 0.56 (2s, 3H, CH₃(18))
MS (m/z) : 474 M⁺, 459 M-CH₃⁺, 454 M-HF⁺.

按照类似方法制备 N-(1,3-二氟-2-氟甲基丙-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺。

实 施 例 4

(R, S)-1-三氟甲基-1-苯乙-1-胺盐酸盐[(II); Y=单键; R₁=H; R₂=Ph; R₃=CH₃; R₄=F; R₅=F; A=F]。

把三氟苯乙酮[(X); R₂=Ph; R₅=F](1.536 g), N-羧乙氧基三苯基磷亚胺[(XI); R₁₀=乙基](3.494 g)在无水甲苯(25 ml)的混合物加热回流24小时。

在真空下除去挥发物,把固体剩余物悬浮在乙醚/石油醚(50:50)中并过滤;滤液真空蒸发得到油状液(2.15 g)用色谱在硅胶柱(洗脱液:石油醚/乙醚3:1)提纯,这样得到1.40 g N-羧乙氧基-2,2,2-三氟-1-苯基乙胺[(K); R₁₀=Et; R₂=Ph; R₅=F]无色油状液。

NMR (CDCl₃) δ : 7.3-7.7 (m, 5H, Ph), 4.25 (q, 2H, COOCH₂) 1.2 (t, 3H, COOCH₂CH₃)

IR(纯净): 1725, 1680 cm⁻¹

把N-羧乙氧基-2,2,2-三氟-1-苯基乙胺(210 mg)在无水乙醚(5.0 ml)的溶液于室温下滴加到新制的碘化甲基镁在乙醚(8.0 ml)的1 M溶液中;然后反应混合物回流0.5小时,接着室温下搅拌1小时。

用冰浴冷却到0℃后,用1 N盐酸(10 ml)中止反应,然后

用乙醚提取。用水，1 N 硫代硫酸钠，盐水洗涤该有机提取液并用硫酸钠干燥。真空下除去溶剂后，用快速色谱在硅胶柱（洗脱液：石油醚/乙醚 4 : 1）提纯该粗制品，得到 730 mg (R S) - N - (1 - 三氟甲基 - 1-苯乙基氨基甲酸乙酯 [(VIII) ; $R_1 = Et$; $R_2 = Ph$; $R_3 = CH_3$; $R_5 = F$] 白色固体。

NMR ($CDCl_3$) δ : 7.3-7.6 (m, 5H, Ph), 5.55 (bs, 1H, NH), 4.05 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 2.05 (m, 3H, $PhCCH_3(CF_3)$), 1.20 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$).

MS (m/z) : 261 M^{++} ; 192 $M - \cdot CF_3|^+$

用 48 % 氢溴酸 (2 ml) 处理溶于二噁烷 (6.0 ml) 的该氨基甲酸酯 (730 mg)，然后加热混合物回流 16 小时。

冷却并用水稀释后，用乙醚洗涤该溶液，1 N NaOH 碱化到 pH 12-13 然后用乙醚提取；盐水洗涤该有机提取液后，硫酸钠干燥。滤除脱水剂，加 2.2 N 盐酸 (1 ml) 然后减压下除去溶剂，这样得到的粗制油状液从乙腈中结晶出来，得到 435 mg 标题化合物。

MS (m/z) : 189 M^{++} ; 174 $M - \cdot CH_3|^+$; 120 $M - \cdot CF_3|^+$

实 施 例 5

(22 R S) - N - (1, 1, 1 - 三氟 - 2 - 苯基丙 - 2 - 基) - 3 - 氧代 - 4 - 氮杂 - 5 α - 雄甾 - 1 - 烯 - 17 β - 羧酰胺 [(I) ; X = 双键; Y = 单键; B = 键; R = H; $R_1 = H$; R_2

$=ph; R_3 = CH_3; R_4 = F; R_5 = F; A = F]$ 。

把3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -硫代羧酸-2-吡啶酯(205 mg)溶于含碘甲烷(63 μ l)的二氯甲烷(2.5 ml)中。室温下搅拌15分钟后,加入溶于3 ml DMF的(R,S)-1-三氟甲基-1-苯基乙-1-胺(160 mg),然后该混合物在100 $^{\circ}C$ 加热8小时。反应混合物倾入水(75 ml)中并用二氯甲烷提取。

用1 N盐酸,水洗涤有机提取液,硫酸钠脱水,然后减压蒸去溶剂。

乙酸乙酯溶液解固体剩余物,滤除不溶性固体,滤液在硅胶柱(洗脱液:乙酸乙酯/二氯甲烷 20:1)色谱分离,得到47 mg标题化合物,用正戊烷处理使之固化(熔点151—155 $^{\circ}C$)。

NMR (CDCl₃) δ : 7.48-7.35 (m, 5H, Ph), 6.79 (dd, 1H, H(1)) 5.88 (d, 1H, NH(21)), 5.81 (dd, 1H, H(2)), 5.48 (s, 1H, NH(4)), 3.33 (dd, 1H, H(5 α)), 2.05 and 2.07 (2s, 3H, NHCH₃(CF₃)Ph), 0.98 and 0.97 (2s, 3H, CH₃(19)), 0.72 and 0.68 (2s, 3H, CH₃(18)).

MS(m/z) : 488 M⁺; 473 M - CH₃ |⁺; 173 ⁺C(CF₃)(CH₃)Ph |⁺

按照类似方法和使用合适的原料制备了下列化合物:

N-(2,2,2-三氟-1,1-二苯乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-3-氧代-4-

氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;
N-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺。

实 施 例 6

(22R, S)-N-(4,4,4)-三氟-3-亚甲基-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺
[(I); X=双键; Y=双键; B=键; R=H; R₁=H;
R₂=OH; R₃=H; R₄不存在; A=CH₃;
R₅=CF₃]

向室温下保存在氮气氛中的叔丁醇钾(9 mg)在二甲亚砜(0.5 ml)的搅动溶液中分批加入碘化甲基三苯基(44 mg)。

10分钟后用(22R, S)-N-(1,1,1-三氟-2-氧丁-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺(30 mg)在1.5 ml二甲亚砜溶液滴加到这样制得的内盐黄色溶液。几分钟之内溶液变得透明。乙酸乙酯稀释后,水洗涤反应混合物,硫酸钠干燥并减压蒸出溶剂。快速色谱(洗脱液:二氯甲烷/丙酮50:50)提纯该粗制油状液,得到21 mg标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 6.78 (d, 1H, H(1)), 5.80 (dd, 1H, H(2)), 5.75 (d, 1H, NH(21)), 5.55 (bs, 1H, NH(4)), 5.60 and 5.35 (2m, 2H, C=CH₂), 4.70 (m, 1H, NHCH(CH₃)), 3.33 (dd, 1H, H(5 α)), 1.35 (d, 3H, NHCH(CH₃)), 0.97 (s, 3H, CH₃(19)), 0.70 (s, 3H, CH₃(18)).

按照类似方法制备了下列各化合物:

N-(5,5,5-三氟-4-亚甲基-2-甲基戊-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基-2-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-亚甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

实 施 例 7

(2,2 R S-2,3 R S)-N-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺 [(I); X=单键; Y=单键; B=键; R=H; R₁=H; R₂=CH₃; R₃=H; R₄=H; A=CH₃; R₅=CF₃].

使(2,2 R S)-N-(2-三氟甲基丁-1-烯-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺 (21 mg) 在乙酸乙酯的溶液在有 10% Pd/C (4 mg) 的情况下室温加压 (30 psi) 氢化 3 小时。

滤去催化剂, 在真空中蒸出溶剂。

剩余物在硅胶柱(洗脱液:二氯甲烷/丙酮 50:50)色谱分离,得到16 mg 标题化合物。

NMR (CDCl_3) δ : 5.67 (s, 1H, NH(4)), 5.30 (d, 1H, NH(21)), 4.35 (m, 1H, NHCH(CH_3)), 3.03 (dd, 1H, H(5 α)), 2.35 (m, 1H, -CH(CH_3)CF₃), 1.23 (2d, 6H, NHCH(CH_3)CH(CH_3)CF₃), 0.87 (s, 3H, CH₃(19)), 0.70 (s, 3H, CH₃(18)).

按照类似方法制备了下列各化合物:

N-(5,5,5-三氟-2,4-二甲基戊-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-2,3-二甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(5-甲基-2-三氟甲基己-3-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(3-二氟甲基庚-2-基)-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(5-甲基-2-二氟甲基己-3-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺;

N-(3-二氟甲基庚-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺。

实 施 例 8

N-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -羧酰胺[(I); X=双键; Y=单键; B=键; R=H; R₁=H; R₂=CH₃; R₃=H; R₄=H; A=CH₃; R₅=CF₃]

向悬浮在氯苯(5.0 ml)的N-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾烷-17 β -羧酰胺[(I); X=单键; B=单键; Y=单键; R=H; R₁=H; R₂=CH₃; R₃=H; R₄=H; A=CH₃; R₅=CF₃](55 mg)中加入苯亚硒酸酐(64 mg),混合物回流4小时。真空下除去溶剂,剩余物溶于二氯甲烷;用碳酸氢钠饱和氯化钠洗涤有机溶液,硫酸钠脱水,减压蒸出溶剂。

棕色粗品经硅胶柱(洗脱液:二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇 50:45:5)色谱分离提纯,得到28 mg标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 6.78 (d, 1H, H(1)), 5.80 (dd, 1H, H(2)), 5.67 (s, 1H, NH(21)), 5.30 (d, 1H, NH(21)), 4.35 (m, 1H, NHCH(CH₃)-), 3.33 (dd, 1H, H(5 α)), 2.35 (m, 1H, CH(CH₃)CF₃), 1.23 (2d, 6H, NHCH(CH₃)CH(CH₃)CF₃), 0.97 (s, 3H, CH₃(19)), 0.68 (s, 3H, CH₃(18)).

按照类似方法制备了下列各化合物：

N—(5, 5, 5—三氟—2, 4—二甲基戊—3—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺；

N—(4, 4, 4—三氟—2, 3—二甲基丁—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺。

实 施 例 9

(22RS)—N—(4, 4, 4—三氟丁—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺〔(I)；X=双键；Y=单键；B=键；R=H；R₁=H；R₂=CH₃；R₃=H；R₄=H；A=H；R₅=CF₃〕。

把(22RS—23RS)—N—(4, 4, 4—三氟—3—羟基丁—2—基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺〔(XN)；X=双键；B=单键；R=H；R₁=H；R₂=CH₃；R₃=H；R₄=H；R₅=CF₃〕(50mg)在室温氮气氛下溶于1, 2—二氯乙烷(1.3ml)；加入固体90% 1, 1'—硫代羰基二咪唑(45mg)，混合物在75℃(油浴温度)下加热3小时。

经快速色谱硅胶柱(洗脱液：二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇50：45：5)提纯该反应混合物，得到61mg(22RS—23RS)—N—〔4, 4, 4—三氟—3—{〔(咪唑—1—基)硫代羰基]氧}丁—2—基〕—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺〔(VII)；X=双键；B=键；R=H；R₁=H；R₂=CH₃；R₃=H；R₄=H；R₅=CF₃〕。

氢化三丁基锡(0.049ml)在甲苯(2.5ml)中加热

到回流然后在 15 分钟内滴加 N—〔4, 4, 4—三氟—3—
 {〔(咪唑—1—基)硫代羰基〕氧}丁—2—基〕—3—氧代—4—
 —氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺 (51 mg) 在甲苯
 (1.3 ml) 的溶液混合物回流 85 分钟。

减压蒸去溶剂，然后用快速色谱在硅胶柱(洗脱液：二氯甲烷/
 乙酸乙酯/甲醇 50 : 45 : 5) 提纯该剩余物，得到标题产物 (
 27 mg)

MS(m/z) : 426 M⁺; 411 M - $\cdot\text{CH}_3$ |⁺

NMR (CDCl₃) δ : 6.78 (d, 1H, H(1)), 5.80 (dd, 1H, H(2)),
 5.67 (s, 1H, NH(4)), 5.30 (d, 1H, NH(21)), 4.35 (m, 1H,
 —NHCH(CH₃)—), 3.33 (dd, 1H, H(5 α)), 2.42 and 2.28 (2m, 2H,
 —CH₂CF₃), 1.25 (d, 3H, —NHCH(CH₃)—), 0.97 (s, 3H, Me(19)),
 0.68 (s, 3H, Me(18)).

按照类似方法和使用合适的原料制备了下列各化合物：

N—〔5, 5, 5—三氟—2—甲基戊—3—基〕—3—氧代—4—
 氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺；

N—〔4, 4, 4—三氟—2—甲基丁—2—基〕—3—氧代—4—
 氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺。

实 施 例 10

口服用刻痕片剂，每片含有 250 mg 有效成分，其制造方法如
 下：

组成 (10 , 000 片)

N—(2 , 2 , 2—三氟苯乙基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺	2500 g
玉米淀粉	275 g
滑石粉	187 g
硬脂酸钙	38 g

有效成分用甲基纤维素的 4 % W/V 水溶液制粒。向烘干的颗粒中加入其余组分的混合物，然后把最终混合物压制成适当重量的药片。

实 施 例 11

口服用拼合式硬明胶胶囊，每个含有 250 mg 有效成分，其制造方法如下：

组成 (10 , 000 胶囊)

N—(2 , 2 , 2—三氟苯乙基)—3—氧代—4—氮杂—5 α —雄甾—1—烯—17 β —羧酰胺	2500 g
乳糖	1000 g
玉米淀粉	300 g
滑石粉	65 g
硬脂酸钙	35 g

有效成分用淀粉—乳糖混合物混合，接着与滑石和硬脂酸钙混合。

实 施 例 12

口服刻痕片剂，每片含有 250 mg 有效成分，其制造方法如下：

组成(10,000片)

N-(2,2,2-三氟苯乙基)-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄 甾-1-烯-17 β -羧酰胺	2500g
玉米淀粉	280g
滑石粉	180g
硬脂酸钙	40g

有效成分用甲基纤维素的4% W/V水溶液制粒。向烘干的颗粒加入其余组分的混合物，然后把最终混合物压制成适当重量的药片。